

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 3

S. 713—1086

Hans-J. Teuber und Gustl Schmitt

Hydrierungsversuche an 5-Methoxy-indol

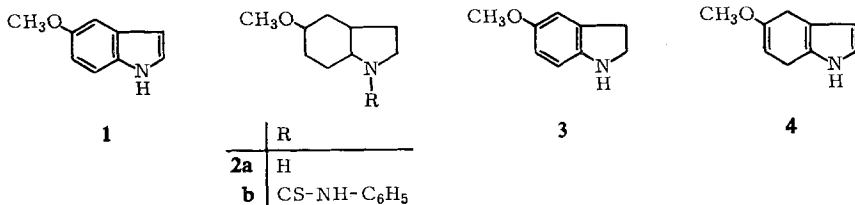
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 8. August 1968)

5-Methoxy-indol (**1**) liefert bei der katalytischen Hydrierung an Rutheniumdioxid 5-Methoxy-perhydroindol (**2a**), bei der Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak das 4.7-Dihydro-Derivat **4**.

Hydrierte Indole interessieren in zunehmendem Maße als Zwischenprodukte für Synthesen sowie für pharmakologische Zwecke¹⁾. Unter den Di- und Tetrahydro-Derivaten kommt dabei neben den 2.3-Dihydro-Verbindungen mehr und mehr den im Benzolring hydrierten Abkömmlingen besondere Bedeutung zu, die in Einzelfällen unmittelbar synthetisch zugänglich sind²⁾.

Wir haben versucht, hydrierte Indole mit einer Sauerstoff-Funktion in 5-Stellung herzustellen, und zu diesem Zweck 5-Methoxy-indol (**1**) nach verschiedenen Verfahren reduziert.



¹⁾ Zum Beispiel als Ganglienblocker: Vgl. *M. P. Mertes, S. A. Nerurkar und E. J. Walaszek, J. med. Chem.* **11**, 106 (1968).

²⁾ Z. B. 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol: *S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel und P. Franke, Z. Chem.* **6**, 107, 183 (1966); *A. N. Kost, L. G. Ovseneva und T. G. Shuvaeva, Khim. heterotsikl. soedinenii* **2**, 717 (1966), *C. A.* **66**, 115537 k (1967); über Tetrahydroindole vgl. *V. I. Shvedov, A. V. Bocharnikova und A. N. Grinev, ebenda* **4**, 137 (1968). Ein Hexahydroindol ist von *R. Kuhn und I. Butula* bereitet worden: *Angew. Chem.* **80**, 189 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 208 (1968).

Da bei der Hydrierung an Nickel der Indolring gespalten werden kann³⁾, haben wir zur Gewinnung des Perhydroderivats **2a** zunächst an Platin in Essigsäure (Normalbedingungen) hydriert. Dabei entstand ein überwiegend basisches Produkt, das jedoch noch neutrale Komponenten mit intaktem Pyrrolring enthält (Fichtenspan-Reaktion, Elektrophorese). Wir nehmen an, daß neben **2a** 5-Methoxy-4.7-dihydroindol (**4**) oder das 2.3-Dihydro-Derivat (**3**) entsteht, das durch den Luftsauerstoff wieder zu **1** dehydriert wird. Das gleiche Gemisch fällt auch bei Verwendung von mit Rhodium aktiviertem Platin als Katalysator trotz des bei Raumtemperatur schnelleren Reaktionsverlaufs an.

Wir haben daraufhin an Rutheniumdioxid⁴⁾ hydriert und bei Umsetzung in 90proz. Äthanol unter erhöhtem Druck und bei etwa 100° zu 86% das Octahydro-Derivat **2a** erhalten. Dieses gibt die bekannten Farbreaktionen auf sek. aliphatische Amine⁵⁾ und läßt sich als Hydrochlorid sowie als Phenylthioharnstoff-Derivat (**2b**) charakterisieren. **2a** dürfte in der *cis*-Form (Ring-Verknüpfung) vorliegen⁶⁾.

Es war ferner unsere Absicht, den Benzolring von **1** selektiv zu hydrieren. Hierzu bot sich die Metall/Ammoniak-Reduktion an, von der bei substituierten 6-Methoxyindolen bereits mit Erfolg Gebrauch gemacht worden ist⁷⁾. Mit Lithium unter nachträglicher Zugabe von Äthanol erhielten wir 84% 5-Methoxy-4.7-dihydro-indol (**4**), dessen Pyrrolkern intakt bleibt. Dies folgt, abgesehen von vergeblichen Versuchen der Acetylierung, Benzoylierung und Umsetzung mit Phenylisocyanat (auch mit Morpholin tritt keine Reaktion ein), aus der positiven Fichtenspan-Reaktion, vor allem aber dem NMR-Spektrum, das isomere Strukturen ausschließt.

Die bei 6.0 und 6.6 ppm anzutreffenden Einprotonen-Triplets sind für 2.3-dialkylierte Pyrrole charakteristisch⁸⁾. Ihre wechselseitige Bezogenheit folgt bei **4** auch aus dem Doppelresonanz-Experiment. Ein nur geringfügig aufgespaltenes Vierprotonen-Singulett bei 3.2 ppm verlangt, daß die zugehörigen beiden Methylen-Gruppen in 4.7-Stellung angeordnet sind, eine etwaige Konjugation der Doppelbindung mit dem Pyrrolkern also auszuschließen ist. Die Methoxy-Gruppe gibt sich in einem Singulett bei 3.55 ppm zu erkennen, der benachbarte olefinische Wasserstoff mit einem verbreiterten Signal bei 4.7 ppm (schwache Kopplung mit Methylen-Protonen; Doppelresonanz-Versuch) und die NH-Funktion in einem breiten Peak

³⁾ R. Willstätter, F. Seitz und J. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 385 (1925). Vgl. auch W. C. Sumpster und F. M. Miller, Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems, S. 37, Interscience Publishers, New York 1954.

⁴⁾ M. Freifelder und G. R. Stone, J. org. Chemistry **26**, 3805 (1961).

⁵⁾ F. Feigl, Tüpfelanalyse, 4. Aufl., Bd. 2, S. 264 und 266, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1960.

⁶⁾ F. E. King, J. A. Bartrop und R. J. Walley, J. chem. Soc. [London] **1945**, 277; F. E. King, D. M. Bovey, K. G. Mason und R. L. St. D. Whitehead, ebenda **1953**, 250.

⁷⁾ R. B. Woodward, Plenarvortrag (Synthese von Vitamin B₁₂), 5th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, London 1968. — *Ann. b. d. Korr.* (13. 12. 1968): Vgl. auch die uns erst jetzt bekannt gewordene Notiz von W. A. Remers, G. J. Gibs, Ch. Pidacks und M. J. Weiss, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5513 (1967).

⁸⁾ Vgl. N. S. Bhacca, L. F. Johnson und J. N. Shoolery, NMR Spectra Catalog, Spektrum No. 278, Varian Associates, Palo Alto 1963.

bei 7.7 ppm. Das IR-Spektrum ist mit scharfen Banden bei 3268, 1656, einem Multiplett um 1180 sowie Banden bei 1005, 797 und 746/cm mit der angenommenen Konstitution in Übereinstimmung.

Die Metall/Ammoniak-Reduktion erfolgt bei **1** somit analog derjenigen beim 2- und 3-Methoxy-carbazol⁹⁾ sowie beim Indol selbst, das ebenfalls das 4.7-Dihydro-Derivat ergibt¹⁰⁾. Die Versuche bestätigen somit erneut, daß der Pyrrolring unter den gewählten Reduktionsbedingungen nicht angegriffen wird¹¹⁾.

Herrn Dr. A. Dieffenbacher, Varian AG, Zürich, danken wir für die NMR-Doppelresonanz-Versuche, Herrn Dr. H. Kral, Firma W. C. Heraeus, Hanau, für die Überlassung von Katalysatoren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, für eine Beihilfe.

Beschreibung der Versuche¹²⁾

5-Methoxy-perhydroindol (2a): 10.0 g *5-Methoxy-indol* (**1**) in 250 ccm Äthanol und 25 ccm Wasser werden an 1 g *Rutheniumdioxid*⁴⁾ (Versuche mit verschiedenen Katalysator-Chargen) unter Rühren bei 105°/80 at H₂ Anfangsdruck 6 Stdn. hydriert (Druckabfall im 0.5-l-Autoklaven auf 60 at bei 19°). Man filtriert, dampft i. Vak. ein, nimmt das zurückbleibende braune Öl in 150 ccm 2*n* H₂SO₄ auf und entfernt neutrale Begleitstoffe mit Chloroform (3 × 100 ccm). Nach Alkalisieren wird mit Äther (5 × 200 ccm) extrahiert. Trocknen des Auszugs mit Natriumsulfat, Eindampfen (8.62 g Rückstand) und Destillieren liefern 8.3 g (86%) farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 38°. Mit Nitroprussid-natrium/Acetaldehyd sowie mit Kupfertetramminsalz/Schwefelkohlenstoff erhält man die bekannten Reaktionen⁵⁾.

C₉H₁₇NO (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 68.87 H 11.04 N 9.18

Das *Hydrochlorid* scheidet sich aus der trocknen äther. Lösung von **2a** beim Einleiten von HCl als Harz ab, das nach Tagen kristallisiert. Nach Abpressen auf Ton und Umlösen aus Äthanol farblose Würfel vom Schmp. 131°.

C₉H₁₇NO · HCl (191.4) Ber. C 56.85 H 9.48 Gef. C 56.84 H 9.44

5-Methoxy-1-phenylthiocarbonyl-perhydroindol (2b) erhält man beim Vereinigen von 0.2 g **2a** in 2 ccm Benzol mit 0.2 g *Phenylsenföl* in 1 ccm Benzol. Das nach Einengen bei Zugabe von 1.5 ccm Ligroin gefällte amorphe, gelbliche Produkt geht aus Äthanol in farblose Blättchen vom Schmp. 126° über.

C₁₆H₂₂N₂OS (289.3) Ber. C 66.18 H 7.64 N 9.65 Gef. C 65.85 H 7.44 N 9.72

5-Methoxy-4.7-dihydro-indol (4): Zur Lösung von 11.02 g (75 mMol) *5-Methoxy-indol* (**1**) in 75 ccm Tetrahydrofuran (Dreihalskolben; Stickstoff) läßt man unter Rühren 300 ccm *Ammoniak* fließen. Man fügt dann während 5 Min. 6 g *Lithium* hinzu, rührt 10 Min. und tropft anschließend während 20 Min. 210 ccm absol. Äthanol ein (Entfärbung). Nach Durch-

⁹⁾ H.-J. Teuber und D. Cornelius, Liebigs Ann. Chem. **671**, 127 (1964).

¹⁰⁾ S. O'Brien und D. C. C. Smith, J. chem. Soc. [London] **1960**, 4609.

¹¹⁾ P. E. Cross und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] **1964**, 5919; H. Smith, Organic Reactions in Liquid Ammonia (G. Jander, H. Spandau und C. C. Addison, Chemie in nichtwäßrigen Lösungsmitteln, Bd. I, Teil 2), S. 277, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1963.

¹²⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren (in KBr) wurden mit dem Gerät von Perkin-Elmer, Modell 21, die NMR-Spektren (in Deuteriochloroform; TMS-Standard) mit der Varian-Apparatur HA-100 aufgenommen.

blasen von Stickstoff zur Entfernung des Ammoniaks wird mit 200 ccm Äther überschichtet, nach Zugabe von 200 ccm Wasser der Äther abgetrennt und weiter mit Äther extrahiert (3×200 ccm). Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen des Auszugs ergeben 10.8 g bräunliches Öl, das alsbald kristallin erstarrt (9.2 g 4). Das aus Petroläther noch rosafarbene Produkt wird in Benzol durch Filtrieren über Aluminiumoxid gereinigt und dann nochmals aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 66.5° , Misch-Schmp. mit **1** 30° tiefer. Der farblose Stoff wird an der Luft rötlich, später braun. Salzsäure verharzt.

$C_9H_{11}NO$ (149.2) Ber. C 72.45 H 7.43 $1 OCH_3$ 20.40
Gef. C 72.69 H 7.52 OCH_3 19.85

6stdg. Kochen mit *Morpholin* läßt **4** unverändert. Erhitzen mit *Acetanhydrid* oder *Benzoylchlorid* in Gegenwart von *Pyridin* liefert harzige Produkte, ebenso mit *Phenylisocyanat* in Benzol.

[360/68]