

Beiträge zur Chemie des Indols, VIII¹⁾

Decarboxylierungen einiger 1-Alkyl-2-carboxy-3-indolessigsäuren sowie Synthese eines 5-Thiocyanato-2,3-dihydroindols

Peter Rosenmund*, Gert Meyer^{1a)} und Ingeborg Hansal^{1a)}

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.,
Laboratorium Niederursel, D-6000 Frankfurt am Main 50, Niederurseler Hang

Eingegangen am 4. April 1975

2a–d, leicht darstellbar aus *N*-Alkyl-*N*-phenylhydrazin und 2-Oxoglutar säure, werden mit hoher Ausbeute zu **4a–d** decarboxyliert. **2a** wird zum Dihydroindol **3a** reduziert und über das Amid **5a** zum 5-Thiocyanatoderivat **6a** umgesetzt.

Contributions to the Chemistry of Indole, VIII¹⁾

Decarboxylations of Some 1-Alkyl-2-carboxy-3-indolacetic Acids and Synthesis of a 5-Thiocyanato-2,3-dihydroindole

2a–d, easily produced from the *N*-alkyl-*N*-phenylhydrazines **1a–d** and 2-oxoglutaric acid, are decarboxylated to the compounds **4a–d** in high yields. **2a** is reduced to the 2,3-dihydro compound **3a** and reacts *via* the amide **5a** to the 5-thiocyanato derivative **6a**.

Die aus 2-Oxoglutar säure und den *N*-Alkyl-*N*-phenylhydrazinen **1a–d** bequem und in hoher Ausbeute darstellbaren Indoldicarbonsäuren **2a–d** lassen sich, wie wir fanden, äußerst leicht protonenkatalytisch zu den *N*-alkylierten Indolessigsäuren **4a–d** decarboxylieren. Hiermit steht eine neue²⁾ Methode zur Verfügung, *N*-Alkyl-3-indolessigsäuren in kurzer Zeit darzustellen. Der Weg läßt sich zu einer Eintopfreaktion ausbauen.

Die Fischersche Indolsynthese von **1** nach **2** läuft dabei in halbkonz. Salzsäure bei Raumtemperatur unter Selbsterwärmung ab, im Falle **1d** → **2d** läßt sich so jedoch eine teilweise Spaltung in das sehr schwerlösliche Hydrochlorid von **1d** nicht vermeiden. **2a** wurde bereits früher dargestellt³⁾, desgleichen wurde aus **2a** bereits **4a** gewonnen, jedoch über eine Cu-katalysierte Pyrolyse in geringerer Ausbeute³⁾. Die auch an anderen 2-Indolcarbonsäuren beobachtbare⁴⁾ leichte Abspaltbarkeit der Carboxylgruppe macht sich deutlich in den Massenspektren von **2b–d** (hier wohl thermisch bedingt) bemerkbar, wo *m* – 44 ein signifikantes Bruchstück bildet. Die Decarboxylierung von **2a–d** tritt

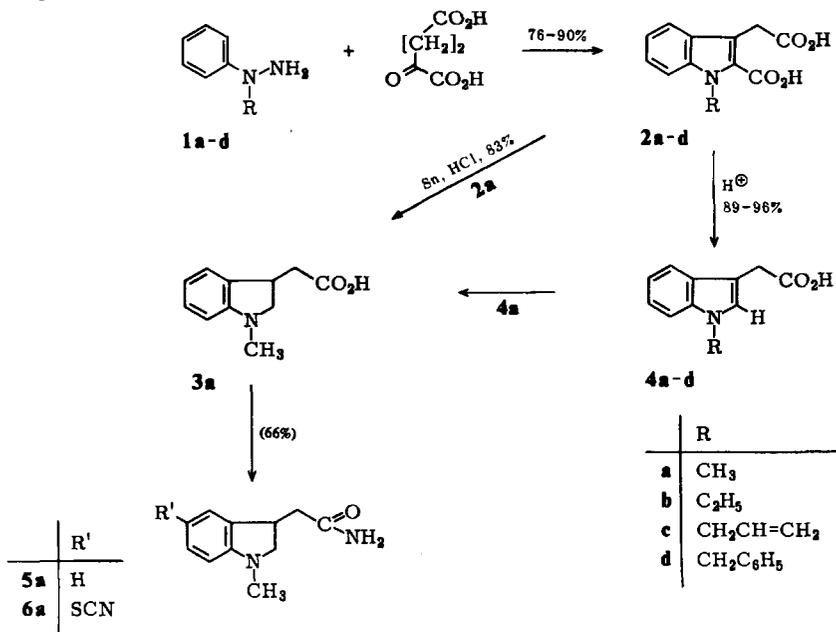
¹⁾ VII. Mitteil.: P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer und R. Frische, Chem. Ber. 108, 1871 (1975). — ^{1a)} Aus den Staatsexamensarbeiten G. Meyer und I. Hansal, Univ. Frankfurt a. M. 1963 und 1973.

²⁾ Eine gute Darstellungsweise für *N*-alkylierte 3-Indolessigsäure geben M. Julia und M. Tschernoff, Bull. Soc. Chim. France 1960, 749, an. **3c** scheint jedoch bislang unbekannt zu sein.

³⁾ F. E. King und Ph. L'Eucluyer, J. Chem. Soc. 1934/II, 1901.

⁴⁾ Vgl. z. B. R. A. Abramovitch, J. Chem. Soc. 1956, 4593; G. R. Clemon und I. C. Seaton, ebenda 1954, 2582.

bereits in geringem Umfang bei deren Darstellung auf, insbesondere bei Erwärmung. Die in der Literatur empfohlene Reinigung der Dicarbonsäure **2a** aus siedendem Eisessig³⁾ ist stets mit z. T. erheblicher Decarboxylierung verbunden. In den Massenspektren von **2** ist, für anhydridbildende Dicarbonsäuren typisch, ein $M - 18$ -Peak zu finden, nach Abspaltung der beiden Carboxylreste ist Bildung des *N*-Alkylchinolinium-Ions anzunehmen, das in allen Spektren unter Verlust des *N*-Alkylrestes einen Peak bei $m/e = 129$ ergibt.



In engerem Zusammenhang mit unseren Untersuchungen auf dem Eseringebiet stehen die folgenden Versuche zur Darstellung von **5a**, welches als Modell zur Einführung von Schwefel benötigt wurde. **3a** konnte auf einfachste Weise in einer Eintopfreaktion aus **2a** durch hintereinandergeschaltete Decarboxylierung und Reduktion mit Sn/HCl in hoher Reinausbeute gewonnen werden. Aus **3a** entsteht **5a** mittels der Anhydridmethode⁵⁾, und **5a** konnte darauf mittels der Kupferrhodanid-Methode⁶⁾ in 5-Stellung in guter Ausbeute zu **6a** rhodanisiert werden. Da die Rhodanierung eine normale aromatische Substitution ist, käme als Konkurrenzreaktion zu der regelmäßigen *p*-Substitution lediglich die *o*-Substitution in Frage. Um diese auszuschließen, wurde im Vergleich zu *N,N*-Dimethyl-4-thiocyanatoanilin das UV-Spektrum von **6a** aufgenommen. In beiden Verbindungen ist eine im Vergleich zum Edukt starke Rotverschiebung (20–30 nm), verbunden mit einer kräftigen Anhebung der Extinktion, zu beobachten. Der analoge Kurven-Habitus belegt die Identität der Chromophore, auch das von **6a** aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum beweist die Substitution in 5-Stellung.

⁵⁾ Vgl. Th. Wieland und B. Heinke, *Angew. Chem.* **69**, 362 (1957).

⁶⁾ Vgl. M. Bögemann, S. Petersen, O.-E. Schultz und H. Söll in *Methoden der Organ. Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. IX, S. 860f., G. Thieme, Stuttgart 1955; H. P. Kaufmann in *Neuere Methoden der präp. Organ. Chemie*, Bd. I, S. 245, Verlag Chemie, Berlin 1943.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für eine Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Die R_F -Werte beziehen sich auf Kieselgel-DC, Laufmittel Essigester/Eisessig (40 : 1), wo nicht anders vermerkt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dicarbonsäuren 2a–d: 14.6 g (0.1 mol) 2-Oxoglutar-säure (in wenig Wasser) werden mit der äquivalenten Menge des jeweiligen *N*-Alkyl-*N*-phenylhydrazins 1 2–3 h gerührt und gegen Ende kurzzeitig auf 50–60°C erwärmt. Man fügt darauf zur wieder abgekühlten Mischung in einem Guß unter kräftigem Schütteln oder Rühren die 3–4fache Volumenmenge halbkonz. Salzsäure hinzu. Als bald scheidet sich die Dicarbonsäure kristallin ab, man läßt 3–4 h stehen, das Filtrat ergibt häufig Nachfällungen. Wo nicht anders vermerkt, kommt das mit Wasser gewaschene Rohprodukt zur Weiterverarbeitung.

1. *2-Carboxy-1-methyl-3-indoleessigsäure (2a):* Gelbgrünes Kristallpulver. Ausb. 21.0 g (90%). Schmp. (Eisessig) 235°C (Lit.³⁾ 236°C, Zers.), R_F 0.4. – UV (Methanol, 13 mg/Liter), $\lambda(\epsilon)$: 297 (15000), 257 (1200) bzw. $\tilde{\nu} \cdot 10^2$ (lg ϵ): 337 (4.176), 412 (3.079). – ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO/TMS, 100 MHz): CH₂ δ = 4.1 ppm (s), NCH₃ 3.9 (s).

C₁₂H₁₁NO₄ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01 Gef. C 61.73 H 4.87 N 5.86

2. *1-Äthyl-2-carboxy-3-indoleessigsäure (2b):* Ausb. 22 g Rohprodukt (89%) von gipsartiger Konsistenz, welches etwas Decarboxylierungsprodukt 4b enthält. Man reinigt mittels Säulen-chromatographie (Kieselgel, Essigester). Schmp. 195°C (Äthanol/Wasser), R_F 0.43. – MS (70 eV, 140°C), m/e (%): 44 (19), 77 (16), 101 (18), 102 (18), 115 (14), 129 (42), 143 (12), 158 (100), 188 (20), 203 (60), 229 (22), 247 (25).

C₁₃H₁₃NO₄ (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67 Gef. C 63.25 H 5.19 N 5.33

3. *1-Allyl-2-carboxy-3-indoleessigsäure (2c):* Ausb. 21.5 g (83%), Schmp. 209°C (Methanol/Wasser), R_F 0.42. – MS (70 eV, 140°C), m/e (%): 41 (36), 44 (21), 97 (17), 114 (13), 128 (38), 129 (33), 156 (42), 170 (100), 215 (59), 241 (26), 259 (28).

C₁₄H₁₃NO₄ (259.3) Ber. C 64.86 H 5.05 N 5.40 Gef. C 64.85 H 5.05 N 5.51

4. *1-Benzyl-2-carboxy-3-indoleessigsäure (2d):* Das Rohprodukt enthält das schwerlösliche Hydrochlorid von 1d. Man befreit hiervon durch Lösen in verd. Natronlauge, Ausschütteln mit Äther und Wiederansäuern. Ausb. 23.5 g (76%), Schmp. 232°C (Methanol), R_F 0.35. – UV (Methanol, 15 mg/Liter), $\lambda(\epsilon)$: 295 (15030), 258 (Min) (1670), 230 (21600) bzw. $\tilde{\nu} \cdot 10^2$ (lg ϵ): 358 (4.177), 388 (3.223), 435 (4.340). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃/DMSO/TMS): CH₂CO δ = 4.1 ppm (s), NCH₂ 5.6 (s). – MS (70 eV, 140°C), m/e (%): 77 (4), 91 (100), 115 (4), 129 (13), 220 (14), 265 (13), 291 (9), 309 (6).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3) Ber. C 69.89 H 4.89 N 4.53 Gef. C 70.00 H 4.88 N 4.64

5. *2-Methoxycarbonyl-1-methyl-3-indoleessigsäure-methylester:* Aus 2a und Diazomethan in methanolisch-ätherischer Lösung, Ausb. 85%, Schmp. 70°C (Methanol), R_F (CHCl₃/C₆H₆ (1 : 1): 0.45.

C₁₄H₁₅NO₄ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.31 H 5.78 N 5.07

6. *1-Benzyl-2-methoxycarbonyl-3-indoleessigsäure-methylester:* Aus 2d und Diazomethan in methanolisch-ätherischer Lösung. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther umgelöst; Nadeln vom Schmp. 75°C (76%). R_F (CHCl₃/C₆H₆ (1 : 1): 0.55.

C₂₀H₁₉NO₄ (337.4) Ber. C 71.20 H 5.68 N 4.15 Gef. C 71.05 H 5.70 N 4.27

Allgemeine Vorschrift zur Decarboxylierung der Dicarbonsäuren 2a–d zu 4a–d: 5 g der jeweiligen Dicarbonsäure werden mit 100 ml Eisessig/Wasser/konz. Salzsäure (13 : 5 : 5) solange auf ca.

112–115°C erwärmt, bis die CO₂-Abspaltung beendet ist (ca. 10 min). Man läßt erkalten, wobei bereits der größte Teil der 1-Alkyl-3-indolessigsäure in praktisch reiner Form kristallin ausfällt. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge läßt sich die Ausbeute bis nahezu quantitativ erhöhen.

7. *1-Methyl-3-indolessigsäure* (4a): Ausb. 3.8 g (93%), Schmp. 125°C (Lit.³⁾ 128°C), R_F 0.75. — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): CH₂ δ = 3.7 ppm, NCH₃ 3.6 (s).

C₁₁H₁₁NO₂ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.69 H 5.82 N 7.31

8. *1-Äthyl-3-indolessigsäure* (4b): Ausb. 3.95 g (96%), Schmp. 99°C (Äthanol/Wasser), R_F 0.70. — MS (70 eV, 130°C), m/e (%): 29 (44), 76 (15), 103 (20), 129 (20), 130 (80), 158 (100), 188 (11), 203 (92).

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.94 H 6.34 N 6.71

9. *1-Allyl-3-indolessigsäure* (4c): Ausb. 3.7 g (89%), Schmp. 79°C, R_F 0.80. — MS (70 eV, 130°C), m/e (%): 41 (22), 99 (14), 129 (12), 130 (22), 170 (100), 203 (24), 215 (50).

C₁₃H₁₃NO₂ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.56 H 6.04 N 6.37

10. *1-Benzyl-3-indolessigsäure* (4d): Es wird die 16fache Menge Säuregemisch angewendet. Ausb. 3.85 g (90%), Schmp. 150°C (Äthanol), R_F 0.7. — UV (Methanol, 40 mg/Liter), λ(ε): 285 (6100), 252 (2700) bzw. $\tilde{\nu} \cdot 10^2$ (lg ε): 351 (3.785), 395 (3.431). — ¹H-NMR (CDCl₃ + wenig DMSO/TMS): CH₂ δ = 3.6 ppm, NCH₂ 5.1 (s). — MS (70 eV, 130°C), m/e (%): 77 (4), 91 (100), 115 (4), 129 (9), 220 (34), 265 (28).

C₁₇H₁₅NO₂ (265.3) Ber. C 76.96 H 5.70 N 5.28 Gef. C 76.97 H 5.63 N 5.48

11. *1-Methyl-3-indolessigsäure-methylester*: Aus 4a und Diazomethan in methanolisch-ätherischer Lösung. Der Umsatz ist quantitativ. 1.0 g ergibt 0.59 g (50%) Ester vom Schmp. 34°C (Äther, Petroläther), R_F (CHCl₃/C₆H₆ 1 : 1): 0.65. Die Substanz ist zersetzlich.

12. *Eintopfvorschrift zur Darstellung von 1-Methyl-3-indolessigsäure* (4a): Stöchiometrische Mengen 2-Oxoglutar säure, gelöst in der gleichen Menge Wasser, und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin werden zusammen 1–2 h bei Raumtemp. gerührt, danach kurz erwärmt. Man gibt in einem Schuß 8 Volumenteile konz. Salzsäure/Wasser (1 : 1) zur abgekühlten Mischung und läßt 3–4 h ausreagieren. Danach wird die gleiche Menge Eisessig zugegeben und bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung auf 112–115°C erwärmt (Rückfluß). Nach Abkühlen (und Aufarbeiten der Mutterlauge) erhält man 90% 4a.

13. *1-Methyl-2,3-dihydro-3-indolessigsäure-hydrochlorid* (3a·HCl): 5.0 g 2a und 30 g Zinngranalien werden mit 30 ml halbkonz. Salzsäure und 10 ml Äthanol übergossen und 24 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt darauf das Äthanol durch den warmen Kühler entweichen und fügt jeweils nach 10–12 h noch zweimal 10 ml konz. Salzsäure + 10 g Zinn hinzu. In das Reaktionsprodukt in verd. Salzsäure klar löslich, ist die Reaktion beendet. Anderenfalls setzt man die Reduktion fort. Man dekantiert vom Zinn, engt die Flüssigkeit i. Vak. bis fast zur Trockene ein und nimmt sodann in ca. 1 Liter Wasser auf. Das Zinn wird mit H₂S gefällt, das Filtrat zur Trockene eingengt, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und beim isoelektrischen Punkt von pH 4–5 mit Äther ausgeschüttelt. Die trockene Ätherphase wird tropfenweise vorsichtig mit ca. 1 N äthanolischer Salzsäure versetzt und durch Reiben die kristalline Abscheidung des Hydrochlorids gefördert. Ausb. 4.0 g graue Kristalle (83%), aus Methanol/Äther farblos. Schmp. 182°C, R_F 0.78.

[C₁₁H₁₄NO₂]Cl (227.7) Ber. C 58.02 H 6.20 N 6.15 Gef. C 58.09 H 6.13 N 6.21

14. *1-Methyl-2,3-dihydro-3-indolacetamid* (5a): 2.27 g Hydrochlorid von 3a werden in 50 ml absol. THF mit 2.1 g Triäthylamin versetzt. Unter Kühlung auf –10°C und Feuchtigkeitsausschluß fügt man unter intensivem Rühren 1 g Chlorameisensäure-äthylester hinzu, beläßt 10 min, gibt dann in einem Schuß 6–8 ml konz. Ammoniak zu und läßt unter weiterem Rühren allmählich

auf Raumtemp. kommen. Nach ca. 2 h wird das Reaktionsmedium i. Vak. entfernt und der graue, kristalline Rückstand in Chloroform aufgenommen, welches mit 0.5 N NaOH und zweimal mit Wasser gewaschen wird. Man erhält 1.1 g (66%) Amid, welches zur völligen Reinigung in warmen Benzol gelöst und mit Petroläther zu langen Nadeln vom Schmp. 102°C gefällt wird. R_F (CHCl₃/Essigester 1:1): 0.22 (Edukt **3a** · HCl: 0.45). — UV (Methanol, 9.3 mg/Liter), $\lambda(\epsilon)$: 253 (6850), 302 (1690) bzw. $\tilde{\nu} \cdot 10^2$ (lg ϵ): 394 (3.836), 331 (3.228).

C₁₁H₁₄N₂O (190.2) Ber. C 69.44 H 7.42 N 14.73 Gef. C 69.38 H 7.38 N 14.64

15. *1-Methyl-5-thiocyanato-2,3-dihydro-3-indolacetamid (6a)*: 380 g (2 mmol) **3a** werden in 40°C warmen Benzol gelöst. Man gibt unter Rühren portionsweise frisch zubereitetes, trockenes Cu(SCN)₂ (780 mg, 2.2 Äquivalente) derart zu, daß der entstehenden Suspension zunächst eine kleine Menge (5%) Methanol zugegeben und nach jeder Zugabe von Cu(SCN)₂ abgewartet wird, bis sich die schwarze Farbe des Rhodanierungsmittels nach graulila verfärbt hat. Gegen Ende der Reaktion setzt man weitere 5% Methanol hinzu und erwärmt bis zum Sieden. Man dekantiert vom CuSCN, wäscht mit etwas Methanol nach und engt ein. Der Rückstand wird mit Wasser und Ammoniak behandelt, die Ausb. an Fällungsprodukt ist beinahe quantitativ. Man löst aus Benzol um, Schmp. 148°C. Die Verbindung ergibt im Gegensatz zu **5a** (rotorange) eine violette Cer(IV)-sulfat-Reaktion. — ¹H-NMR (CDCl₃ + wenig DMSO/TMS; 60 MHz): CDCl₃ 437; 6-H 434, 431.5, 425, 422.5 ($J_{6,7} = 9$, $J_{4,6} = 2.5$ Hz); 4-H 428, 425.5 ($J_{4,6} = 2.5$ Hz), 7-H 379, 370 ($J_{6,7} = 9$ Hz) (Angaben in Hz)⁷⁾. — UV (Methanol, 8.6 mg/Liter), $\lambda(\epsilon)$: 285 (13500) bzw. $\tilde{\nu} \cdot 10^2$ (lg ϵ): 351 (4.131).

C₁₂H₁₃N₃OS (247.3) Ber. C 58.28 H 5.30 S 12.94 Gef. C 58.16 H 5.22 S 12.91

⁷⁾ Die Signale von 6-H und 4-H überlagern sich, weswegen die Kopplungen in diesem Bereich bei diesem Lösungsmittelgemisch nicht sichtbar wurden. Die Angaben wurden hier aus mehreren Spektren ermittelt. Eindeutig ist das ¹H-NMR-Spektrum von 5-Thiocyanato-2-oxo-desoxyserolin (vgl. X. Mitteil., Arch. Pharm., i. Druck), dessen Signale sehr ähnlich mit diesen sind. Die beiden Amidprotonen erscheinen unterschiedlich bei 6.0 und 6.6 ppm (behinderte Amidrotation, wegen der z. T. schwierigen Auflösung aber zusätzlich Rotationsisomerie der Seitenkette möglich).