

Beiträge zur Chemie des Indols, XI¹⁾

Synthesen und Eigenschaften von 2-(2-Indolyl)-1,3-dicarbonylverbindungen, I²⁾ (Entaromatisierungseffekte in der Indolreihe)

Jürgen Gudjons³⁾, Rudolf Oehl und Peter Rosenmund*

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

Eingegangen am 23. Januar 1976

2-Nitrophenylacetylchlorid reagiert mit den Na-Salzen CH-acider Verbindungen zu den 2-Nitrobenzylketonen 7, die zu den 2-Indolylderivaten 10 katalytisch reduziert werden.

Contributions to the Chemistry of Indole, XI¹⁾

Syntheses and Properties of 2-(2-Indolyl)-1,3-dicarbonyl Compounds, I²⁾ (Dearomatisation Effects in the Indole Series)

2-Nitrophenylacetyl chloride reacts with the Na salts of CH-acidic compounds to give the 2-nitrobenzyl ketones 7 which are catalytically reduced to the 2-indolyl derivatives 10.

Wir erhielten früher⁴⁾ aus den 2-Nitrophenylacetylketonen 1 (R' und R'' = Kohlenwasserstoffreste) in guten Ausbeuten die entsprechenden Indolketone 2, begleitet von geringen Mengen der isomeren Benzazepinone 3, die infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften eigenes Interesse beanspruchen. Anstelle der zur Synthese von 1 verwendeten Enamine lassen sich auch die Na-Salze von CH-aciden Verbindungen (mit mindestens gleich gutem Erfolg wie die Alkoxy-Mg-Derivate) mit 2-Nitrophenylacetylchlorid umsetzen. Man gelangt auf diese Weise zu den 2-Nitrobenzyl-tricarbonyl- bzw. analogen Verbindungen 7, die wir darstellten, um zu prüfen, ob

1. die statistische Chance einer erhöhten Benzazepinonbildung genutzt wird,
 2. gegebenenfalls entstehende Indole 10 mit β -Dicarbonylfunktion in 2-Stellung Eigenschaften aufweisen, die an einfachen Indolketonen latent sind,
 3. derartige Verbindungen 10 zu weiteren Synthesen herangezogen werden können.
- u. W. sind bislang 2 Beispiele der Synthese von 2-Nitrobenzyl-tricarbonylderivaten bekannt.

¹⁾ X. Mittel.: W. Trommer, A. Sotiriou, E. Sadri und P. Rosenmund, Arch. Pharm., i. Druck.

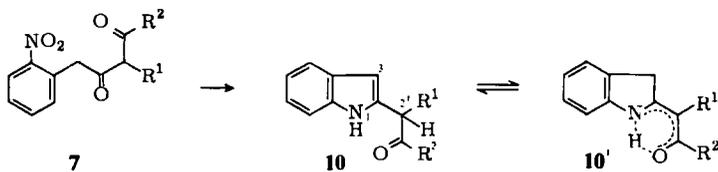
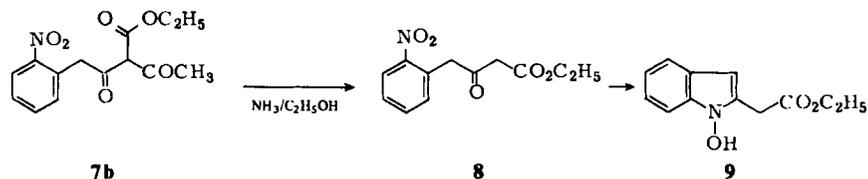
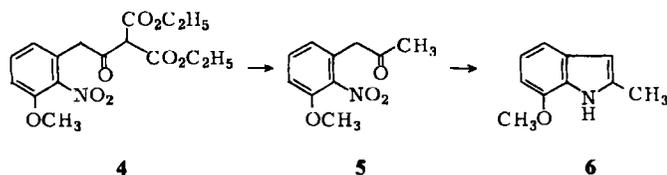
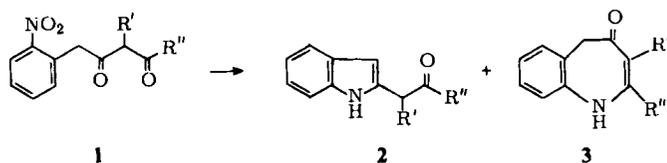
²⁾ Auszugsweise vorgetragen von P. Rosenmund auf der Chemiedozententagung in Düsseldorf 1975.

³⁾ Aus der Diplomarbeit J. Gudjons, Univ. Frankfurt/M. 1975.

⁴⁾ Vgl. V. Mittel. (und frühere): P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer und R. Frische, Chem. Ber. 106, 1474 (1973).

Aus 3-Methoxy-2-nitrophenylacetylchlorid und Äthoxymagnesiummalonester synthetisierten Blair und Newbold⁵⁾ die Tricarbonylverbindung **4**, die, nach Verseifung und Decarboxylierung zum Keton **5**, katalytisch mit Ra-Ni bei Raumtemperatur zum Indol **6** reduziert wurde.

Ferner wurde von Giuliano und Stein⁶⁾ aus 2-Nitrophenylacetylchlorid und Na-Acetessigester Verbindung **7b** erhalten, diese anschließend mit NH₃/C₂H₅OH zu **8** gespalten und darauf zu der *N*-Hydroxyverbindung **9** reduziert⁷⁾.



	R ¹	R ²
a	CO ₂ C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
b	COCH ₃	OC ₂ H ₅
c	CN	OC ₂ H ₅
d	COCH ₃	CH ₃
e	H	CH ₃

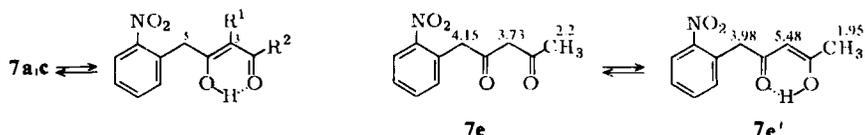
⁵⁾ J. Blair und G. T. Newbold, J. Chem. Soc. **1955**, 2871.

⁶⁾ R. Giuliano und M. L. Stein, Ann. Chim. **48**, 1284 (1958).

⁷⁾ R. Giuliano und M. L. Stein (l. c.⁶⁾) geben für die Verbindung die reduzierte NH-Form **12** an. Analysendaten fehlen, der Schmp. wird mit 57–58°C angegeben, so daß mit Sicherheit die *N*-Hydroxyverbindung vorlag. **12** hat dagegen einen Schmp. von 24–25°C (s. exp. Teil).

Somit scheinen Hydrierungen von Tricarbonylen des Typs 7 zum Zweck der Darstellung von Indol- oder Azepinonverbindungen noch nicht durchgeführt worden zu sein.

Wir gewannen aus 2-Nitrophenylacetylchlorid und den mit NaH in Äther bereiteten Na-Salzen von Malonester das Triketon 7a, von Acetessigester 7b, von Cyanessigester 7c, während aus Acetylaceton nicht das erwartete 7d, sondern dessen Retro-Claisen-Produkt 7e erhalten wurde



Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 7 geht hervor, daß in dem zur Messung verwendeten Lösungsmittel CDCl_3 bei der Meßtemperatur (ca. 35°C) 7a zu ca. 30%, 7b und 7c zu ca. 100% enolisieren, während 7e zu ca. 70% in der Enolform 7e' vorliegt ($^1\text{H-NMR}$ -Daten in ppm an den Formeln und in Tab. 1). Anzunehmen ist dabei, daß 7a wie 7c unter Einbeziehung des 2-Nitrophenylacetylcarbonyls, 7b dagegen, wie 7e, unter Umwandlung der entfernteren Carbonylgruppe enolisiert.

Katalytische Hydrierung der Tricarbonylverbindungen 7

7e ergibt bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/C das bisher unbekannte und in reiner Form stabile (2-Indolyl)aceton (10e). Wie UV- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten ausweisen, liegt 10e als reines Indol vor und enolisiert unter den Aufnahmebedingungen nicht merklich.

Unter gleichen Bedingungen liefert 7a im wesentlichen 2 Produkte: das Indol 10a ($\approx 50\%$) sowie das *N*-Hydroxyderivat 11 ($\approx 35\%$). 11 läßt sich durch erneute katalytische Hydrierung ebenfalls in 10a überführen.

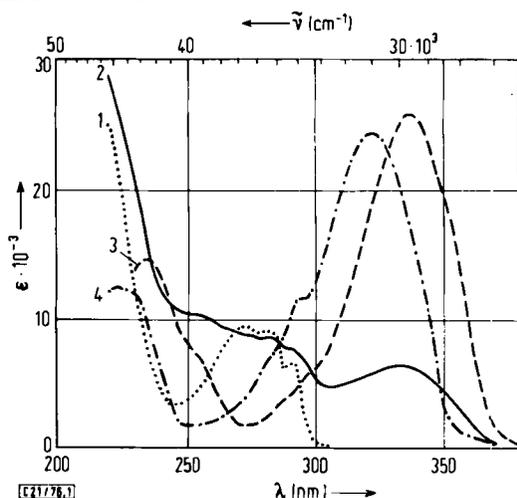
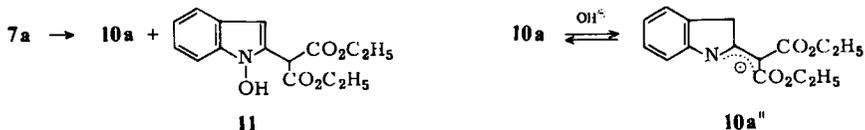


Abb.: Die Kurven 1–4 verdeutlichen den Übergang von 1H- (Kurve 1) zu 3H-Indolen (Kurven 3 und 4). Die Verbindungen 10a (Kurve 1) und 10c' (Kurve 4) wurden in Methanol, 10b/10b' in Methanol (Kurve 2) und in CH_2Cl_2 (Kurve 3) vermessen

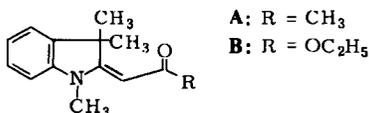
Wie bei **10e** ist bei **10a** eine merkliche Enolisierung nicht zu beobachten. **10a** absorbiert im UV als reines Indol (Abb., Kurve 1). Fügt man jedoch zur methanolischen Lösung von **10a** 2 N wäßrige NaOH hinzu, dann erfolgt eine zusätzliche langwellige Absorption bei 320 nm, die nach einiger Zeit infolge Verseifung der Estergruppen wieder verschwindet. Es bildet sich das Anion des 3*H*-Indols mit vinyloger Urethangruppierung **10a''**.

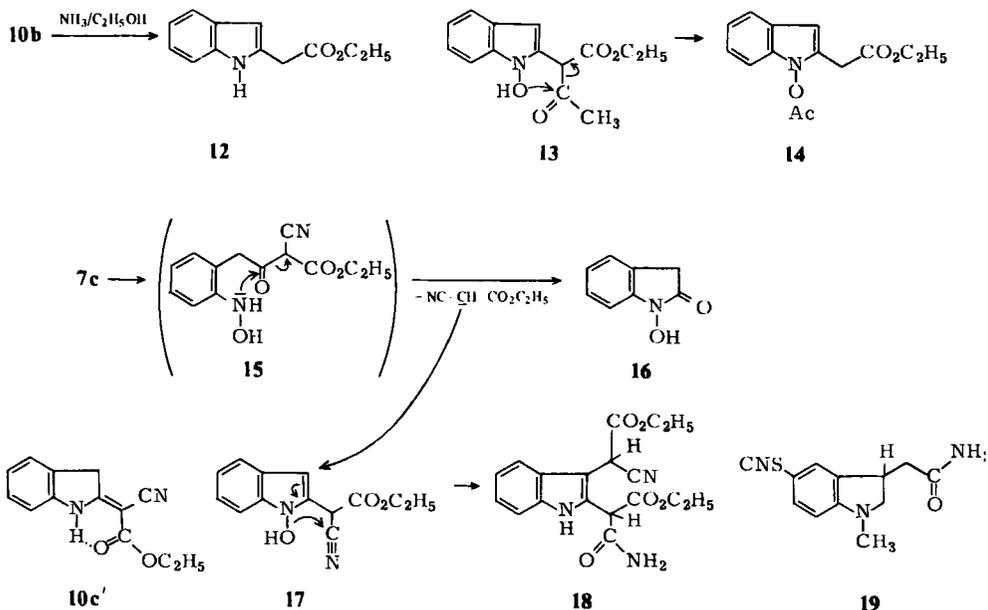


Aus **7b** erhält man ein Gemisch, aus dem **10b** (37%), **9** (9%) sowie Spuren (nur mit DC identifiziert) des 2-Indolessigsäure-äthylesters (**12**) isoliert werden konnten. Das Hauptprodukt **10b** besitzt interessante spektroskopische Eigenschaften: wir fanden eine Lösungsmittelabhängigkeit der UV- und eine Zeitabhängigkeit der ¹H-NMR-Spektren. Man erhält in Methanol (Abb., Kurve 2) ein UV-Mischspektrum aus einem reinen Indolanteil (282 und 292 nm) sowie dem des vinylogenen Säureamids **10b'** (333 nm)⁸⁾. Im wenig polaren Methylenechlorid verschwindet der Indolanteil, während die Extinktion bathochrom bei 337 nm stark ansteigt (Abb., Kurve 3). Komplizierter ist das ¹H-NMR-Bild: Die kristalline Substanz besteht wohl zu 100% aus dem 3*H*-Indol. In Übereinstimmung mit dem UV-Spektrum in CH₂Cl₂ zeigt das in CDCl₃ aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum sofort nach dem Auflösen den Habitus eines reinen 3*H*-Indols. Das Indol-β-H-Signal fehlt, statt dessen tritt bei δ = 4.25 ppm das Singulett zweier Protonen der Benzylposition auf (Formel **10b'**). Aus der Tatsache, daß nur ein Signal der Acetessigesteracetylgruppe (δ = 2.47 ppm, s) erkennbar ist, folgt eine bevorzugte Konfiguration – am wahrscheinlichsten ist **10b'**.

Nach Stunden treten neue Signale hinzu, das Gleichgewicht ist im Verlauf von ca. 48 h bei Raumtemperatur eingestellt. Man zählt dann 5 Methylsignale: δ = 2.47 (≈ 70%), 2.40 (≈ 7%), 2.17 (≈ 10%), 1.95 (≈ 8%), 1.85 ppm (≈ 3%), denen Aufspaltungen des Estertripletts und -quartetts entsprechen, sowie Signale zweier Indol-β-H (6.3, 6.5) und -NH (8.3, 9.1). Die damit beobachtete Aromatisierung zum Indolsystem geht einher mit der Abnahme des 3*H*-Singuletts. Ferner ist eine Nicht-Enolform, 2'-H δ = 4.95 ppm (≈ 10%), zu diskutieren. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylfrequenz von 1680 cm⁻¹, die dem zum vinylogenen Säureamid (1580 cm⁻¹) konjugierten Ester entspricht. Behandelt man **10b** mit NH₃/C₂H₅OH, so erhält man praktisch quantitativ 2-Indolessigsäure-äthylester (**12**), der auch – infolge Solvolyse des Triketons **7b** – oder wahrscheinlicher durch Hydrierung des nicht isolierten **14** in Spuren im Hydriergemisch von **7b** nachzuweisen ist (DC). In höherer Ausbeute entsteht aus **7b** die *N*-Hydroxyverbindung **9**, die wahrscheinlich aus **13** über eine Acylwanderung zu **14** mit anschließender Solvolyse des aktiven Esters gebildet wird; eine Isolierung von **13** war nicht möglich. Bei Verseifung von **10b** mit 20proz. HCl entsteht fast quantitativ 2-Methylindol.

⁸⁾ Vgl. dazu die UV-Spektren der vinylogenen Amide **A**, **B**: *H. Fritz*, Chem. Ber. **92**, 1809 (1959).





Hydriert man **7c**, so erhält man ein komplexes Gemisch, aus welchem die Verbindungen **10c** (22%), **16** (13%), **17** (3%) und **18** (4.5%) isoliert werden konnten.

10c zeigt das spektroskopisch einheitliche, lösungsmittelunabhängige und, nach Kenntnis der vorangegangenen Erfahrungen eindeutige Bild eines reinen 3*H*-Indols (UV: Abb., Kurve 4) und besitzt somit die Struktur **10c'**, das UV- sowie $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Azepinons **3** (mit $\text{R}' = \text{R}'' = -[\text{CH}_2]_4-$) ist demjenigen eines 3*H*-Indols sehr ähnlich⁹⁾. Die Nitrilgruppe erscheint im IR äußerst intensiv und gegenüber der normalen Absorption bathochrom verschoben (2200 cm^{-1}). Das gegenüber **10b'** um 0.2 ppm hochfeldverschobene 3*H*-Signal deutet mit an, daß die Estergruppe an der NH-Brücke beteiligt ist (NH 10.55).

Das 1-Hydroxy-2-indolinon (**16**) verdankt seine Entstehung zweifellos einer Retro-Claissen-Reaktion, die solvolytisch oder, was wahrscheinlicher ist, durch innermolekulare Aminolyse des Diketons **15** vonstatten gegangen ist. Der in jedem Fall frei gewordene Cyanessigester kann nunmehr zur Bildung des interessanten **18** beitragen. **18** hat, im Gegensatz zu **10b** und **10c**, reine Indol-UV-Absorption. Die Summenformel entspricht zwar einem 1-Hydroxy-2,3-indolbis(cyanessigester), die Spektren lassen sich jedoch besser interpretieren, wenn eine isomere Struktur **18** formuliert wird. Im $^1\text{H-NMR}$ tauchen drei mit D_2O austauschbare Signale (entsprechend 3H) bei $\delta = 5.7$, 6.5 und 9.5 ppm auf, wobei die beiden ersteren einem prim. Säureamid (rotationsbehinderte Amidmesomerie, entsprechend in Lage und Gestalt CONH_2 : $\delta = 6.0$ und 6.6 ppm in CDCl_3 + wenig DMSO des prim. Indolinessigsäureamids **19**¹⁰⁾), das letztere dem Indol-NH, brückengebunden, zukommt. Die Amidfunktion sprechen wir der 2-yl-Position zu, womit einerseits das reine

⁹⁾ P. Rosenmund und W. H. Haase, Chem. Ber. **99**, 2504 (1966).

¹⁰⁾ P. Rosenmund, G. Mayer und J. Hansal, Chem. Ber. **108**, 3538 (1975).

Indol-UV (analog **10a**) verständlich wird wie andererseits auch der Bildungsweg von **18**. Bekannt ist, daß 2-substituierte 1-Hydroxyindole z. B. unter vorheriger Esterbildung mit *p*-Toluolsulfonsäure in die Allyl- β -Stellung umlagern¹¹⁾. Analog nehmen wir eine Addition der 1-Hydroxyfunktion an das Nitril, Lösung der N–O-Bindung und Addition des Cyanessigeste-Anions in der β -Stellung an. Die beiden Substituenten bilden Diastereomere (und Rotationsisomere), die die beiden Methinprotonen als 4 Signale (4.9; 4.95; 5.02; 5.12) und die Estertripletts und -quartetts als linienreiche Multipletts erscheinen lassen. Die Nitrilbande (IR, KBr, 2250 cm^{-1}) ist mittelstark.

Das in sehr geringer Menge isolierte **17** zeigt folgende spektroskopische Details: Die UV-Absorption erscheint als leicht modifizierte Indolkurve mit (in CH_3OH) zusätzlichem schwachem Maximum bei 330 nm. IR-Banden sind als OH- bei 3400 (breit, intensiv) sowie als Carbonylschwingung (1720, 1680 cm^{-1}) zu identifizieren, im $^1\text{H-NMR}$ (Tab. 1) ist ein austauschbares H ($\delta = 9.9$ ppm), das Cyanessigestermethin-H (4.7) sowie ein kleines Singulett der 3*H*-Indolform (3.6, $\approx 15\%$) zu erkennen, womit **17** eher die Struktur eines 1-Hydroxyindols als die eines NH_2 -Säureamids zukommen dürfte, obgleich eine Nitrilbande im IR fehlt. **17** stellt in unserem Formelschema eine postulierte Zwischenstufe zur Bildung von **18** dar.

Die hier vorgestellten Beispiele einer Umwandlung von 1*H*-Indolen in 3*H*-Indole entsprechen ähnlichen Tendenzen anderer Indolderivate, die in 2-Position Substituenten mit freien Elektronenpaaren besitzen (2-Hydroxyindol \rightarrow Oxindol, 2-Aminoindol), oder die ein konkurrierendes mesomeres System ausbilden können (1-Hydroxyindole zu 1-Hydroxy-3*H*-indolen mit Oximesomeriemöglichkeit¹²⁾), wodurch die leichte Entaromatisierung des Indols erneut belegt wird. In diesem Zusammenhang lassen sich die neuen Verbindungen am besten als vinyloge Oxindole beschreiben. Es liegt auf der Hand, Umlagerungstendenzen, die bei 2-Indolyl-dicarbonyl- bzw. analogen Systemen festzustellen sind, auch bei Vorliegen nur einer Carbonylgruppe, wenn auch entsprechend schwächer, anzunehmen, insbesondere, wenn zusätzliche Faktoren hinzutreten.

Wie wir bereits ausführten¹³⁾, reagieren Indolketone mit Grignard-Verbindungen nicht in gewohnter Weise unter Addition an die C=O-Gruppe. Die starke Base erreicht auch mit den vergleichsweise schwach CH-aciden Monoketonen eine Umlagerung zu 3*H*-Indolen unter Ausbildung eines Metallchelats. Ferner erklärt sich die große sterische Labilität der 2'-Position¹⁴⁾ nunmehr besser über ein vinyloges Säureamid als über bloße Enolstabilisierung. Die Indolketone verhalten sich damit teilweise noch wie die zugrundeliegenden 1,3-Dicarbonylverbindungen, die als solche durch Addition von Amin in vinyloge Säureamide übergehen können. In keinem der hier untersuchten Fälle konnte eine Azepinbildung sicher nachgewiesen werden. Über synthetische Abwandlungen analoger Indoldicarbonyle werden wir in einer folgenden Mitteilung berichten.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

¹¹⁾ Vgl. R. J. Sundberg, J. Org. Chem. **30**, 3606 (1965); M. Colonna und P. Bruni, Gazz. Chim. Ital. **95**, 1172 (1965).

¹²⁾ M. Mousseron-Canet und J.-P. Boca, C. R. Acad. Sci. **260**, 2851 (1965); R. M. Acheson, C. J. G. Brookes, D. P. Dearnaley und B. Quest, J. Chem. Soc. C **1968**, 504.

¹³⁾ P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer und R. Frische, Chem. Ber. **108**, 1877 (1975).

¹⁴⁾ L. c.¹³⁾, S. 1879, Fußnote 9.

Experimenteller Teil

Die Schmp. sind unkorrigiert. — UV-Spektrum: Beckman DB. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 521, KBr-Preßlinge (die Zahlen 1–10 in Klammern hinter der Wellenzahl bedeuten relative Extinktion). — ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60, HA-100; Lösungsmittel, wo nicht anders vermerkt, durchgängig CDCl₃ mit HMDSO als innerem Standard.

Chromatographie: Zur Verwendung bei der Säulenchromatographie kam Kieselgel „Woelm“ 70–230 mesh, Füllhöhe der Säule ca. 40 cm, pro 100 mg Substanzgemisch wurde 1 cm² Säulenquerschnitt angestrebt. Für die DC wurden D-C Mikrokarten SiF, Riedel-de Haën, für präparative Schichtchromatographie Kieselgel „Merck“ PF_{254–366} in 1 mm Schichtstärke verwendet.

Darstellung der (2-Nitrobenzyl)tricarbonylverbindungen 7

15 mmol der umzusetzenden Dicarbonylverbindung werden in 150 ml absol. Äther unter lebhaftem Rühren mit ca. 33 mmol NaH (in Spindelöl) versetzt und einige h bei Raumtemp. gerührt. Zu den teilweise gallertartigen Na-Salzen wird tropfenweise eine aus 15 mmol 2-Nitrophenylessigsäure in 50 ml Methylenchlorid bereitete¹⁵⁾ Säurechloridlösung gegeben, nach 2stdg. Rühren versetzt man vorsichtig mit Wasser. Die schwach alkalische wäßrige Phase (evtl. Zufügen von kalter NaOH), in welcher sich das Umsetzungsprodukt befindet (eine geringe Zersetzung durch das Alkali wird in Kauf genommen, da sich die Aufarbeitung so wesentlich vereinfacht), wird separiert, das Produkt durch Ansäuern ausgeschieden und danach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet mit Mg(ClO₄)₂ und trennt alsbald chromatographisch (CH₂Cl₂ + ggf. wenig CH₃OH).

1. 1-(2-Nitrophenyl)-2,4-pentandion (7e)

a) Man verfährt nach der allgemeinen Vorschrift, läßt jedoch NaH über Nacht auf Acetylaceton einwirken. Durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂) erhält man mit R_F: 0.4–0.5 1.6 g (46%) aus Äther/Hexan vom Schmp. 49.5–50°C.

b) 7e wird ferner erhalten, indem das chromatographisch vorgereinigte Produkt vor der Destillation mit 5 g Pd/C (5%) 2 d hydriert wird (H₂-Aufnahme 480 ml, 65%). Durch Chromatographie lassen sich dann 600 mg (30%) 7e erhalten. Ferner werden 140 mg 10e (s. u.) gewonnen. 7e: R_F (CH₂Cl₂) 0.5. FeCl₃: braunrot.

IR (KBr): C=O 1750 (2), 1595 cm⁻¹ (10). — ¹H-NMR: siehe Tab. I. — MS (70 eV, 80°C): M⁺ m/e = 221.0697 (ber. 221.0688).

C₁₁H₁₁NO₄ (221.2) Ber. C 59.73 H 5.01 N 6.33 Gef. C 59.79 H 4.93 N 6.65

2. (2-Nitrophenylacetyl)malonsäure-diäthylester (7a): Man erhält nach Säulenchromatographie 3.75 g (77%) rohes, ca. 10% Malonester enthaltendes (¹H-NMR) 7a, R_F (CH₂Cl₂) 0.45; FeCl₃: gelbbraun. — ¹H-NMR: siehe Tab. I.

3. 2-(2-Nitrophenylacetyl)acetessigsäure-äthylester (7b): Man erhält aus Na-Acetessigesterc säulenchromatographisch (CH₂Cl₂), danach durch Umlösen aus Äthanol 3.5 g (80%) gelblichweiße Kristalle vom Schmp. 71°C (Lit.⁶⁾ 78–79°C). R_F (CH₂Cl₂) 0.5; FeCl₃: braun.

IR: C=O 1690 (8), 1520–1590 cm⁻¹ (8). — ¹H-NMR: siehe Tab. I.

C₁₄H₁₅NO₆ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.80 Gef. C 57.59 H 5.53 N 4.91

4. Cyan(2-nitrophenylacetyl)essigsäure-äthylester (7c): Nach säulenchromatographischer Abtrennung (CH₂Cl₂ + 2.5% CH₃OH) erhält man aus Na-Cyanessigsäure-äthylester 1.8 g (43%) 7c nach Umlösen aus CH₂Cl₂/Hexan. Schmp. 100–101°C. R_F (CH₂Cl₂) 0.3; FeCl₃: braun.

IR: C=O 1660 (8), 1590 (8), C≡N 2220 cm⁻¹ (8). — ¹H-NMR: siehe Tab. I.

C₁₃H₁₂N₂O₅ (276.2) Ber. C 56.52 H 4.38 N 10.14 Gef. C 56.65 H 4.58 N 10.44

¹⁵⁾ Darstellung des Säurechlorids wie in l. c.¹³⁾, S. 1885, unter „Allgemeiner Vorschrift zur Darstellung der Diketone“ beschrieben.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten (δ in ppm) der Nitrobenzyltriketone 7 sowie der Indole; Lösungsmittel CDCl₃

	Benzyl-H	CH ₂ -Ester (t) CH ₂ -Ester (q) J = 7 Hz	CH ₃ -C- O I CH ₃ -C-	Tricarbonsyl- methin-H (3-H)	Dicarbonyl- methin (2'-H)	Indol-3-H	OH NH
7a	4.39	1.25	4.0-4.5	4.65	-	-	13.95
7b	4.48	1.27	4.27	-	-	-	17.3
7c	4.35	1.3	4.32	-	-	-	13-14
7e	4.15	-	-	Methylen: 3.73	-	-	-
7e'	3.98	-	-	Vinyl: 5.48	-	-	14.6
10a	-	1.15	4.15	-	4.85	6.45 (d)	8.65
10b'	-	1.3	4.25	-	-	4.25 (s, 2H)	13
nach 48 h	-	1.3	4.25	-	4.95	6.3, 6.5	8.3, 9.3
10c'	-	1.26	4.16	-	-	4.02 (s, 2H)	10.55
10e	-	-	-	-	3.68	6.18	8.1
11	-	1.18	4.2	-	4.9	6.32	8.25
12	-	1.16	4.12	-	3.7 (2H)	6.3	8.5
17	-	1.15	4.15	-	4.7	6.7 (3.6, wenig)	9.9
18	-	1.0-1.3	4.0-4.3	-	4.9, 4.95, 5.02, 5.12	-	5.7, 6.5 (2H) 9.5 (1H)

5. Reduktion von **7a** zu (2-Indolyl)malonsäure-diäthylester (**10a**) und (1-Hydroxy-2-indolyl)-malonsäure-diäthylester (**11**): 10 mmol rohes **7a** werden mit 3 Mikrospatelstippen Pd/C (10%) 2 d bei Atmosphärendruck und Raumtemp. hydriert, wonach die H₂-Aufnahme zum Stillstand gekommen ist. Mittels DC erkennt man 2 mit Zimtaldehyd/HCl anfärbbare Produkte, die säulenchromatographisch (CH₂Cl₂ + 1–2% CH₃OH) getrennt werden. Als 1. Fraktion erscheint **10a**, Ausb. 1.4 g (≈ 50%), Schmp. 67–68°C (Methylenchlorid/Hexan), R_F (CH₂Cl₂) 0.4.

UV (CH₃OH): λ_{max} = 271 nm (lg ε 3.97), 280 (3.95), 290 (3.82); 2 N NaOH (2: 1): 281 (3.99), 320 (3.68). – IR: NH 3400 (9), C=O 1720–1740 cm⁻¹ (9). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1.

C₁₅H₁₇NO₄ (275.3) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09 Gef. C 65.35 H 6.17 N 5.70

11: Ausb. ca. 1.0 g (≈ 35%), Schmp. 77–77.5°C (Methylenchlorid/Hexan). R_F (CH₂Cl₂) 0.2.

UV (CH₃OH): λ_{max} = 274 nm (lg ε 3.87), 286 (Schulter, 3.80). – IR: OH 3360–3400 (8), C=O 1720–1730 cm⁻¹ (9). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1.

C₁₅H₁₇NO₅ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.96 H 5.93 N 5.19

11 geht durch weitere Hydrierung mit Pd/C unter Aufnahme von 1 H₂ in **10a** über.

6. Reduktion von **7b** zu 2-(2-Indolyl)acetessigsäure-äthylester (**10b**) und (1-Hydroxy-2-indolyl)-essigsäure-äthylester (**9**): 10 mmol **7b** werden 12 h mit einer Spatelspitze Pd/C (10%) in Methanol hydriert, es werden ca. 500 ml H₂ aufgenommen, in der Reaktionsmischung werden 3 zimtaldehydpositive Indolderivate nachgewiesen (DC). Man erhält säulenchromatographisch (CH₂Cl₂ + 1% CH₃OH) als 1. Indolfraction:

10b: Ausb. 910 mg (37%), Schmp. 85.5–86.5°C Hexan). R_F (CHCl₃) 0.3–0.4, Zimtaldehyd/HCl: rosa.

UV- und ¹H-NMR-Spektren sind zeit- und lösungsmittelabhängig. UV (CH₃OH): λ_{max} = 219 nm (lg ε 4.49), 282 (3.93), 292 (3.88), 333 (3.80), (CH₂Cl₂): 235 (4.16), 337 (4.41). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1. – MS: 70 eV, M⁺ m/e = 245.1007 (ber. 245.1052).

C₁₄H₁₅NO₃ (245.3) Ber. C 68.55 H 6.16 N 5.71 Gef. C 68.76 H 6.01 N 6.08

9: erscheint als 2. Fraktion, Ausb. 225 mg (9.2%). R_F (CHCl₃) 0.25–0.3. Schmp. 57.5–58°C (CCl₄/Hexan). Zimtaldehyd/HCl: gelblichbraun.

UV (CH₃OH): λ_{max} = 221 nm (lg ε 4.57), 273 (3.86), 284 (3.84), 298 (Schulter). – IR (KBr): OH 3300 (9), C=O 1720 cm⁻¹ (9).

C₁₂H₁₃NO₃ (219.2) Ber. C 65.74 H 5.98 N 6.39 Gef. C 65.48 H 5.94 N 6.38

10b wie **9** sind instabil und verändern sich an der Luft rasch.

7. Überführung von 2-(2-Indolyl)acetessigsäure-äthylester (**10b**) in 2-Indolessigsäure-äthylester (**12**): **12** entsteht in praktisch quantitat. Ausb. beim 12stdg. Stehenlassen einer Lösung von **10b**/**10b'** in mit NH₃ gesättigtem Äthanol bei 0°C. Schmp. 24.5–25°C (CH₂Cl₂/Hexan bei –20°C), R_F (CH₂Cl₂) 0.5. Zimtaldehyd/HCl: blaugrün.

IR (KBr): NH 3420 (6), C=O 1725 cm⁻¹ (8). – UV (CH₃OH): λ_{max} = 219 nm (lg ε 4.55), 272 (3.93), 280 (3.91), 289 (3.79). – ¹H-NMR: siehe Tab. 1.

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.04 H 6.75 N 7.05

12 entsteht ferner in nur mit DC nachweisbarer Menge bei der katalytischen Hydrierung von **10b**/**b'**.

8. Reduktion von **7c** zu Cyan(2-indolyliden)essigsäure-äthylester (**10c'**), {3-[(Äthoxycarbonyl)-cyanmethyl]-(2-indolyl)}malonamidsäure-äthylester (**18**), 1-Hydroxy-2-indolinon (**16**) sowie zu Cyan(1-hydroxy-2-indolyl)essigsäure-äthylester (**17**): 10 mmol **7c** werden in 50 ml Methanol mit 1 Spatelspitze Pd/C (10%) 3 d bei Raumtemp. und Normaldruck geschüttelt. H₂-Aufnahme nach 2 h 550 ml, nach 3 d insgesamt 770 ml. Man filtriert vom Katalysator und zum Teil ausgefalle-

ner Verbindung **10c'** ab und chromatographiert den Rest über Kieselgel mit CH_2Cl_2 (Gradient Methanol 1–5%).

Als 1. Fraktion [R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 1\% \text{CH}_3\text{OH}$) 0.6] tritt **10c'** aus, zusammen mit der mit dem Katalysator abfiltrierten Substanz erhält man 500 mg (22%). Aus CH_2Cl_2 feine Nadeln, Schmp. 208–210°C (Zers. ab 195°C zu roten Tröpfchen).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 224 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon$ 4.10), 293 (4.04), 323 (4.37). – IR (KBr): NH 3350 (7), $\text{C}\equiv\text{N}$ 2200 (9), $\text{C}=\text{O}$ 1660 cm^{-1} (9). – $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 1.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228.3) Ber. C 68.41 H 5.30 N 12.27 Gef. C 68.24 H 5.21 N 12.61

2. Fraktion: **18** [R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 3\% \text{CH}_3\text{OH}$) 0.3], Ausb. 160 mg (4.5%); Schmp. 115–116°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon$ 4.00), 282 (4.01), 290 (3.92). – IR (KBr): $\text{C}\equiv\text{N}$ 2250 (3), $\text{C}=\text{O}$ 1740, 1680 cm^{-1} (10). – $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 1.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (357.4) Ber. C 60.49 H 5.39 N 11.76 Gef. C 60.52 H 5.18 N 11.90

3. Fraktion: **16** [R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 3\% \text{CH}_3\text{OH}$) 0.2], Ausb. ca. 200 mg (13%); Schmp. 198–199°C (Lit. 198–199°C¹⁶⁾), FeCl_3 : blau.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ (149.1) Ber. C 64.42 H 4.73 N 9.39 Gef. C 64.28 H 4.69 N 9.77

4. Fraktion: **17** [R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 3\% \text{CH}_3\text{OH}$) 0.15], Ausb. 70 mg (3%), Schmp. 197–198°C (Zers., $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$).

UV (CH_3OH , qualitativ): $\lambda_{\text{max}} = 224 \text{ nm}$, 284, 292, leichte Absorption um 330. – IR (KBr): OH 3400 (10), $\text{C}=\text{O}$ 1720, 1680 cm^{-1} (10). – $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 1.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (244.2) Ber. C 63.92 H 4.95 N 11.47 Gef. C 64.04 H 5.21 N 11.67

9. (2-Indolyl)aceton (**10e**) durch Reduktion von **7e**: 346 mg **7e** (1.5 mmol) werden mit Pd/C (10%) in 50 ml Methanol 12 h bis zur Beendigung der H_2 -Aufnahme geschüttelt (anstatt 101 ml werden 75 ml H_2 aufgenommen). Neben einem sich schnell zersetzenden Begleitprodukt werden säulenchromatographisch (CH_2Cl_2) 122 mg (47%) **10e** vom Schmp. 77–77.5°C (Äther/Hexan) erhalten. R_F (CH_2Cl_2) 0.4. Zimtaldehyd/HCl: braun.

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon$ 3.90), 279 (3.88), 290 (3.78). – IR (KBr): NH 3390 (6), $\text{C}=\text{O}$ 1710 cm^{-1} (8). – $^1\text{H-NMR}$: siehe Tab. 1.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ (173.2) Ber. C 76.27 H 6.40 N 8.09 Gef. C 76.39 H 6.34 N 7.98

10. 2-Methylindol durch Verseifung von **10a** sowie **10b**: 15 mg **10a** bzw. **10b** werden mit 1 ml 20proz. Salzsäure im zugeschmolzenen Röhrchen 12–15 h auf 115–120°C erwärmt. Man verdünnt mit 10 ml Wasser, schüttelt mit Äther aus und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um. Schmp. und Misch-Schmp. 59–60°C. Im Chromatogramm (Benzol) erscheint der Fleck des 2-Methylindols neben sehr geringen Mengen anderer Verbindungen.

¹⁶⁾ F. J. Di Carlo, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1420 (1944).