

60. Herstellung von 4-Jod-oxindol, 4-Jod-indol, 4-Jod-skatolyl-aceton und verwandten Verbindungen

von E. Hardegger und H. Corrodi.

(26. I. 56.)

Vor kurzem referierten¹⁾ wir über Herstellung und Umsetzungen der 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Jod-indole, die als Modells-substanzen zur Synthese von Verbindungen der Ergolin-Reihe dienen sollten, inzwischen aber als wenig geeignet wieder verlassen wurden. Die Herstellung der 4-Brom- und 4-Jod-Derivate des Indols erfolgte in fast gleicher Weise wie jene der 4-Chlor-Verbindungen, über die bereits berichtet wurde²⁾³⁾. Wegen Unstimmigkeiten in den Analysenwerten verzichteten wir auf die Publikation der Brom-Reihe⁴⁾.

Ausgangsmaterial für die in der Überschrift genannten Verbindungen war das 2-Jod-6-nitro-toluol (I), welches nach E. Noetting⁵⁾ in grösserer Menge aus dem käuflichen⁶⁾ 2,6-Dinitro-toluol hergestellt wurde. Die Kondensation des 2-Jod-6-nitro-toluols (I) mit Oxalester führte wie beim 2-Chlor-6-nitro-toluol²⁾ über das tiefrote, in kristallisierte Form isolierte Kalium-enolat, in über 75-proz. Ausbeute zur 2-Jod-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (II), welche mit alkalischem Wasserstoffsperoxyd zur 2-Jod-6-nitro-phenyl-essigsäure (III) abgebaut wurde. Unter Berücksichtigung der Van der Waals-Radien wäre, entgegen den experimentellen Befunden, eine Hinderung der Oxalester-Kondensation des 2-Jod-6-nitro-toluols (I) im Vergleich zum 2-Chlor-6-nitro-toluol zu erwarten. In diesem Zusammenhang ist auch die erst kürzlich beschriebene⁷⁾, schwierig verlaufende Kondensation des 1-Nitro-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalins mit Oxalester zum 1-Nitro-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-8-oxalester von Interesse.

Mit Eisensulfat und Ammoniak entstanden aus der Jod-nitrosäure III das 4-Jod-oxindol (IV) und aus der Brenztraubensäure II die 4-Jod-indol-2-carbonsäure (VI), die als Methyl- bzw. Äthylester (VIa, b) charakterisiert wurde. Während nun die 4-Chlor-indol-2-carbonsäure leicht durch 1stündiges Erhitzen auf 260° in 80-proz. Ausbeute zum 4-Chlor-indol decarboxyliert werden konnte³⁾, verharzte die 4-Jod-indol-carbonsäure (VI) unter diesen Bedingungen

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung 1955 der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Bern; vgl. *Chimia* **9**, 116 (1955).

²⁾ A. Romeo, H. Corrodi & E. Hardegger, *Helv.* **38**, 463 (1955).

³⁾ E. Hardegger & H. Corrodi, *Helv.* **38**, 468 (1955).

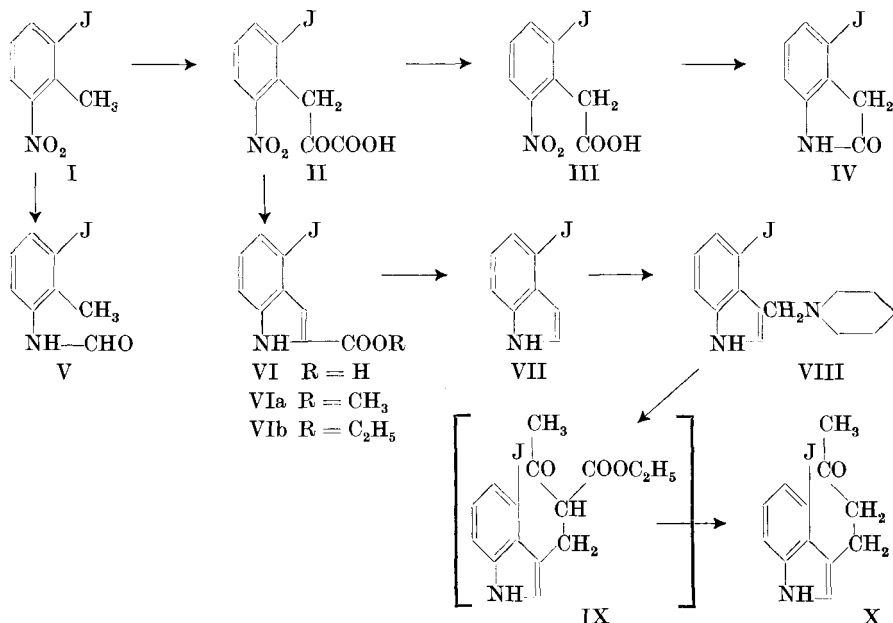
⁴⁾ Vgl. dazu H. Corrodi, Diss. Nr. 2440 ETH. Zürich (1955).

⁵⁾ *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 1015 (1904).

⁶⁾ *Sprengstoff-Fabrik Dottikon AG.*

⁷⁾ F. C. Uhle, C. G. Vernick & G. L. Schmir, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3334 (1955).

vollständig. Die Decarboxylierung der Jod-indol-carbonsäure VI gelang schliesslich mit 50–70-proz. Ausbeute an 4-Jod-indol (VII) bei 4stündigem Erhitzen in Chinolin auf 250° unter Zusatz von Kupfer(I)-jodid und wenig Kupferpulver. Versuche, das durch Reduktion⁵⁾ und Formylierung aus 2-Jod-6-nitro-toluol (I) gewonnene 2-Jod-6-formamido-toluol (V) durch Erhitzen mit Anilin-Natrium auf 290° nach *F. T. Tyson*⁸⁾ in 4-Jod-indol (VII) umzuwandeln, führten ebenfalls zu vollständig verharzten Reaktionsprodukten.



Die gut kristallisierte und als Pikrat charakterisierte *Mannich*-Base VIII war aus 4-Jod-indol (VII), Formaldehyd und Piperidin leicht zugänglich. Sie lieferte bei der Umsetzung mit Natrium-acetessigester und Dimethylsulfat ein öliges, nicht weiter gereinigtes Reaktionsprodukt IX, dessen Verseifung mit starker Lauge unter Ketonspaltung zum 4-Jod-skatolyl-aceton (X) führte. 4-Jod-skatolyl-aceton (X) wurde bei längerem Kochen mit fein verteiltem Lithium in abs. Äther nicht angegriffen. Auch nach dem Kochen mit Natrium in Xylol konnte teilweise unverändertes Ausgangsmaterial X zurückgewonnen werden; aus den öligen Nebenprodukten liess sich keine einheitliche Verbindung isolieren.

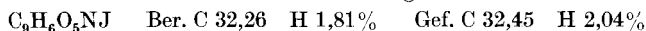
Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁸⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2801 (1950). Vgl. dazu die Versuche von *F. C. Uhle* und *Mitarb.*⁷⁾ mit 1-Formamido-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin und von *J. A. Bartrop & D. A. H. Taylor*, *J. chem. Soc.* **1954**, 3403, mit dem bis-Formylderivat des 8-Amino-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-benzo(f)chinolins.

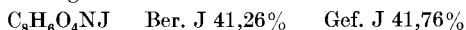
Experimenteller Teil⁹⁾.

2-Jod-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (II aus I). 26,3 g 2-Jod-6-nitro-toluol (I)⁵⁾ vom Smp. 36° wurden, wie beim 2-Chlor-6-nitro-toluol beschrieben²⁾, mit 4,0 g Kalium und 14,6 g Oxalester zur Reaktion gebracht. Die Ausbeute an Enolsalz erreichte 85%.

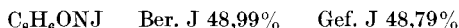
Die Verseifung des Enolsalzes verlief mit 90-proz. Ausbeute. Die 2-Jod-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (II) wurde zweimal aus Benzol umkristallisiert (Smp. 126°); zur Analyse wurde 24 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.



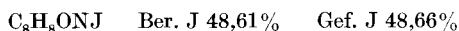
2-Jod-6-nitro-phenylessigsäure (III aus II). 4,0 g 2-Jod-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (II) wurden in 25 cm³ 0,5-n. Natronlauge gelöst und mit 15 cm³ 15-proz. Wasserstoffsuperoxydlösung analog wie das Chlorderivat²⁾ behandelt. Die Säure schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 180° unter Braunfärbung bei 160°.



4-Jod-oxindol (IV aus III). 3,0 g 2-Jod-6-nitro-phenylessigsäure (III) wurden in 15 cm³ 15-proz. Ammoniak gelöst und mit einer Mischung von 25 g Ferrosulfat, 50 cm³ Wasser und 25 cm³ konz. Ammoniak reduziert, wie beim Chlorderivat beschrieben wurde²⁾. Nach Umkristallisation und Sublimation im Hochvakuum bei 150° Smp. 217°.

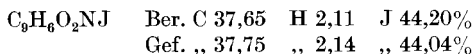


2-Jod-6-formamid-toluol (V aus I). 5 g 2-Jod-6-amino-toluol⁵⁾ wurden mit 10 cm³ wasserfreier Ameisensäure 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde in 100 cm³ Wasser gegossen, die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Weisse Nadeln vom Smp. 129°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 120° sublimiert wurden.

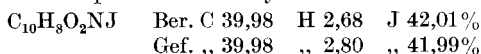


Die Cyclisierung dieser Verbindung nach *F. T. Tyson*⁸⁾ zum 4-Jodindol (VII) gelang nicht, da vollständige Verharzung eintrat.

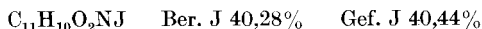
4-Jod-indol-2-carbonsäure (VI aus II). 5,0 g 2-Jod-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure wurden in 35 cm³ 15-proz. Ammoniak gelöst und mit einer Mischung von 35 g Ferrosulfat, 135 cm³ Wasser und 35 cm³ konz. Ammoniak entsprechend dem Chlorderivat reduziert¹⁰⁾. Die 4-Jod-indol-2-carbonsäure (VI) schmolz nach Umkristallisation aus Methanol bei 265° (Zers.). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 170° sublimiert.



Methylester VIa. Veresterung der Säure mit Methanol und Schwefelsäure²⁾. Kristallisation aus Methanol. Smp. 159°. Zur Analyse im Hochvakuum bei 140° sublimiert.



Äthylester VIb. Veresterung der Säure mit Äthanol und Schwefelsäure²⁾. Smp. nach Kristallisation aus Methanol 164°. Zur Analyse wurde der Ester im Hochvakuum bei 140° sublimiert.



4-Jod-indol (VII aus VI). 10 g 4-Jod-indol-2-carbonsäure (VI) wurden zusammen mit 4 g Kupfer(I)-jodid und 1 g Kupferpulver in 15 cm³ Chinolin 3 Std. zum Sieden erhitzt (Salzbadtemperatur nicht über 250°). Nach dem Erkalten wurde die halb erstarrte Masse mit viel Äther verrieben. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit 2-n. Natronlauge und mit 2-n. Salzsäure zur Entfernung des Chinolins geschüttelt. Nach dem Waschen mit

⁹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

¹⁰⁾ Vgl. *F. C. Uhle*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 761 (1949).

Wasser und Trocknen wurde der Äther eingedampft; es blieben 6,5–7 g eines braunen Öles zurück, das grösstenteils kristallisierte. Zur Reinigung wurde das Produkt im Hochvakuum bei 130° destilliert. (Bei der Destillation bei 11 mm trat heftige Zersetzung ein.) Nach einmaliger Kristallisation der farblosen Kristalle aus Äther-Petroläther schmolz die Verbindung bei 90°. Zur Analyse wurde das Präparat VII im Hochvakuum bei 120° destilliert.

C_8H_6NJ	Ber. C 39,53	H 2,49	J 52,22%
	Gef. „ 39,53	„ 2,55	„ 52,37%

Pikrat von VII. Aus Methanol-Wasser orange Kristalle vom Smp. 172°. Zur Analyse wurde das Pikrat 24 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{14}H_9O_7N_4J$	Ber. C 35,62	H 1,92	J 26,86%
	Gef. „ 36,09	„ 2,08	„ 26,95%

4-Jod-3-piperidinomethyl-indol (VIII aus VII). 319 mg 4-Jod-indol (VII) wurden zusammen mit 134 mg Piperidin und 0,12 cm³ 35-proz. Formaldehydlösung in 1,2 cm³ 60-proz. Essigsäure stehengelassen. Nach kurzer Zeit löste sich das Jod-indol auf. Nach 12 Std. wurde mit 20 cm³ 0,1-n. Salzsäure versetzt, die entstehende Trübung durch Ausschütteln mit Äther entfernt, die salzsaure Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und das ausgefallene Produkt aus viel Methanol umkristallisiert. Glänzende Plättchen vom Smp. 178° (Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei Zimmertemperatur 24 Std. getrocknet.

$C_{14}H_{17}N_2J$	Ber. J 37,31%	Gef. J 37,21%
--------------------	---------------	---------------

Pikrat von VIII. Aus Methanol gelbe Nadeln vom Smp. 157–158°. Zur Analyse 48 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{20}H_{20}O_7N_5J$	Ber. J 22,29%	Gef. J 22,22%
-----------------------	---------------	---------------

4-Jod-skatolyl-aceton (X aus VIII). 2,4 g Acetessigester wurden zu einer Lösung von 0,22 g Natrium in 10 cm³ abs. Äthanol gegeben. Nach der Zugabe von 2,8 g 4-Jod-3-piperidinomethyl-indol (VIII) wurden unter gutem Rühren innert einer Viertelstunde 1,75 g Dimethylsulfat zugetropft. Das Amin ging langsam in Lösung, während sich Natriummethylsulfat ausschied. Nach 4 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde der Alkohol im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die organische Schicht mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Als Rückstand wurden 3,8 g braunes Öl erhalten, das ein Gemisch aus 4-Jod-skatolyl-acetessigester (IX) und Acetessigester darstellte. Das Gemisch wurde durch Erhitzen mit 25 cm³ 40-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad verseift. Das nach dem Ansäuern sich ausscheidende Öl kristallisierte bald. Es wurde aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 103°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$C_{12}H_{12}ONJ$	Ber. N 4,47%	Gef. N 4,49%
-------------------	--------------	--------------

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend von 2,6-Dinitro-toluol bzw. 2-Jod-6-nitro-toluol (I) wurden analog früher beschriebenen Umsetzungen 4-Jod-oxindol (IV), 4-Jod-indol (VII), 4-Jod-skatolyl-aceton (X) und einige weitere, aus dem Formelschema ersichtliche Verbindungen hergestellt. Diese Präparate sollten zum Aufbau des Ergolin-Ringsystems Verwendung finden, ein Weg, der später nicht mehr weiter verfolgt wurde.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.