

## 135. Synthesen von MANNICH-Basen von Hydroxy-indolen

3. Mitteilung über synthetische Indol-Verbindungen [1]

von **F. Troxler, G. Bormann** und **F. Seemann**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ AG, Basel

(21. V. 68)

*Summary.* The reactivity of hydroxy-indoles under the conditions of the MANNICH-reaction has been studied. The electrophilic side-chain enters in each case in a position ortho to the phenolic group. 4-Hydroxy-indole is substituted in the 5-, 5-hydroxy-indole in the 4-, 6-hydroxy-indole in the 7-, and 7-hydroxy-indole probably in the 6-position. The structures of the MANNICH bases from 4-, 5- and 6-hydroxy-indole have been confirmed by comparison of the hydroxy-methyl-indoles obtained by reductive desamination with hydroxy-methyl-indoles prepared by unambiguous total synthesis.

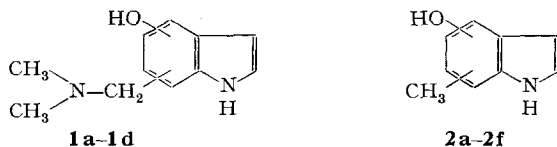
Während Indole mit basischen Seitenketten am Fünfring, d.h. in der 1-, 2- oder 3-Stellung, nach mehreren Methoden bequem zugänglich sind, ist die Herstellung solcher mit basischer Seitenkette am Sechsring, d.h. in der 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung, sehr viel weniger einfach. Zum Ziel führen z. B. Transformationen von Indolen, die in den gewünschten Stellungen Formyl-, Acyl- oder Carboxyl-Gruppen tragen. Die direkte Einführung basischer Funktionen in den Sechsring von Indolen ist dagegen nur in wenigen Fällen möglich. Sie gelingt bei Hydroxy-indolen mit Hilfe der MANNICH-Kondensation. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Verhalten von Hydroxy-indolen unter den Bedingungen der MANNICH-Reaktion und mit den Eigenschaften der dabei gebildeten MANNICH-Basen.

1. *Herstellung von MANNICH-Basen von 4-, 5-, 6- und 7-Hydroxy-indol.* Phenole bilden sehr leicht MANNICH-Basen. Der basische Rest tritt bevorzugt in *o*-Stellung, in zweiter Linie auch in *p*-Stellung zur phenolischen Gruppe ein [2]. Andererseits lassen sich aber auch die nichtphenolischen Indole leicht in Verbindungen dieses Typs überführen: die basische Seitenkette besetzt bevorzugt die 3-Stellung [3]; falls diese nicht frei ist, die 1-Stellung [4], und falls auch diese besetzt ist, lässt sich unter bestimmten Bedingungen auch Umsetzung mit einer freien 2-Stellung erzwingen [5]. Das Verhalten von Hydroxy-indolen mit unbesetzter 1-, 2- und 3-Stellung, d.h. mit mehreren nucleophilen Zentren im Fünfring und Sechsring, unter den Bedingungen der MANNICH-Reaktion war daher nicht ohne weiteres vorauszusehen<sup>1)</sup>.

Wie wir fanden, liefern 4-, 5-, 6- und 7-Hydroxy-indol mit äquimolaren Mengen Dimethylamin und Formaldehyd in Äthanol je 1 MANNICH-Base, die nicht identisch war mit dem entsprechenden, bereits in der Literatur beschriebenen Hydroxy-gramin [1]. Die basische Seitenkette war also mit grosser Wahrscheinlichkeit in eine der freien

<sup>1)</sup> Zur Zeit der experimentellen Durchführung dieser Arbeit lagen in der Literatur nur wenige Angaben über MANNICH-Basen von Hydroxy-indolen vor, darunter noch keine von solchen mit freier 1-, 2- und 3-Stellung [6]. Seither sind einige weitere Arbeiten zu diesem Themenkreis bekanntgeworden [7] [8] [9], darunter auch die Herstellung von MANNICH-Basen des 5-Hydroxy-indols [9].

Stellungen des Sechsrings eingetreten. Wir stellten die Strukturen der neuen Verbindungen der 4-, 5- und 6-Hydroxy-indol-Reihe in der Weise sicher, dass wir die MANNICH-Basen durch reduktive Desaminierung [10] in die entsprechenden Hydroxymethyl-indole überführten und diese mit entsprechenden, durch eindeutige Totalsynthese hergestellten Hydroxymethyl-indolen verglichen<sup>2)</sup>. In der 7-Hydroxy-indol-Reihe konnte der exakte Strukturbeis auf diese Weise nicht erbracht werden, da die reduktive Desaminierung der sehr empfindlichen MANNICH-Base **1d** zu **2f** fehlschlug.



In der Tabelle 1 sind die Eigenschaften der durch Desaminierung von **1** erhaltenen Hydroxymethyl-indole **2** denjenigen der durch Totalsynthese gewonnenen Vergleichsindole **2** gegenübergestellt.

Tabelle 1. Schmelzpunkte und Farbreaktion der Hydroxymethyl-indole 2

OH in Stellung	CH <sub>3</sub>	Formel- Nr.	Abschnitt im exp. Teil	hergestellt durch <sup>3)</sup>	Kristallisation Smp. <sup>4)</sup>	Farbreaktionen	
						KELLER <sup>5)</sup>	VAN URK <sup>6)</sup>
4	5	<b>2a</b>	3	<i>t</i>	sublimiert 124–127°	schwarz- grün	purpur- violett
4	5	<b>2a</b>	2	<i>d</i>	aus Benzol 126–131°	schwarz- grün	purpur- violett
4	7	<b>2b</b>	4	<i>t</i>	aus Benzol 110–115°	stumpf dunkelgrün	dunkellila
5	4	<b>2c</b>	5	<i>t</i>	aus Benzol 100–101°	braun- violett	ziegelrot
5	4	<b>2c</b>		<i>d</i>	aus Chloroform 96–99°	braun- violett	ziegelrot
5	6	<b>2d</b>	6	<i>t</i>	aus Äther 154–156°	rotstichig braun	dunkel- violett
6	7	<b>2e</b>		<i>d</i>	aus Chloroform 179–180°	braun	bläustichig grün
6	7	<b>2e</b>	7	<i>t</i>	sublimiert 178–179°	braun	dunkelgrün

<sup>2)</sup> MONTI *et al.* [9] leiteten die Strukturen der von ihnen hergestellten MANNICH-Basen aus der Analyse von deren NMR.-Spektren her.

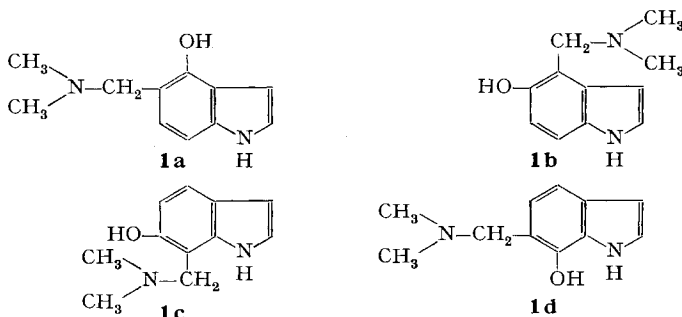
<sup>3)</sup> *t* = Totalsynthese, *d* = Desaminierung

<sup>4)</sup> Die Smp. dieser Arbeit sind im Röhrchen bestimmt und, mit Ausnahme derjenigen über 250°, korrigiert.

<sup>5)</sup> Ausführung der KELLER'schen Farbreaktion: 0,2 mg Substanz löste man in 1 ml Eisessig, der 0,5% Fe<sup>+++</sup> enthält, unterschichtete mit 1 ml konz. Schwefelsäure und schüttelte dann durch.

<sup>6)</sup> Ausführung der VAN URK'schen Farbreaktion: 1 mg Substanz löste man in 1 ml Alkohol, mischte mit 2 ml VAN URK-Reagenz (0,5 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, 100 ml Wasser und 100 g konz. Schwefelsäure) und belichtete 10 Minuten unter der Quarzlampe.

Auf Grund der Daten von Tabelle 1 stehen für die MANNICH-Basen aus 4-, 5- und 6-Hydroxy-indol die Strukturen **1a**, **1b** bzw. **1c** fest<sup>7)</sup>. Der MANNICH-Base aus 7-Hydroxy-indol wird aus Analogiegründen Struktur **1d** zugeschrieben.



*Synthesen der in der Literatur noch nicht beschriebenen Vergleichsindole 2a–2e.* – **2a**: Verätherung von 2,6-Dimethyl-3-nitro-phenol [11] mit Benzylchlorid, Kondensation des Benzyläthers mit Oxalsäure-diäthylester mit Cyclisierung nach REISSERT [12], Decarboxylierung der Indol-2-carbonsäure und endlich katalytische Entbenzylierung verliefen in allen Stufen glatt. (Abschn. 3, exp. Teil)

**2b**: Reduktion von 4-Benzoyloxy-2-nitro-toluol [13] und Kondensation des erhaltenen Anilins mit Chloracetaldehyd-diäthylacetal verliefen glatt. Die Cyclisierung des Aminoacetals nach MÖHLAU/BISCHLER [14], modifiziert nach RÄTH [15], lieferte den Benzyläther von **2b** nur in kleiner Ausbeute. (Abschn. 4, exp. Teil)

**2c**: *vic.-o*-Xylenol [16] wurde in Form des Kohlensäureesters nitriert, das freigesetzte Nitroxylenol mit Benzylchlorid veräthert. Weiteres Vorgehen analog **2a**. Die Synthese verlief in allen Stufen mit guten Ausbeuten. (Abschn. 5, exp. Teil)

**2d**: Als Ausgangsmaterial diente 2,5-Dimethyl-4-nitro-phenol [17]. Syntheseweg analog demjenigen von **2a**. (Abschn. 6, exp. Teil)

**2e**: 2-Methoxy-6-nitro-toluol [18] wurde zum 2-Methyl-*m*-anisidin reduziert, dieses nach JAPP-KLINGEMANN mit  $\alpha$ -Methyl-acetessigsäure-äthylester kondensiert und das gebildete Phenylhydrazon nach FISCHER cyclisiert. Verseifung des erhaltenen Indol-carbonsäureesters, Decarboxylierung der freien Carbonsäure und schliesslich Spaltung der Methyläther-Gruppe führte zu **2e**. Cyclisierung und Ätherspaltung verliefen nur mit kleinen Ausbeuten. (Abschn. 7, exp. Teil)

**2. Eigenschaften der MANNICH-Basen aus Hydroxy-indolen.** Nach ihren in Tabelle 2 zusammengestellten Eigenschaften ordnen sich die MANNICH-Basen **1a**, **1b**, **1c** und **1d** in zwei sich voneinander scharf unterscheidende Gruppen.

Die Gruppe der wenig stabilen MANNICH-Basen umfasst die Vertreter der 4- und der 7-Hydroxy-indol-Reihe. Die sehr zersetzlichen freien Basen konnten bisher nicht kristallisiert werden, bilden aber verhältnismässig stabile, kristallisierbare Oxalate. An Aluminiumoxid werden sie stark adsorbiert. Sie weisen eine ähnliche UV.-Absorption auf (vgl. Fig., S. 1206).

Der Typus ihrer UV.-Spektren (Hauptmaximum bei ca. 270 nm, 2 niedrigere Nebenmaxima bzw. Schultern bei ca. 280 und 290 nm) unterscheidet sich scharf von demjenigen der MANNICH-Basen der 5- und 6-Hydroxy-indol-Reihe.

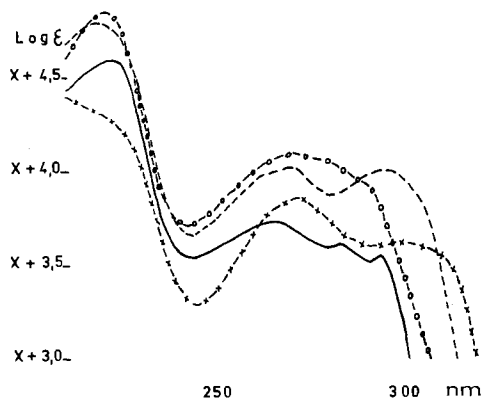
Letztere erwiesen sich dagegen als überraschend stabile, leicht kristallisierende Verbindungen. Sie weisen offensichtlich nur schwach phenolischen Charakter auf und

<sup>7)</sup> Die Richtigkeit dieser Strukturzuordnungen wird bestätigt durch Vergleich der IR.-Spektren der durch Desaminierung erhaltenen Hydroxy-methyl-indole **2** mit denen der entsprechenden totalsynthetischen Verbindungen.

werden darum an basischem Aluminiumoxid nur wenig adsorbiert. Im Typus ihrer UV.-Spektren sind sie sich sehr ähnlich (2 Hauptmaxima zwischen 270 und 300 nm), unterscheiden sich aber scharf vom UV.-Typus der MANNICH-Basen aus 4- und 7-Hydroxy-indol (siehe Fig.).

Tabelle 2. *Eigenschaften der MANNICH-Basen 1 von Hydroxy-indolen*

Hydroxy-Gruppe in	Formel-Nr.	Base kristallisierbar? (Smp.) <sup>4)</sup>	Stabilität in alkoholischer Lösung	Stabilität beim Erwärmen auf 50–60°	Adsorption an Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	UV.-Spektrum (Figur)	
						$\lambda_{max}$	und log $\epsilon$
4	<b>1 a</b>	nein	sehr rasche Blaufärbung	schnelle Zersetzung (Dimethylamin-Geruch)	stark	222	(4,59)
						266,5	(3,73)
						283,5	(3,61)
						294	(3,55)
7	<b>1 d</b>	nein	sehr rasche Blaufärbung	schnelle Zersetzung (Dimethylamin-Geruch)	stark	(260)	(3,70)
						221	(4,55)
						271	(3,80)
						(252)	(3,55)
5	<b>1 b</b>	ja 137–139°	sehr langsame Braunfärbung	stabil	schwach	(281)	(3,75)
						(290)	(3,64)
						273,5	(3,85)
						300,5	(3,62)
6	<b>1 c</b>	ja 89–91°	sehr langsame Braunfärbung	stabil	schwach	(266)	(3,80)
						(310)	(3,56)
						219,5	(4,50)
						270,5	(3,72)
						294,5	(3,70)
						(262)	(3,67)



UV.-Spektren in Äthanol

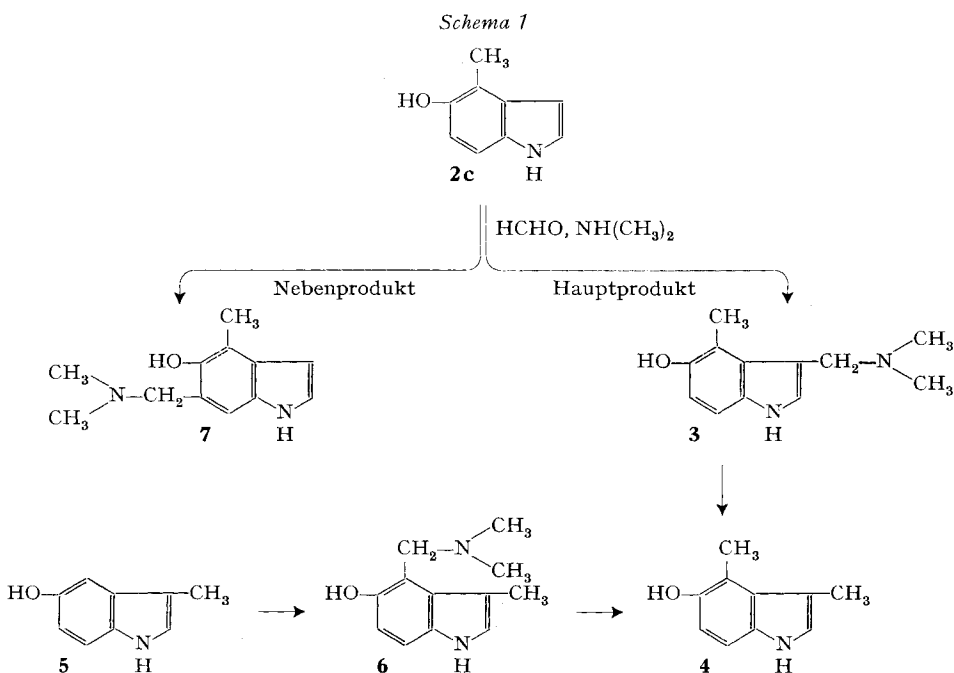
$\lambda_{max}$  und log  $\epsilon$  siehe Tabelle 2

- 5-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-indol (**1 a**)  $x = 0$
- x-x- 4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol (**1 b**)  $x = 0$
- 7-Dimethylaminomethyl-6-hydroxy-indol (**1 c**)  $x = -0,3$
- o-o- 6-Dimethylaminomethyl-7-hydroxy-indol (**1 d**)  $x = -0,3$

3. *MANNICH-Basen aus 5-Hydroxy-4-methyl-indol (2c)*. In **2c** ist diejenige Stellung, die sich im 5-Hydroxy-indol nach Abschnitt 1 als die nucleophilste erwiesen hatte, besetzt. Es stellte sich nun die Frage, ob sich in **2c** unter den Bedingungen der MANNICH-Reaktion wiederum eine Dimethylaminomethyl-Gruppe einführen liesse und welche Stellung der Molekel diese besetzen würde.

Behandelte man **2c** unter den auf S. 1203 beschriebenen Bedingungen mit äquimolaren Mengen Formaldehyd und Dimethylamin, so erhielt man ein Gemisch zweier MANNICH-Basen, das sich durch Adsorptions-Chromatographie leicht in seine Komponenten zerlegen liess. Das Hauptprodukt gab sich schon auf Grund der schwachen VAN URK'schen Farbreaktion als 5-Hydroxy-4-methyl-gramin (**3**) zu erkennen. Die Struktur der Verbindung folgt eindeutig aus der Identität ihres Desaminierungsproduktes mit 5-Hydroxy-4-methyl-skatol (**4**), welches zum Vergleich aus 5-Hydroxy-skatol (**5**) durch Umsetzung mit Dimethylamin/Formaldehyd und anschliessende reduktive Desaminierung der MANNICH-Base **6** hergestellt worden war (Schema 1). Für die zweite, nur in kleiner Menge gebildete MANNICH-Base konnte demnach nur die Struktur **7** eines 6-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-4-methyl-indols in Frage kommen.

Die Eigenschaften von **3** und **7** sind in Tabelle 3 zusammengestellt.



4. *MANNICH-Basen aus 6-Hydroxy-7-methyl-indol (2e)*. In **2e** ist diejenige Stellung, die sich im 6-Hydroxy-indol nach Abschnitt 1 als die nucleophilste erwiesen hatte, besetzt. Umsetzung von **2e** mit Formaldehyd und Dimethylamin führte zu einem Gemisch zweier neuer MANNICH-Basen. Die Struktur des Hauptproduktes als 6-Hydroxy-7-methyl-gramin (**8**) folgt aus der Identität seines Desaminierungsproduktes

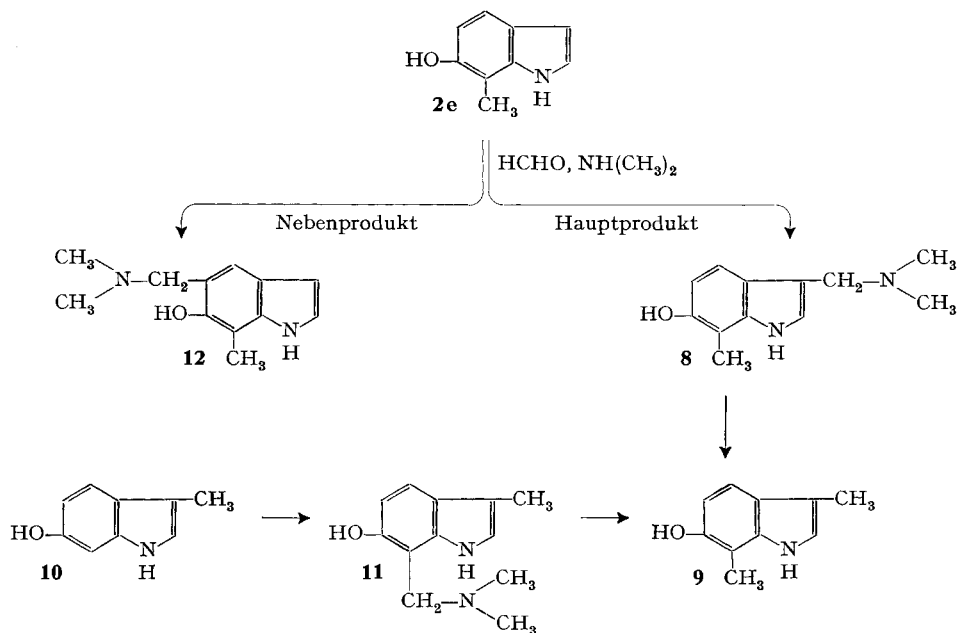
mit 6-Hydroxy-7-methyl-skatol (**9**), das wir auf eindeutigem Weg hergestellt haben durch Umsetzung von 6-Hydroxy-skatol (**10**) mit Formaldehyd/Dimethylamin und reduktive Desaminierung der gebildeten MANNICH-Base **11**. Für die zweite, nur in kleiner Menge gebildete MANNICH-Base konnte demnach nur noch die Struktur **12** eines 5-Dimethylaminomethyl-6-hydroxy-7-methyl-indols in Frage kommen (Schema 2).

Die Eigenschaften von **8** und **12** sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. *Eigenschaften der MANNICH-Basen 3, 7, 8 und 12*

Verbindung	Formel-Nr.	kristallisiert aus Smp. <sup>4)</sup>	Farbreaktionen	
			KELLER <sup>5)</sup>	VAN URK <sup>6)</sup>
5-Hydroxy-4-methyl-gramin	<b>3</b>	Chloroform 157–158°	weinrot wird violett	schwach gelbbraun
6-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-4-methyl-indol	<b>7</b>	Chloroform 121–122°	graugrün	intensiv taubenblutrot
6-Hydroxy-7-methyl-gramin	<b>8</b>	sublimiert 153–155°	braunrot	hellviolett
5-Dimethylaminomethyl-6-hydroxy-7-methyl-indol	<b>12</b>	Chloroform 145–147°	blaugrün, wird graugrün	intensiv olivgrün

Schema 2



Bezüglich der Nucleophilität der C-Atome des Gerüsts zeigt sich somit in der 5-Hydroxy-indol- und der 6-Hydroxy-indol-Reihe eine analoge Reihenfolge:

Am nucleophilsten ist jeweils eines der beiden zur Hydroxyl-Gruppe *o*-ständigen C-Atome. Ist diese Stellung aber besetzt, so erweist sich die 3-Stellung als nucleophiler als das andere zum Hydroxyl *o*-ständige C-Atom.

### Experimenteller Teil<sup>8)</sup>

**1. 5-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-indol (1a).** – Eine Lösung von 5 g 4-Hydroxy-indol in 25 ml Äthanol versetzte man mit 5,5 g einer 33-proz. wässrigen Dimethylamin-Lösung und tropfte unter Rühren langsam 3,5 g 38-proz. wässrige Formaldehyd-Lösung hinzu, wobei die Temperatur von selbst auf 38° stieg. Zwei Minuten nach beendetem Eintropfen schüttelte man zwischen Wasser und Chloroform aus, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, verdampfte schonend zur Trockne und chromatographierte den rotbraunen Trockenrückstand an 100 g Aluminiumoxid, wobei 5 g nicht kristallisierbares Öl mit Essigester ins Filtrat gewaschen wurden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet. UV.-Spektrum: siehe Figur.  $\lambda_{max}$  und  $\log \epsilon$  sowie weitere Eigenschaften s. Tabelle 2.

$C_{11}H_{14}N_2O$	Ber. C 69,4	H 7,4	N 14,7	O 8,4%
(190,2)	Gef. „ 69,6	„ 7,8	„ 14,5	„ 8,6%

*Oxalat von 1a:* Aus einer Lösung von 2,13 g Base und 0,7 g Oxalsäure-dihydrat in 20 ml Methanol durch Füllen mit Äther. Farbloses Pulver.

$C_{24}H_{30}N_4O_6$	Ber. C 61,3	H 6,4	N 11,9	O 20,4%
(470,5)	Gef. „ 60,1	„ 6,8	„ 11,1	„ 21,1%

**2. 4-Hydroxy-5-methyl-indol (2a) durch Desaminierung von 1a.** – Eine Lösung von 2 g 5-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-indol (1a) in 30 ml Äthanol schüttelte man mit 1,5 g Pd Katalysator<sup>9)</sup> und Wasserstoff bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu., filtrierte dann den Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und chromatographierte den Rückstand an 40 g Aluminiumoxid, wobei 2a mit Chloroform + 1/2% Äthanol ins Filtrat gewaschen wurde. Smp. und Farbreaktionen s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$	Ber. C 73,5	H 6,2	N 9,5	O 10,9%
(147,2)	Gef. „ 73,1	„ 6,0	„ 9,7	„ 11,0%

**3. Totalsynthese von 4-Hydroxy-5-methyl-indol (2a).** – a) *2-Benzyl-1,3-dimethyl-4-nitro-benzol.* Man erhitzte eine Mischung von 429,5 g 2,6-Dimethyl-3-nitro-phenol, 370 g Kaliumcarbonat, 1,3 l Dimethylformamid und 335 ml Benzylchlorid 3 1/2 Std. unter Rühren auf 100°, goss dann das Gemisch unter heftigem Rühren in eine Mischung von 2 kg Eis und 3,5 l Eiswasser und rührte bis zur vollständigen Kristallisation. Das abgesaugte Kristallisat trocknete man bei Raumtemperatur und destillierte es: es ging bei 188–193°/0,02 Torr über. Das erstarrte Destillat hatte einen Smp. von 39–42°. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{15}H_{15}NO_3$	Ber. C 70,0	H 5,9	N 5,4	O 18,7%
(257,3)	Gef. „ 70,3	„ 5,9	„ 5,5	„ 18,7%

b) *4-Benzyl-5-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester.* Zu einer Lösung von 107 g Kalium in 950 ml abs. Äthanol und 950 ml abs. Äther wurde eine Lösung von 563,5 g des vorstehenden Benzyläthers, 465 ml Oxalsäure-diäthylester und 4,5 l abs. Äther derart getropft, dass die Innentemperatur nicht über 25° stieg. Nach 14 Tagen Stehen bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss saugte man das abgeschiedene rotviolette Kaliumenolat ab, wusch mit 1,5 l abs. Äther und trocknete im Vakuum bei 40°.

In 5 l Wasser trug man nun unter Rühren bei 20–30° abwechselnd je 4 Portionen zu 250 g Natriumdithionit und 180 g des obigen Kalium-enolats ein. Die entstandene gelbe Suspension

<sup>8)</sup> Von den Herstellungen der MANNICH-Basen und ihren reduktiven Desaminierungen wird nur je 1 charakteristisches Beispiel beschrieben.

<sup>9)</sup> Verwendet wurde in dieser Arbeit ein Katalysator von 5% Palladium auf Aluminiumoxid-Träger.

wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 1,8 kg Kochsalz versetzt und unter Kühlung mit 500 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Anschliessend extrahierte man 5mal mit 1 l Isopropanol/Essigester (1:4) und 4mal mit 750 ml Isopropanol, verdampfte die vereinigten Extrakte zur Trockne und kristallisierte den Trockenrückstand aus Essigester. Schmelzpunkt 124–126°. Ausbeute: 55%. KELLER'sche Farbreaktion: dunkelblaugrün; VAN URK'sche Farbreaktion: trüb-gelblich.

$C_{19}H_{19}NO_3$	Ber. C 73,8	H 6,2	N 4,5	O 15,5%
(309,4)	Gef. „ 73,6	„ 6,5	„ 4,3	„ 15,8%

c) *4-Benzoyloxy-5-methyl-indol-2-carbonsäure*. 53,8 g des vorstehenden Äthylesters und 29 g Kaliumhydroxid wurden in 130 ml Äthanol und 130 ml Wasser 1 Stunde zum Sieden erhitzt, die Lösung mit 500 ml Wasser verdünnt, durch Filtrix filtriert und das Filtrat bei 50° langsam mit 65 ml Eisessig angesäuert. Die freie Carbonsäure kristallisierte in Blättchen vom Smp. 204–207°.

$C_{17}H_{15}NO_3$	Ber. C 72,6	H 5,4	N 5,0	O 17,1%
(281,3)	Gef. „ 72,6	„ 5,4	„ 5,0	„ 17,2%

d) *4-Benzoyloxy-5-methyl-indol*. Die vorstehende Carbonsäure wurde durch Erhitzen in 2-Benzylpyridin als Lösungsmittel unter Zusatz von etwas Kupferbronze bei einer Badtemperatur von 220° decarboxyliert. Das rohe Indol chromatographierte man zuerst an der 50fachen Menge Aluminiumoxid (Elution mit Benzol) und destillierte es dann bei 155–160°/0,01 Torr im Kugelrohr. Der Smp. des erstarrten Destillats lag bei 55–60°. Ausbeute: 35%. KELLER'sche Farbreaktion: dunkeloliv; VAN URK'sche Farbreaktion: violettstichig dunkelrot.

$C_{16}H_{15}NO$	Ber. C 81,0	H 6,4	N 5,9	O 6,7%
(237,3)	Gef. „ 80,8	„ 6,5	„ 5,7	„ 7,2%

e) *4-Hydroxy-5-methyl-indol (2a)*. Eine Lösung von 1 g des vorstehenden Benzyläthers in 50 ml Methanol schüttelte man mit 700 mg Palladium-Katalysator und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme. Nach der üblichen Aufarbeitung sublimierte man das gebildete **2a** im Hochvakuum. Eigenschaften s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$	Ber. C 73,5	H 6,2	N 9,5	O 10,9%
(147,2)	Gef. „ 73,8	„ 6,5	„ 9,2	„ 11,1%

**4. Totalsynthese von 4-Hydroxy-7-methyl-indol (2b).** – a) *2-Amino-4-benzyloxy-toluol*. 63,7 g 4-Benzoyloxy-2-nitro-toluol, gelöst in 500 ml Methanol wurden mit 30 g RANEY-Nickel und Wasserstoff unter gelinder Kühlung bei 20–30° geschüttelt, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen war. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man die im Titel genannte Verbindung in Form massiver Prismen vom Smp. 55–56°. Ausbeute: 84%.

$C_{14}H_{15}NO$	Ber. C 78,8	H 7,1	N 6,6	O 7,5%
(213,3)	Gef. „ 78,8	„ 7,1	„ 6,6	„ 7,7%

b) *N-(5-Benzoyloxy-2-methyl-phenyl)-aminoacetaldehyd-diäthylacetal*. Zu einer Suspension von 1,3 g Natriumamid in 10 ml abs. Äther gab man unter Rühren und in Stickstoff-Atmosphäre eine Lösung von 8,52 g des vorstehenden Benzyloxy-toluidins in 12 ml abs. Äther, versetzte die dunkelbraune Mischung nach 10 Min. mit 3 ml Chloracetaldehyd-diäthylacetal und destillierte den Äther ab. Den Rückstand erhitzte man 30 Min. auf 150°, nahm nach dem Abkühlen in Äther auf, filtrierte vom Ungelösten und schüttelte die ätherische Lösung 2mal mit Wasser aus. Das durch Verdampfen der getrockneten Äther-Lösung gewonnene Rohprodukt chromatographierte man zuerst an der 100-fachen Menge Aluminiumoxid (Elution mit Chloroform) und destillierte es anschliessend im Hochvakuum (0,001 Torr) bei 201–208°. Ausbeute 70%.

$C_{20}H_{27}NO_3$	Ber. C 72,9	H 8,3	N 4,3	O 14,6%
(329,4)	Gef. „ 73,8	„ 8,5	„ 3,9	„ 13,8%

c) *4-Benzoyloxy-7-methyl-indol*. Bei 75° gab man in Stickstoff-Atmosphäre und unter Rühren zu einer Lösung von 6,95 g Anilin-hydrochlorid in 80 ml abs. Äthanol während 50 Min. eine Lösung von 16,1 g des vorstehenden Aminoacetals in 80 ml abs. Äthanol. Nach 15 Std. Rühren bei 75° wurden weitere 2 g Anilin-hydrochlorid zugefügt, das Gemisch 30 Min. zum Sieden erhitzt und dann zur Trockne verdampft. Den Eindampfrückstand schüttelte man zwischen Äther und Wasser aus und chromatographierte das durch Verdampfen der getrockneten Äther-Lösung erhaltene



Rohprodukt an der 100fachen Menge Kieselgel (Elution mit Chloroform). Anschliessende Kristallisation aus Petroläther lieferte Nadeln vom Smp. 69–71°. Ausbeute: 6%.

*Pikrat*: Aus Methanol lange rotbraune Nadeln.

$C_{16}H_{15}NO, C_6H_5N_3O_7$	Ber. C 56,7	H 3,9	N 12,0	O 27,4%
(466,4)	Gef. ,, 57,0	,, 4,0	,, 11,5	,, 27,6%

d) *4-Hydroxy-7-methyl-indol (2b)*. Aus vorstehendem Benzyläther analog Abschnitt 3. e). Im Kugelrohr im Hochvakuum bei 140–150° destilliert. Eigenschaften s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$	Ber. C 73,5	H 6,2	N 9,5	O 10,9%
(147,2)	Gef. ,, 73,4	,, 6,4	,, 9,4	,, 10,9%

**5. Totalsynthese von 5-Hydroxy-4-methyl-indol (2c).** – a) *Bis-(2,3-Dimethylphenol)-kohlsäureester*. Eine Mischung von 510 g *vic.-o*-Xylenol, 168 g Natriumhydroxid, 173,5 g Natriumcarbonat und 4 l Wasser wurde bis zur vollständigen Lösung gerührt, dann mit 2 kg Eis versetzt und unter Kühlung und Rühren bei 0°–+2° Phosgen bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 30 Min. extrahierte man mit Chloroform, schüttelte die Chloroform-Extrakte 2mal mit 2 l 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung und 2mal mit 2 l Wasser aus und verdampfte die getrocknete organische Phase zur Trockne. Aus dem Trockenrückstand destillierte man im Hochvakuum zwischen 41° und 86° 300 g Nebenprodukte ab und kristallisierte dann den Destillationsrückstand aus Essigester/Petroläther. Smp. 99–100°. Ausbeute: 42%.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270,3)	Ber. C 75,5	H 6,7	O 17,8%	Gef. C 75,4	H 6,8	O 17,7%
---------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

b) *2,3-Dimethyl-4-nitro-phenol*. 1,75 l konz. Schwefelsäure kühlte man auf –4° ab und fügte 232,7 g des vorstehenden Kohlsäureesters portionenweise zu. Nun tropfte man bei –3° bis –12° während 2 Std. eine Mischung von 430 ml konz. Schwefelsäure und 97 ml 98-proz. Salpetersäure ein, rührte weitere 1½ Stunden unter Kühlung und goss schliesslich das Gemisch auf 6 kg Eis. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit 2,3 l Wasser, 2,3 l Äthanol und 450 g Kaliumhydroxid 8 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschliessend destillierte man das Äthanol ab, verdünnte mit 2 l Wasser und säuerte bei 0° mit Eisessig an. Das Gemisch wurde nun mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mehrmals bis zur Kristallisation eingeengt und die letzte Mutterlauge endlich an der 35fachen Menge Aluminiumoxid mit Benzol chromatographiert. Umkristallisation aus Benzol ergab zugespitzte Nadeln vom Smp. 122–124°. Ausbeute: 40%.

$C_8H_9NO_3$	Ber. C 57,5	H 5,4	N 8,4	O 28,7%
(167,2)	Gef. ,, 57,5	,, 5,2	,, 8,5	,, 29,0%

c) *3-Benzoyloxy-1,2-dimethyl-6-nitro-benzol*. Aus vorstehendem Nitrophenol analog Abschnitt 3. a). Aus Äthanol Tetraeder vom Smp. 63–65°. Ausbeute: 90%.

$C_{15}H_{15}NO_3$	Ber. C 70,0	H 5,9	N 5,4	O 18,7%
(257,3)	Gef. ,, 70,2	,, 5,9	,, 5,4	,, 19,0%

d) *5-Benzoyloxy-4-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester*. Aus vorstehender Verbindung analog Abschnitt 3. b). Kristallisiert aus Äthanol mit einem Smp. von 139–140°. Ausbeute: 85%. KELLER'sche Farbreaktion: graubraun; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{19}H_{19}NO_3$	Ber. C 73,8	H 6,2	N 4,5	O 15,5%
(309,4)	Gef. ,, 74,1	,, 6,0	,, 4,4	,, 15,7%

e) *5-Benzoyloxy-4-methyl-indol-2-carbonsäure*. Aus vorstehendem Äthylester analog Abschnitt 3. c). Smp. 231–232° (aus Aceton). Ausbeute: 96%. KELLER'sche Farbreaktion: braungelb, wird allmählich schmutzig grün; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{17}H_{15}NO_3$ (281,3)	Ber. C 72,6	H 5,4	N 5,0%	Gef. C 72,6	H 5,4	N 5,0%
----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

f) *5-Benzoyloxy-4-methyl-indol*. Aus vorstehender Indol-carbonsäure analog Abschnitt 3. d). Kristallisierte nach Chromatographie an Aluminiumoxid aus Äther/Petroläther in langen Nadeln vom Smp. 72–73°. Ausbeute: 45%. KELLER'sche Farbreaktion: violettbraun; VAN URK'sche Farbreaktion: weinrot.

$C_{18}H_{15}NO$	Ber. C 81,0	H 6,4	N 5,9	O 6,7%
(237,3)	Gef. ,, 81,1	,, 6,4	,, 5,9	,, 6,5%

g) *5-Hydroxy-4-methyl-indol* (**2c**). Aus vorstehendem Benzyläther analog Abschnitt 3. e). Eigenschaften s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$	Ber. C 73,5	H 6,2	N 9,5	O 10,9%
(147,2)	Gef. „ 73,5	„ 6,1	„ 9,5	„ 10,8%

**6. Totalsynthese von 5-Hydroxy-6-methyl-indol (2d).** – a) *2,5-Dimethyl-4-nitro-phenol-benzyläther*. Man löste 5 g 2,5-Dimethyl-4-nitro-phenol in 53 ml Äthanol, fügte 1,32 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und dann 4,1 g Benzylchlorid hinzu und rührte das Gemisch über Nacht bei Siedetemperatur. Das Äthanol wurde nun abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Benzol ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der getrockneten Benzol-Lösung verblieben 6,52 g Rückstand, der nach Chromatographie an 300 g Aluminiumoxid aus Methanol in Spiesen vom Smp. 83–85° kristallisierte. Ausbeute: 75%.

$C_{15}H_{15}NO_3$	Ber. C 70,0	H 5,9	N 5,4	O 18,7%
(257,3)	Gef. „ 69,7	„ 5,8	„ 5,8	„ 18,4%

b) *5-Benzyloxy-6-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester*. Aus vorstehender Verbindung analog Abschnitt 3. b). Aus Benzol feine Nadeln vom Smp. 141–142°.

$C_{19}H_{19}NO_3$	Ber. C 73,8	H 6,2	N 4,5	O 15,5%
(309,4)	Gef. „ 73,7	„ 6,3	„ 4,5	„ 15,3%

c) *5-Benzyloxy-6-methyl-indol-2-carbonsäure*. Aus vorstehendem Äthylester analog Abschnitt 3. c). Smp. 190–192°. Ausbeute: 95%.

$C_{17}H_{15}NO_3$	Ber. C 72,6	H 5,4	N 5,0	O 17,1%
(281,3)	Gef. „ 72,8	„ 5,4	„ 4,8	„ 16,7%

d) *5-Benzyloxy-6-methyl-indol*. Aus vorstehender Indol-2-carbonsäure analog Abschnitt 3. d). Bei 150–170°/0,001 Torr destilliert und anschliessend aus Benzol kristallisiert, Smp. 59–61°. KELLER'sche Farbreaktion: braunviolett; VAN URK'sche Farbreaktion: trüb graubraun.

$C_{16}H_{15}NO$	Ber. C 81,0	H 6,4	N 5,9	O 6,7%
(237,3)	Gef. „ 80,7	„ 6,3	„ 5,9	„ 6,7%

e) *5-Hydroxy-6-methyl-indol* (**2d**). Aus vorstehendem Benzyläther analog Abschnitt 3. e). Eigenschaften s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$	Ber. C 73,5	H 6,2	N 9,5	O 10,9%
(147,2)	Gef. „ 73,8	„ 6,0	„ 9,3	„ 11,0%

**7. Totalsynthese von 6-Hydroxy-7-methyl-indol (2e).** – a) *2-Methyl-m-anisidin*. Eine Lösung von 119 g 2-Methoxy-6-nitro-toluol in 1,2 l Methanol wurde mit 60 g RANEY-Nickel und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Das in üblicher Weise isolierte basische Reduktionsprodukt destillierte man im Hochvakuum. Sdp. 66–67°/0,002 Torr. Ausbeute: 84%.

$C_8H_{11}NO$	Ber. C 70,0	H 8,1	N 10,2	O 11,7%
(137,2)	Gef. „ 69,8	„ 8,0	„ 9,6	„ 12,4%

b) *Brenztraubensäure-äthylester-(3-methoxy-2-methyl-phenylhydrazon)*. Eine Diazoniumsalz-Lösung, hergestellt aus 71 g 2-Methyl-m-anisidin, 142 ml konz. Salzsäure, 342 ml Wasser und 37 g Natriumnitrit wurde unter Rühren bei 0° zu einer frisch bereiteten Lösung von 78 g  $\alpha$ -Methylacetessigsäure-äthylester, 400 ml Äthanol und 100 g Kaliumhydroxid in 100 ml Wasser fliessen gelassen. Nach 1 Stunde saugte man den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisierte ihn noch feucht aus Äthanol um. Smp. 95–97°. Ausbeute: 60%.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$	Ber. C 62,4	H 7,3	N 11,2	O 19,2%
(250,3)	Gef. „ 62,6	„ 7,1	„ 10,1	„ 19,2%

c) *6-Methoxy-7-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester*. Zu 121 g Polyphosphorsäure, hergestellt aus 43 g Orthophosphorsäure und 78 g Phosphorpentoxid, gab man unter Rühren langsam 71 g des vorstehenden Phenylhydrazons, so dass die Temperatur zwischen 160° und 180° gehalten werden konnte. Nach beendeter Zugabe löste man das zähe Gemisch bei ca. 80° in Methanol und schüttelte zwischen Benzol und Wasser aus. Der Eindampfdruckstand der getrockneten Benzol-Phase wurde an 70 Teilen Aluminiumoxid chromatographiert (Elution mit Benzol) und der reine

Indol-carbonsäure-äthylester schliesslich aus Benzol/Petroläther umkristallisiert: Spiesse vom Smp. 137–138°.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (235,3)	Ber. C 66,9 Gef. „ 67,1	H 6,5 „ 6,5	N 6,0 „ 6,4	O 20,6% „ 20,8%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

d) *6-Methoxy-7-methyl-indol-2-carbonsäure*. Aus vorstehendem Äthylester analog Abschnitt 3. c). Aus Essigester/Petroläther, Smp. 193–195°.

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2)	Ber. C 64,4 Gef. „ 64,4	H 5,4 „ 5,4	N 6,8 „ 7,1	O 23,4% „ 22,9%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

e) *6-Methoxy-7-methyl-indol*. Aus vorstehender Indol-carbonsäure analog Abschnitt 3. d). Aus Äther/Petroläther, Smp. 118–120°. KELLER'sche Farbreaktion: braun violettstichig; VAN URK'sche Farbreaktion: olivgrün.

$C_{10}H_{11}NO$ (161,2)	Ber. C 74,5 Gef. „ 74,5	H 6,9 „ 7,0	N 8,7 „ 8,4	O 9,9% „ 9,9%
-----------------------------	----------------------------	----------------	----------------	------------------

f) *6-Hydroxy-7-methyl-indol (2e)*. 700 mg der vorstehenden Methoxy-Verbindung, 30 ml Benzol und 3,1 g Aluminiumchlorid wurden 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Siedehitze gerührt. Nach Zersetzung mit Eis wurde mit 2N Salzsäure versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Das durch Verdampfen der Essigester-Phase erhaltene Rohprodukt chromatographierte man zuerst an 30 Teilen Aluminiumoxid, wobei mit Chloroform Ausgangsmaterial und anschliessend mit Chloroform + 2% Äthanol reines **2e** ins Filtrat gewaschen wurde, und sublimierte **2e** hierauf im Hochvakuum bei 100–120°. Eigenschaften s. Tabelle 1.

$C_9H_9NO$ (147,2)	Ber. C 73,5 Gef. „ 73,1	H 6,2 „ 6,0	N 9,5 „ 9,1	O 10,9% „ 10,7%
-----------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitt.: F. TROXLER, F. SEEMANN & A. HOFMANN, *Helv.* **42**, 2073 (1959).
- [2] Vgl. z. B. M. JULIA & G. TCHERNOFF, *Bull. Soc. chim. France* **1955**, 830.
- [3] H. KÜHN & O. STEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **70**, 567 (1937).
- [4] S. SWAMINATHAN *et al.*, *J. org. Chem.* **22**, 70 (1957); **23**, 707 (1958).
- [5] J. THESING und P. BINGER, *Chem. Ber.* **90**, 1419 (1957).
- [6] STERLING DRUG INC. US. P. 2852527 (1956/1958), Belg. P. 550007 (1956), mit falscher, später [7] korrigierter Formel; A. N. GRINEV, SHI-TSUN HUN & A. P. TERENCEV, *J. gen. Chem. USSR* (engl. Übers.) **31**, 1779 (1961).
- [7] M. R. BELL, R. OESTERLIN, A. L. BEYLER, H. R. HARDING & G. O. POTTS, *J. med. Chemistry* **10**, 264 (1967).
- [8] G. BÜCHI, R. E. MANNING & S. A. MONTI, *J. Am. chem. Soc.* **86**, 4631 (1964); A. N. GRINEV *et al.*, *Chemistry heterocycl. Compounds* **2**, 287 (1966).
- [9] S. A. MONTI, WAYNE O. JOHNSON & DAVID H. WHITE, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4459.
- [10] B. MARCHAND, *Chem. Ber.* **95**, 577 (1962); R. M. ACHESON & A. R. HANDS, *J. chem. Soc.* **1961**, 746; R. A. HEACOCK & O. HUTZINGER, *Can. J. CHEMISTRY* **42**, 514 (1964).
- [11] K. v. AUWERS & Th. MARKOVITS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **41**, 2332 (1908).
- [12] A. REISSERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **30**, 1030 (1897).
- [13] H. BURTON & J. L. STOVES, *J. chem. Soc.* **1937**, 402; J. L. STOVES, *ibid.* **1937**, 1726.
- [14] R. MÖHLAU, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **14**, 171 (1881); **15**, 2480 (1882); A. BISCHLER, *ibid.* **25**, 2860 (1892); A. BISCHLER & P. FIREMAN, *ibid.* **26**, 1336 (1893); M. CHASTRETTE, *Ann. Chim.* **7**, 660 (1962).
- [15] C. RÄTH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **57**, 715 (1924).
- [16] A. TÖHL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 2561 (1885).
- [17] K. v. AUWERS & F. MICHAELIS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **47**, 1289, Anm. 4 (1914); H. GOLDSCHMIDT & H. SCHMID, *ibid.* **18**, 568 (1885).
- [18] P. RUGGLI & W. LEONHARDT, *Helv.* **7**, 689 (1924).