

### 136. Präparative Verwendung von MANNICH-Basen von Hydroxy-indolen als Alkylierungsmittel

#### 4. Mitteilung über synthetische Indol-Verbindungen [1]

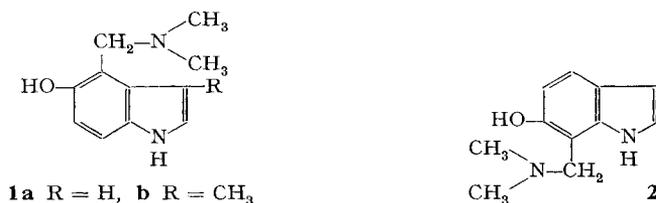
von **Franz Troxler**

Chemisch-Pharmazeutische Forschungslaboratorien SANDOZ AG, Basel

(21. V. 68)

*Summary.* The MANNICH bases 4-dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indole and 7-dimethylaminomethyl-6-hydroxy-indole are suitable agents for alkylating C-acidic compounds such as nitroalkanes and ethyl formamido-malonate. The products obtained have been transformed into (substit.) aminoethyl derivatives or amino-acids containing the basic side-chain in the benzene nucleus and which are, therefore, isomeric to tryptamines and tryptophans.

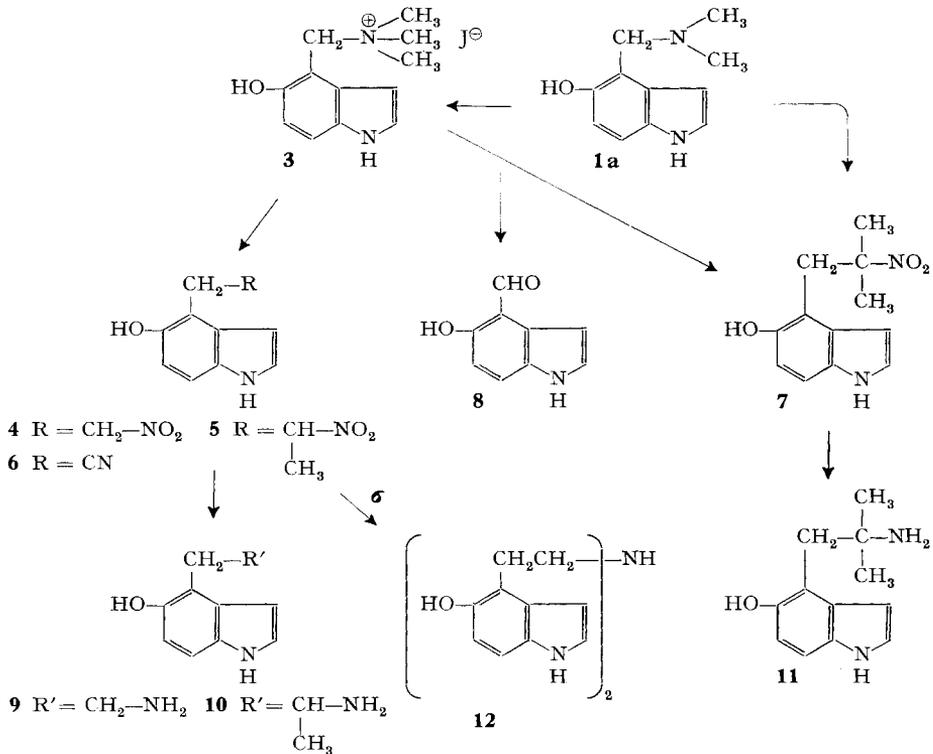
In der 3. Mitteilung dieser Reihe haben wir die Herstellung der MANNICH-Basen **1** und **2** aus den entsprechenden Hydroxy-indolen beschrieben. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit ihrer Verwendung zur Synthese von Indol-Verbindungen mit (substit.) Aminoäthyl-Seitenkette am Sechsring.



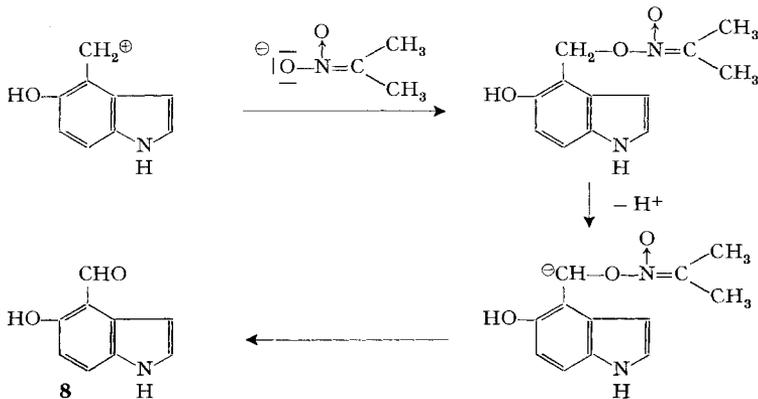
1. *Umsetzungen mit 4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol (1a).* Die Struktur von **1a** lässt Alkylierung-C-acider-Verbindungen wie Nitroalkane und Formamido-malonsäureester sowohl mit der freien Base nach dem Eliminations-Additions-Mechanismus, als auch mit dem quaternären Salz **3** nach einem  $\text{S}_\text{N}$ -Mechanismus zu [2]. Es zeigte sich nun, dass die Umsetzungen von Nitroäthan und Nitromethan mit Vorteil durch Erhitzen mit dem quaternären Salz **3** im Stickstoffstrom und in Gegenwart von ca. 1 Mol.-Äqu. Natriumhydroxid erfolgen, wobei die Nitro-Verbindungen **4** und **5** in rund 70% Ausbeute gebildet werden<sup>1)</sup>. Die Alkylierung von 2-Nitropropan verläuft dagegen nur mit der freien MANNICH-Base glatt. Erwärmte man nämlich das quaternäre Salz **3** mit 2-Nitropropan in Gegenwart von Natriumhydroxid, so bildete sich neben einer grösseren Menge amorpher, nicht identifizierter Nebenprodukte die gesuchte Nitro-Verbindung **7** in nur 30% Ausbeute, neben 10–20% eines Produktes, dem auf Grund von Elementaranalyse und IR.-Spektrum (tiefe Banden bei 1610 und 1640  $\text{cm}^{-1}$  [Nujol]) die Struktur **8** des 4-Formyl-5-hydroxy-indols zukommen muss und dessen Entstehung einer O-Alkylierung von 2-Nitropropan zu verdanken ist (Schemata 1 und 2).

<sup>1)</sup> Analoge Umsetzungen mit Gramin siehe SNYDER und KATZ [3].

Schema 1



Schema 2



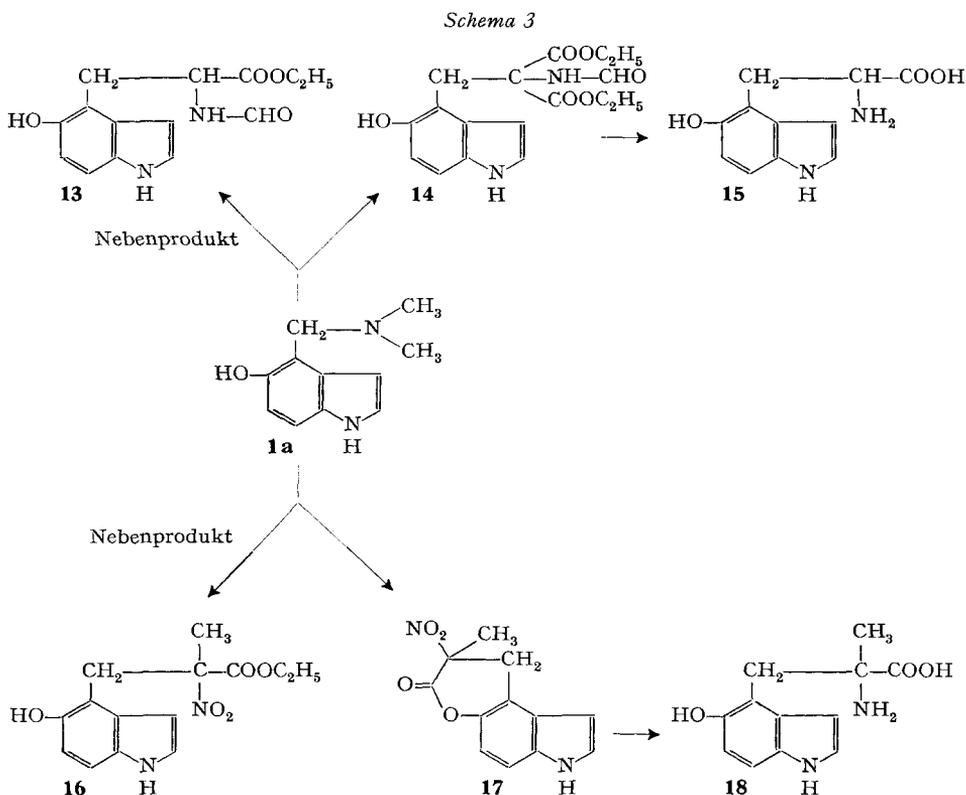
**8** kann in 1–2% Ausbeute auch bei der Umsetzung von **3** mit Nitroäthan isoliert werden.

Die Reduktion der Nitro-Verbindungen **4**, **5** und **7** mit einem hochaktiven RANEY-Nickel-Katalysator<sup>2)</sup> in Methanol führte in allen Fällen glatt zu den entsprechenden

<sup>2)</sup> Verwendung fand das ausserordentlich aktive RANEY-Nickel «T-1» [4].

Amino-Verbindungen **9**, **10** und **11** (Schema 1). Diese licht-, luft- und alkali-empfindlichen Substanzen liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel von Neben- und Zersetzungsprodukten reinigen und wurden in ihre schön kristallisierenden Oxalate übergeführt. Zur Amino-Verbindung **9** gelangte man auch durch Erwärmen von **3** mit wässriger Natriumcyanid-Lösung und Reduktion des in mässiger Ausbeute gebildeten Nitrils **6** mit RANEY-Nickel, wobei jedoch überwiegend das sekundäre Amin **12** gefasst wurde (Schema 1).

Umsetzung von **1a** mit Formamido-malonsäure-diäthylester<sup>3)</sup> in Gegenwart von pulverisiertem Natriumhydroxid in siedendem Toluol oder Dioxan im Stickstoffstrom führte zu einem Gemisch von wenig Monocarbonsäureester **13** und überwiegend Dicarbonsäure-diäthylester **14**. Kochen des letzteren mit konz. Alkali im Stickstoffstrom lieferte die entsprechende Aminodicarbonsäure, die ohne Isolierung durch Erhitzen mit Salzsäure in sehr guter Ausbeute zur Aminocarbonsäure **15** decarboxyliert wurde (Schema 3).



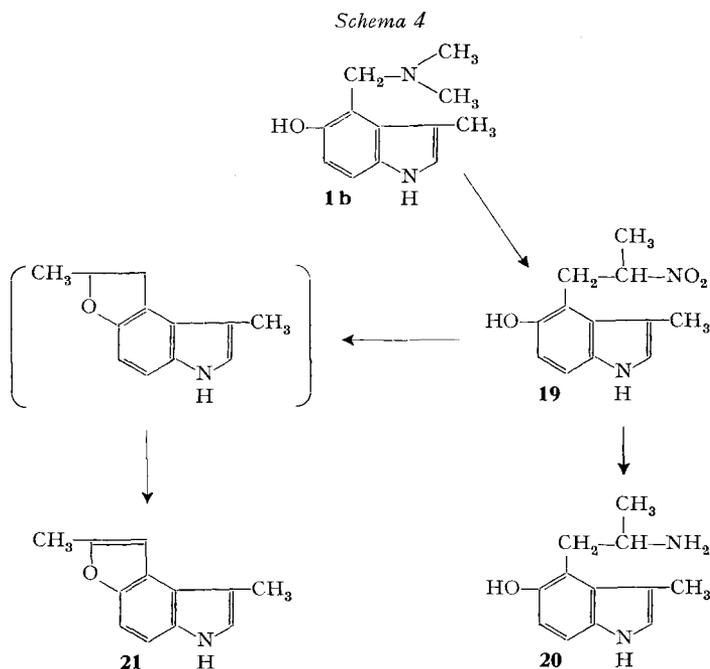
Erhitzen von **1a** mit  $\alpha$ -Nitropropionsäure-äthylester in Gegenwart von Natriumhydroxid im Stickstoffstrom<sup>4)</sup> führte zu einem Gemisch von wenig Nitroester **16** und

<sup>3)</sup> Analoge Umsetzung mit 5-Benzoyloxy-gramin beschrieben Ek und WITKOP [5].

<sup>4)</sup> Umsetzung von 5-Benzoyloxy-gramin mit  $\alpha$ -Nitropropionsäure-äthylester: HEINZELMAN, ANTHONY, LITTLE und SZMUSZKOWICZ [6].

überwiegend Nitrolacton **17**. Letzteres reduzierten wir mit RANEY-Nickel zum entsprechenden Aminolacton, dessen Verseifung mit wässrigem Alkali zur Aminocarbonsäure **18** führte (Schema 3). Die Isolierung von **18** machte wegen der ungewöhnlich hohen Wasserlöslichkeit beträchtliche Schwierigkeiten.

2. Umsetzungen mit 4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-3-methyl-indol (**1b**). Beim Erhitzen von **1b** mit Nitroäthan in Gegenwart von Natriumhydroxid erhielten wir neben der erwarteten Nitro-Verbindung **19**, die wir anschliessend mit RANEY-Nickel zur Amino-Verbindung **20** reduzierten, in mehr als 30% Ausbeute ein farbloses schön kristallisierendes Nebenprodukt. Es enthält keine Nitro-Gruppe und ist weder sauer noch basisch. Das NMR.-Spektrum zeigt neben 4 aromatischen und 1 austauschbaren Proton nur die beiden fast zusammenfallenden engen Dublette zweier Methylgruppen bei  $\delta = 2,4$  ppm<sup>5)</sup>. Der Verbindung darf somit Formel **21** eines Furo [3,2-e] indols zugeschrieben werden. Ihre Entstehung dürfte einer intramolekularen S<sub>N</sub>-Reaktion von **19** unter Austritt von NO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> und anschliessender Dehydrierung des gebildeten Dihydrofuroindols zu ver danken sein (Schema 4):

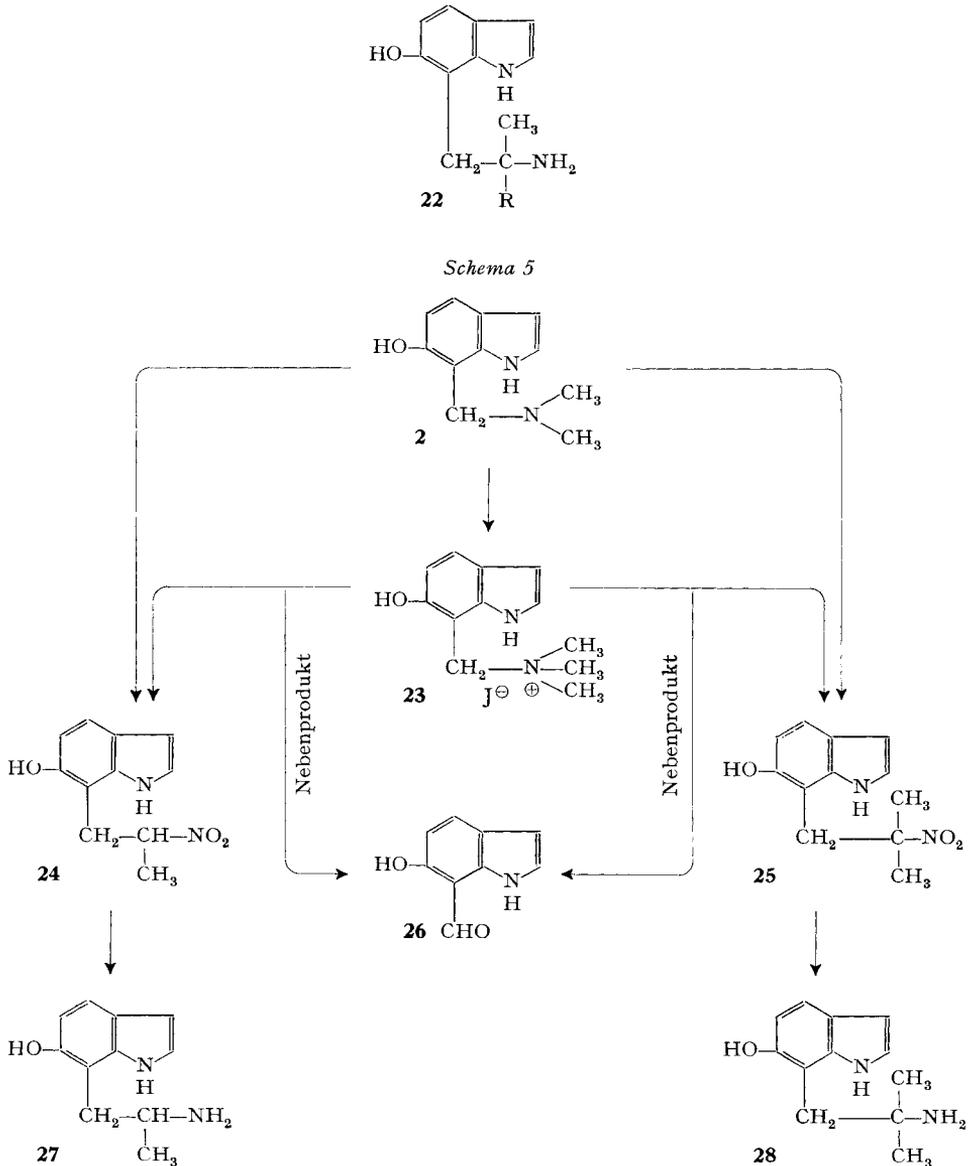


Analoge Furo-indole haben wir bei den Arbeiten mit **1a** nie gefunden.

3. Umsetzungen mit 7-Dimethylaminomethyl-6-hydroxy-indol (**2**). Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **22** setzten wir die MANNICH-Base **2**, bzw. ihr Methojodid **23**, mit Nitroäthan und 2-Nitropropan unter den im Abschnitt 1 beschriebenen Bedingungen um und reduzierten die dabei gebildeten Nitro-Verbindun-

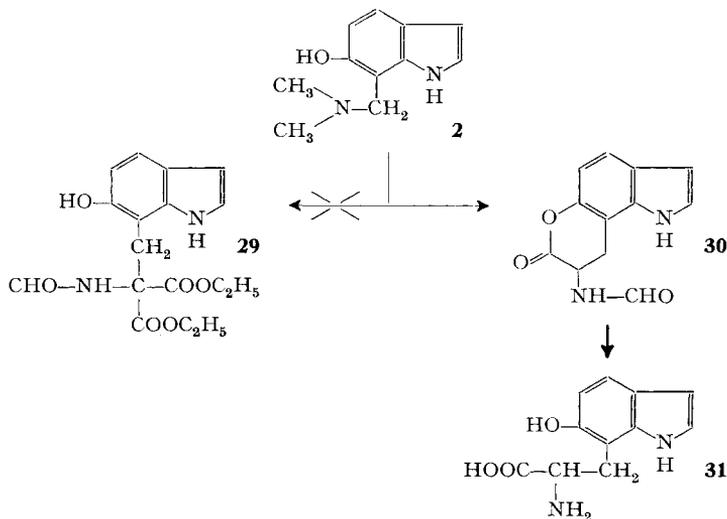
<sup>5)</sup> Aufgenommen auf einem 60-MHz-VARIAN-Spektrometer; interner Standard  $\delta = 0$ : Tetramethylsilan.

gen anschliessend mit RANEY-Nickel. Die durchgeführten Umsetzungen, die analog denjenigen von Abschnitt 1 verliefen, sind aus Schema 5 ersichtlich.



Umsetzung von **2** mit Formamido-malonsäure-diäthylester in siedendem Dioxan in Gegenwart von Natriumhydroxid lieferte nicht das erwartete **29**, sondern in mässiger Ausbeute das Lacton **30**, dessen Verseifung glatt zur gesuchten Aminosäure **31** führte (Schema 6).

Schema 6



### Experimenteller Teil<sup>7)</sup>

1. *4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol-methojodid (3)*. Man versetzte eine Lösung von 5 g *4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol (1a)* in 200 ml Äther mit 40 ml Methyljodid, liess 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, filtrierte und trocknete den Niederschlag bei 70°.

$C_{12}H_{17}N_2O$  (332,3) Ber. C 43,4 H 5,1 J 38,2% Gef. C 42,9 H 5,5 J 37,3%

2. *5-Hydroxy-4-(2-nitroäthyl)-indol (4)*. 17 g Methojodid **3** und 2 g pulverisiertes Natriumhydroxid wurden in 120 ml Nitromethan unter Rühren im schwachen Stickstoffstrom bei Rückflusstemperatur gehalten. Nach 2 Std. war keine Trimethylamin-Abspaltung mehr nachweisbar. Das Gemisch wurde zwischen Weinsäure-Lösung und Chloroform ausgeschüttelt, und das durch Verdampfen der Chloroform-Phase erhaltene Rohprodukt (5,9 g braunes Öl) an 180 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden mit Chloroform + 1% Äthanol 3,2 g **4** ins Filtrat gewaschen. Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

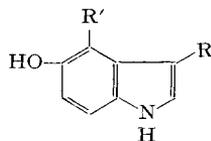
3. *5-Hydroxy-4-(2-nitropropyl)-indol (5) und 4-Formyl-5-hydroxy-indol (8)*. 6,6 g Methojodid **3** und 0,7 g pulverisiertes Natriumhydroxid wurden mit 100 ml Nitroäthan bei Siedetemperatur im schwachen Stickstoffstrom gerührt. Nach 1 Std. war keine Trimethylamin-Bildung mehr nachweisbar. Man schüttelte zwischen Weinsäure-Lösung und Chloroform aus und chromatographierte das Rohprodukt (3,4 g Öl) an 100 g Kieselgel. Dabei wurde zuerst mit abs. Chloroform der *Aldehyd 8* ins Filtrat gewaschen. KELLER'sche Farbreaktion: stumpfgrün; VAN URK'sche Farbreaktion: purpurviolett. UV.-Spektrum: Maxima bei 223,5 (4,19) und 360 (4,02) nm ( $\log \epsilon$ ) (aufgenommen in Äthanol). Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

Beim weiteren Entwickeln des Chromatogramms wurde mit Chloroform + 1% Äthanol das *5-Hydroxy-4-(2-nitropropyl)-indol (5)* als hellgelbes, nicht kristallisierbares Öl ins Filtrat gewaschen. Elementaranalyse s. Tabelle 1.

4. *5-Hydroxy-3-methyl-4-(2-nitropropyl)-indol (19) und 3,5-Dimethyl-furo[3,2-*e*]indol (21)*. Eine Lösung von 3,5 g *4-Dimethylamino-5-hydroxy-3-methyl-indol (1b)* in 100 ml Nitroäthan rührte man 9 Std. bei Rückflusstemperatur im leichten Stickstoffstrom mit 0,75 g pulverisiertem Natriumhydroxid, schüttelte dann zwischen Weinsäure und Chloroform aus und chromatographierte das Rohprodukt an 100 g Kieselgel. Dabei wurde zuerst mit abs. Chloroform **21** ins Filtrat gewaschen. Aus Chloroform farblose Nadeln vom Smp. 129–130°. KELLER'sche Farbreaktion:

<sup>7)</sup> Die genaue Ausführung der KELLER'schen und der VAN URK'schen Farbreaktion ist in der 3. Mitt. dieser Reihe [1], Fussnoten 5 und 6, beschrieben.

Tabelle I. 4-substituierte 5-Hydroxy-indole



Formel Nr.	Ab- schnitt exp. Teil	R'	R	Brutto- formel Mol.-Gew.	Smp. <sup>6)</sup> krist. aus	Elementaranalyse Ber./Gef.			
						C	H	N	O
4	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (206,2)	88–90° Spiesse aus Benzol	58,3	4,9	13,6	23,3
						58,0	5,0	13,7	22,8
5	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NO}_2 \end{array}$	H	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (220,2)	Öl	60,0	5,5	12,7	21,8
						58,0	5,5	11,8	21,0
6	5	CH <sub>2</sub> -CN	H	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (172,2)	191–193° Platten aus Essigester	69,8	4,7	16,3	9,3
						69,0	5,1	16,0	10,6
7	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (234,3)	Öl	61,5	6,0	12,0	20,5
						59,0	5,7	11,2	19,5
8	3	CHO	H	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (161,2)	164–165° Nadeln aus Chloroform	67,1	4,4	8,7	19,9
						67,1	4,4	8,1	20,0
9	6 7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> (+ 1/2 C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )	H	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (442,5)	222–223° Prismen aus Methanol	59,7	5,9	12,7	21,7
						59,9	6,0	12,6	21,8
10	analog 6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \\ (+ 1/2 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \end{array}$	H	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (470,5)	228–229° Prismen aus Methanol	61,3	6,4		20,4
						60,6	6,5		19,9
11	analog 6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \\ (+ 1/2 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \end{array}$	H	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (498,6)	172–175°/ 233–235° Prismen aus Methanol	62,6	6,9		19,3
						62,3	7,1		19,5
13	8	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{NH}-\text{CHO} \end{array}$	H	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (276,3)	149–150° Prismen aus Essigester	60,9	5,8	10,1	23,2
						60,5	5,8	10,2	23,3
14	8	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CHO} \\   \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (348,4)	192–193° Prismen aus Methanol	58,6	5,8	8,0	27,6
						58,2	5,8	8,0	28,0

<sup>6)</sup> Alle Smp. sind im Röhrchen auf dem TORROLI-Apparat bestimmt.

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Formel-Nr.	Abschnitt exp. Teil	R'	R	Bruttoformel Mol.-Gew.	Smp. <sup>6)</sup> krist. aus	Elementaranalyse Ber./Gef.			
						C	H	N	O
15	9	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	H	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (220,2)	217–219° Prismen aus Wasser	60,0 59,6	5,5 5,8	12,7 12,4	21,8 22,2
16	10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{NO}_2 \end{array}$	H	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (292,3)	105–106° Prismen aus Essigester	57,5 57,8	5,5 5,8	9,6 9,5	27,4 27,4
18	11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	H	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (234,3)	214–219° Prismen aus Wasser	61,5 61,0	6,0 6,3	12,0 11,8	20,5 21,1
19	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NO}_2 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (234,3)	92–93° gelbl. Prismen a. Chloroform	61,5 61,7	6,0 6,2	12,0 12,4	20,5 20,7
20	analog 6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ (+ \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_2 \text{ O}_4) \end{array}$	CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (498,6)	259–260° Prismen aus Methanol	62,6 61,9	6,9 6,7		19,3 20,0

braun; VAN URK'sche Farbreaktion: blau. – UV.-Spektrum (in Äthanol) zeigt Maxima bei 283 (4,20), 294 (4,19) und 306 (4,15) nm (log ε). – NMR.-Spektrum (in Tetrachlorkohlenstoff)<sup>5)</sup>: Dublett bei 2,38 ppm (Protonen der Methyl-Gruppe in 3-Stellung), Dublett bei 2,43 ppm (Protonen der Methyl-Gruppe in 5-Stellung), Quadruplett bei 6,55 ppm (Proton in 4-Stellung), Quadruplett bei 6,61 ppm (Proton in 2-Stellung), Dublette bei 6,78 ppm und 7,10 ppm (Protonen in 7- und 8-Stellung), austauschbares Proton bei 7,3 ppm.

C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO	Ber. C 77,8	H 6,0	N 7,6	O 8,6%	Mol.-Gew. 185,2
	Gef. „ 77,9	„ 6,0	„ 7,6	„ 9,0%	„ 184 (RAST)

Bei weiterer Entwicklung des Chromatogramms mit abs. Chloroform wurde anschliessend **19** ins Filtrat gewaschen. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

5. 4-Cyanmethyl-5-hydroxy-indol (**6**). 2,45 g 4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol-methojodid (**3**) wurden mit einer Lösung von 4 g Natriumcyanid in 75 ml Wasser 1 Stunde bei 80° gerührt, der braune Niederschlag abfiltriert, das Filtrat durch Zutropfen von Essigsäure auf ein pH von ca. 7 gebracht und hierauf mit einem Gemisch von Methylenchlorid/Isopropanol 2:1 ausgeschüttelt. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

6. 4-(2-Aminoäthyl)-5-hydroxy-indol (**9**) aus 5-Hydroxy-4-(2-nitroäthyl)-indol (**4**). Eine Lösung von 0,6 g **4** in 20 ml Methanol wurde mit Wasserstoff und RANEY-Nickel aus 0,5 g Legierung geschüttelt, wobei im Laufe von 1 Std. 225 ml, entsprechend 3 Mol.-Äqu. aufgenommen wurden. Beim Chromatographieren des Rohproduktes an 15 g Kieselgel wurde reines **9** mit Chloroform + 2–3% Äthanol ins Filtrat gewaschen. Die Base erwies sich als sehr schwer kristallisierbar (aus Methanol/Äther Prismen vom Smp. 123–125°) und wurde daher in das neutrale Oxalat übergeführt. KELLER'sche Farbreaktion: braun; VAN URK'sche Farbreaktion: rot. Smp. und Elementaranalyse des Oxalats s. Tabelle 1.

7. *Reduktion von 4-Cyanmethyl-5-hydroxy-indol (6) mit RANEY-Nickel.* Die Hydrierung von 0,73 g **6** erfolgte analog Abschnitt 6. Bei der Chromatographie des Rohproduktes an 20 g Kieselgel wurden zuerst mit Chloroform + 2% Äthanol 50 mg **9** und nachher mit Chloroform + 5% Äthanol ein Gemisch von **9** und **12** ins Filtrat gewaschen, woraus durch Kristallisation aus Chloroform 150 mg reines **12** vom Smp. 220–221° abgetrennt werden konnten.

$C_{20}H_{21}N_3O_2$  Ber. N 12,5 O 9,5% Mol.-Gew. 335,4 Gef. N 12,1 O 9,3% Mol.-Gew. 296

8.  *$\alpha$ -Formamido- $\beta$ -(5-hydroxy-indolyl-4)-propionsäure-äthylester (13) und  $\alpha$ -Äthoxycarbonyl- $\alpha$ -formamido- $\beta$ -(5-hydroxy-indolyl-4)-propionsäure-äthylester (14).* 2,7 g 4-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-indol (**1a**), 3,5 g Formamido-malonsäure-diäthylester und 0,3 g pulverisiertes Natriumhydroxid wurden in 50 ml sied. abs. Dioxan 7 Std. im leichten Stickstoffstrom gerührt, die Lösung heiss filtriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Den Trockenrückstand chromatographierte man an 200 g Kieselgel, wobei mit Chloroform + 1% Äthanol Formamido-malonsäure-diäthylester, anschliessend mit Chloroform + 2% Äthanol 0,9 g **14** und schliesslich mit Chloroform + 4–5% Äthanol 0,8 g **13** ins Filtrat gewaschen wurden. Schmelzpunkte und Elementaranalysen s. Tabelle 1.

9.  *$\beta$ -(5-Hydroxy-indolyl-4)-alanin (15).* 4,5 g Gemisch von **13** und **14** und 4,5 g Natriumhydroxid wurden in 45 ml Wasser 6 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung unter Eiskühlung mit 55 ml 2N Salzsäure und 2,2 ml konz. Salzsäure angesäuert und weitere 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Das beim Ansäuern ausgefallene Kristallisat ging unter intensiver Kohlensäure-Entwicklung wieder vollständig in Lösung. Nach Abstumpfen der Lösung auf pH 6 durch Eintropfen von konz. Ammoniak kristallisierten 2,43 g **15** in Form grauvioletter Prismen aus. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

10.  *$\beta$ -(5-Hydroxy-indolyl-4)- $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -nitro-propionsäure-äthylester (16) und dessen Lacton 17.* Man erhitzte 12 g **1a**, 1,2 g pulverisiertes Natriumhydroxid und 10 ml  $\alpha$ -Nitro-propionsäure-äthylester in 100 ml Toluol 20 Std. im leichten Stickstoffstrom unter Rückfluss und schüttelte hierauf zwischen Weinsäure-Lösung und Chloroform aus. Das durch Verdampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt lieferte beim Kristallisieren aus Chloroform 2 g Lacton **17** als farbloses Kristallisat vom Smp. 178–179°.

$C_{12}H_{16}N_2O_4$  Ber. C 58,5 H 4,1 N 11,4 O 26,0%  
(246,2) Gef. „ 58,4 „ 4,1 „ 11,2 „ 25,8%

Die Mutterlauge von **17** wurde an 170 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden mit abs. Chloroform weitere 0,5 g **17** und hierauf mit dem selben Lösungsmittel 1,4 g **16** ins Filtrat gewaschen. Smp. und Elementaranalyse von **16** s. Tabelle 1.

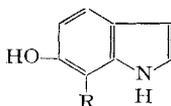
11.  *$\beta$ -(5-Hydroxy-indolyl-4)- $\alpha$ -methyl-alanin (18).* 2,5 g Lacton **17** wurden in 150 ml Methanol mit Wasserstoff und RANEY-Nickel aus 4 g Legierung geschüttelt. Dabei wurden im Laufe von 1 Stunde 3 Mol.-Äqu. Wasserstoff verbraucht. Die filtrierte Lösung engte man auf ca. 10 ml ein, versetzte mit 20 ml Methanol und 2 g Natriumhydroxid und verdampfte nach weiteren 15 Min. zur Sirupkonsistenz. Den Rückstand nahm man in 100 ml Wasser auf, klärte die Lösung durch Filtration durch eine Talksicht, brachte sie durch Eintropfen von Essigsäure auf ein pH von 5,3 und verdampfte zur Trockne. Aus dem Trockenrückstand wurde **18** durch mehrmaliges Schütteln mit einem Gemisch von Methylenchlorid/Isopropanol 2:1 herausgeholt. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 1.

12. *6-Hydroxy-7-(2-nitropropyl)-indol (24).* Aus 7 g Methojodid **23** und Nitroäthan in Gegenwart von 0,7 g Natriumhydroxid analog Abschnitt 3. Elementaranalyse s. Tabelle 2.

13. *6-Hydroxy-7-(2-methyl-2-nitro-propyl)-indol (25) und 7-Formyl-6-hydroxy-indol (26).* Analog Abschnitt 12, unter Verwendung von 2-Nitropropan anstelle von Nitroäthan. Bei der Chromatographie des Reaktionsgemisches an Kieselgel wurde zuerst die Nitro-Verbindung **25** ins Filtrat gewaschen. KELLER'sche Farbreaktion: schwarzgrün; VAN URK'sche Farbreaktion: grau-grün. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 2.

Bei weiterer Entwicklung des Chromatogramms mit abs. Chloroform wurde anschliessend der Aldehyd **26** eluiert. KELLER'sche Farbreaktion: braunviolett; VAN URK'sche Farbreaktion: gelbbraun. UV.-Spektrum (in Äthanol): Maxima bei 234 (4,16), 325 (3,83), Schulter 380 (3,59) nm (log $\epsilon$ ). Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 2.

Tabelle II. 7-substituierte 6-Hydroxy-indole



Formel Nr.	Ab-schnitt exp. Teil	R	Bruttoformel Mol.-Gew.	Smp. <sup>6)</sup> krist. aus	Elementaranalyse Ber./Gef.			
					C	H	N	O
23	analog 1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{J}^{\ominus}$	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O (332,2)	kein charakteristischer Smp.	43,4 43,4	5,2 5,3	8,4 8,3	
24	12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NO}_2 \end{array}$	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (220,2)	Öl	60,0 60,1	5,5 5,6	12,7 12,8	21,8 21,4
25	13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (234,3)	155–159° Nadeln aus Chloroform	61,5 61,6	6,0 6,1	12,0 12,0	20,5 20,2
26	13	CHO	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (161,2)	143–145° Prismen aus Chloroform	67,1 66,4	4,4 4,5	8,7 8,6	19,9 19,3
27	14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ (+ \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \end{array}$	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (470,5)	225–226° Prismen aus Methanol	61,3 61,5	6,4 7,1	11,9 11,5	20,4 20,1
28	analog 14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O (204,3)	157–160° Prismen aus Methanol	70,6 70,7	7,9 7,7	13,7 13,4	7,8 7,9
31	16	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (220,2)	223–226° Prismen aus Wasser	60,0 59,6	5,5 5,7	12,7 12,1	21,8 22,1

14. 7-(2-Aminopropyl)-6-hydroxy-indol (**27**). Aus **24** analog Abschnitt 6. KELLER'sche Farb-reaktion: olivgrau; VAN URK'sche Farbreaktion: olivgrau. Smp. und Elementaranalyse des Oxalats s. Tabelle 2.

15. 8-Formylamino-7-oxo-1,7,8,9-tetrahydropyrano[2,3-g]indol (**30**). 10 g **2**, 13,1 g Formamido-malonsäure-diäthylester und 1,15 g pulv. Natriumhydroxid wurden im Stickstoffstrom in 200 ml Dioxan unter Rückfluss gekocht. Man filtrierte heiss, löste das Kristallinat in 5 ml Äthanol, versetzte diese Lösung mit 500 ml Chloroform, filtrierte durch eine Talkschiicht und verdampfte das Filtrat zur Trockne. Den Trockenrückstand chromatographierte man an 300 g Kieselgel, wobei **30**

mit Chloroform + 5–10% Äthanol ins Filtrat gewaschen wurde. Aus Methanol/Äther/Petroläther Nadelchen vom Smp. 223–224°. Im IR.-Spektrum Banden bei 1650 und 1705  $\text{cm}^{-1}$  (Nujol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 62,6	H 4,4	N 12,2	O 20,9%
(230,2)	Gef. „ 62,4	„ 4,2	„ 12,2	„ 20,8%

16.  $\beta$ -(6-Hydroxy-indolyl-7)-alanin (**31**). 2 g **30** und 2 g Natriumhydroxid wurden in 20 ml Wasser 5 Std. unter Stickstoff rückfliessend gekocht, die Lösung durch Eintropfen von Essigsäure auf pH 6 gebracht, wobei **31** auskristallisierte. Smp. und Elementaranalyse s. Tabelle 2.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. Mitt.: F. TROXLER, G. BORMANN & F. SEEMANN, *Helv.* 51, 1203 (1968).  
 [2] Vgl. z. B. die Monographie von H. HELLMANN & G. OPITZ: « $\alpha$ -Aminoalkylierung», Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1960.  
 [3] H. R. SNYDER & L. KATZ, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 3140 (1947).  
 [4] X. A. DOMINGUEZ, I. C. LOPEZ & R. FRANCO, *J. org. Chemistry* 26, 1625 (1961).  
 [5] A. EK & B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 5579 (1954).  
 [6] R. V. HEINZELMAN, W. C. ANTHONY, D. A. LITTLE & J. SZMUSZKOVICZ, *J. org. Chemistry* 25, 1548 (1960).

## 137. Einfluss der Partikelgeometrie auf die optischen Eigenschaften stark absorbierender Farbstoffteilchen

von B. Felder

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG, Basel

(22. V. 68)

*Summary.* The extinction coefficients of spherical and ellipsoidal modelparticles of complex index of refraction have been measured. In the case of spherical particles the results are in good agreement with the predictions of the MIE theory. An empirical relationship has been worked out which relates the optical behaviour of needle-shaped ellipsoidal particles of defined eccentricity and size to an equivalent MIE diameter. The measurements have been performed in the range of size  $0,2 < D_0 < 1,3 \mu$  and eccentricity  $1 \leq p < 10$ .

**Einleitung.** – Die optischen Wirkungsquerschnitte der Einzelteilchen bezüglich Absorption und Lichtstreuung stellen die Grundlage zur Beschreibung des optischen Verhaltens heterogener Systeme dar. Erst ihre Kenntnis wird es ermöglichen, die komplizierten Verhältnisse in relativ konzentrierten Systemen fein verteilter Partikel, wie sie z. B. auf dem Gebiet der Pigmentfarbstoffe auftreten, im Rahmen einer Theorie der Vielfachstreuung bzw. der Streuwechselwirkung zu klären.

Das Problem der Einzelpartikel lässt sich im Prinzip durch Integration der MAXWELL'schen Gleichungen, unter Berücksichtigung der durch die Teilchengometrie gegebenen Randbedingungen, lösen. Der geometrisch einfachste Spezialfall kugelförmiger Teilchen wurde in der klassischen Arbeit von MIE [1] behandelt. Die Verallgemeinerung der Theorie auf andere Teilchenformen bereitet ausserordentlich grosse Schwierigkeiten, so dass praktisch nur die MIE'schen Gleichungen, die die Beugung und Absorption des Lichtes an einer beliebigen, durch den komplexen Brechungsindex  $m = n - ik$  und den Durchmesser  $D_0$  charakterisierten Kugel beschreiben, zur Diskussion der Zusammenhänge zwischen Partikelgrösse und optischen Eigenschaften Anwendung finden.