

10. *Darst. von $C_6H_5N=C=NC_6H_5$ (XVI):* 5 g $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ und 20 g C_6H_5NCO werden 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann wird überschüssiges C_6H_5NCO abdestilliert. Aus dem nach einiger Zeit festwerdenden Rückstand wird das Phosphinoxid mit Hexan herausgelöst und der Rückstand destilliert. Man erhält 12 g (73,3%) XVI vom Sdp. 110–112°/0,01 Torr (Lit. [7]: Sdp. 119–121°/0,4 Torr), das nach einiger Zeit erstarrt (trimerisiert). Das IR.-Spektrum deckt sich mit dem einer authentischen Probe.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] XXXIV. Mitt.: L. MAIER, *Angew. Chem.* 80, 401 (1968); *ibid.*, *Internat. Ed.* 5, 385 (1968).
 [2] L. MAIER, *Helv.* 50, 1723 (1967).
 [3] L. MAIER, in «*Progress in Inorganic Chemistry*», Vol. 5, S. 185.
 [4] M. M. RAUHUT & H. A. CURRIER, *J. org. Chemistry* 26, 4628 (1961).
 [5] J. R. VAN WAZER, «*Phosphorus and its Compounds*», Interscience Publ. Inc., New York 1958, Vol. I, 100.
 [6] F. A. COTTON & A. M. L. GOODGAME, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5771 (1960).
 [7] T. W. CAMPBELL, J. J. MONAGLE & V. S. FOLDI, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3673 (1962); J. J. MONAGLE, *J. org. Chemistry* 27, 3851 (1962).
 [8] H. BOOTH & J. H. LITTLE, *Tetrahedron* 23, 291 (1967).
 [9] L. MAIER, *Helv.* 48, 1034 (1965).
 [10] K. MOEDRITZER, L. MAIER & L. C. D. GROENWEGHE, *J. chem. eng. Data* 7, 307 (1962).
 [11] W. LAUN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 17, 675 (1884).

185. Synthesen von Indolen mit (2-Aminoäthyl)-, (2-Aminopropyl)- oder Alkanolamin-Seitenketten am Sechsring

5. Mitt. über synthetische Indol-Verbindungen [1]

von F. Troxler, A. Harnisch †, G. Bormann, F. Seemann und L. Szabo

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ AG., Basel

(7. VIII. 68)

Summary. 4-, 5-, 6- and 7-cyanoindoles are converted in excellent yields into the corresponding formylindoles by sodium hypophosphite/nickel according to the method of BACKEBERG and STASKUN. Condensation of these formylindoles with nitromethane or nitroethane affords the related nitrovinyl-indoles, which are reduced to the aminoalkyl-indoles quoted in the title by means of lithium aluminium hydride.

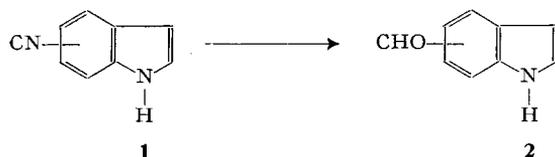
On the other hand, 5-chloroacetyl-indole is aminated by reaction with various secondary amines, and the aminoketones formed are reduced to the corresponding 5-(2-amino-1-hydroxy-alkyl)-indoles. Condensation of 1-acetyl-7-hydroxy-indoline with chloroacetyl chloride according to FRIEDEL-CRAFTS yields the 1-acetyl-4-chloroacetyl-7-hydroxy-indoline, which is transformed into indoline derivatives carrying a 2-amino-1-hydroxyethyl side-chain in position 4.

In der 4. Mitt. dieser Reihe wurde gezeigt, dass sich Aminoäthyl-Seitenketten in den Sechsring von Hydroxyindolen über entsprechende MANNICH-Basen einführen lassen [1]. Die vorliegende Arbeit berichtet über den Aufbau dieses Seitenketten-Typs am Sechsring des Indols durch Umwandlungen von Formylindolen und über Versuche zur Herstellung von Indolen mit einer Alkanolamin-Seitenkette in 4- oder 5-Stellung.

1. *Synthese von (2-Aminoäthyl)- und (2-Aminopropyl)-indolen.* Während 3-Formylindole (sog. «Indol-aldehyde») nach mehreren Methoden [2] sehr leicht zugänglich sind, war von den als Ausgangsmaterial für unsere Untersuchungen benötigten 4-, 5-,

6- und 7-Formylindolen bis vor kurzem nur das 4-Formylindol bekannt [3]. Es war in komplizierter Weise hergestellt worden durch Verseifung von 4-Cyanindol [4] zur Carbonsäure, Reduktion von deren Methylester zur Hydroxymethyl-Verbindung und deren Reoxydation mit Kaliumpermanganat.

Wir haben nun gefunden, dass sich die benötigten Formylindole **2** aus den bereits bekannten Cyanindolen **1**¹⁾ in *einer* Stufe in 90–95% Ausbeute nach der Methode von BACKEBERG & STASKUN [8], d.h. durch Reduktion mit Natriumhypophosphit/RANEY-Nickel in einem Essigsäure/Pyridin-Gemisch, gewinnen lassen (vgl. [9]).



- | | |
|--|--|
| <p>a) Substituent in 4-Stellung
b) Substituent in 5-Stellung</p> | <p>c) Substituent in 6-Stellung
d) Substituent in 7-Stellung</p> |
|--|--|

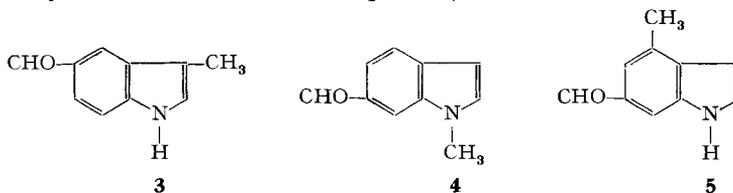
Ein Musterbeispiel dieser Reduktion findet sich in Abschnitt 1 des experimentellen Teils.

In gleicher Weise führten wir folgende bisher noch nicht bekannte Nitrile in die entsprechenden Formyl-Verbindungen **3–5** über:

5-Cyan-3-methyl-indol (hergestellt aus 5-Brom-3-methyl-indol-2-carbonsäure [10] mit Kupfer (I)-cyanid; Abschnitt 2 des exp. Teils).

6-Cyan-1-methyl-indol (gewonnen durch Methylierung von 6-Cyanindol [6] mit Methyljodid/Natriumamid in flüssigem Ammoniak; Abschnitt 3 des exp. Teils).

6-Cyan-4-methyl-indol (aus 4-Brom-6-nitro-*o*-xylol mit Hilfe einer REISSERT'-schen Indol-Synthese; Abschnitt 4 des exp. Teils).



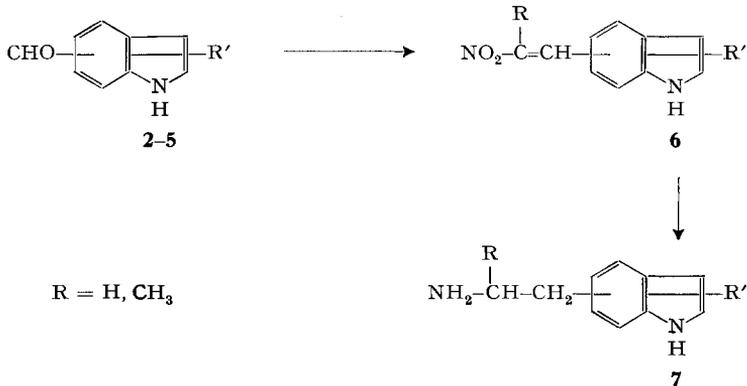
Eigenschaften der dargestellten Formylindole **2–5** sind in der Tabelle 1 zusammengestellt

Kondensation der Formylindole **2–5** mit Nitromethan oder Nitroäthan lieferte die vorzüglich kristallisierenden Nitrovinyl-, bzw. (2-Nitro-1-propenyl)-indole **6**, deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in über 80% Ausbeute zu den gesuchten (2-Aminoäthyl)-indolen, bzw. (2-Aminopropyl)-indolen **7** führte (vgl. [11]) (Abschnitte 5 und 6 des exper. Teils) (Schema 1).

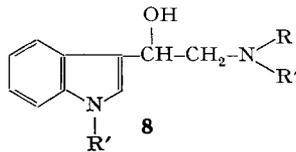
Eigenschaften der Verbindungen **6** finden sich in Tabelle 2, diejenigen der Endprodukte **7** in Tabelle 3 zusammengefasst.

¹⁾ 4-Cyanindol [4], 5-Cyanindol [5], 6-Cyanindol [6], 7-Cyanindol [7].

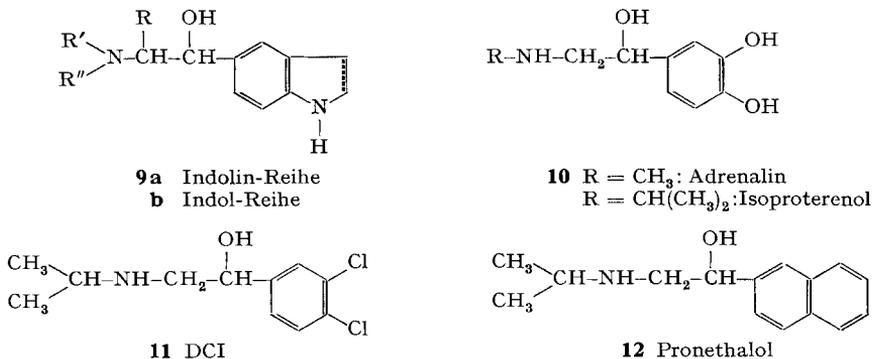
Schema 1



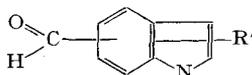
2. *Synthese von Indolen und Indolinen mit Alkanolamin-Seitenkette in 4- oder 5-Stellung.* Indole mit Alkanolamin-Seitenkette in 3-Stellung (**8**) sind bereits von verschiedener Seite hergestellt worden (vgl. u. a. [12]).



Von Indolen, die diesen Seitenketten-Typ am 6-Ring tragen, ist dagegen erst ein einziges Beispiel bekannt geworden [13]. Wir wandten uns zunächst der Synthese von Verbindungen der Formel **9** zu, deren strukturelle Verwandtschaft mit sympathomimetischen und β -sympatholytischen Alkanolaminen der Phenyl- und Naphtalin-Reihe (**10**, bzw. **11** und **12**) unser besonderes Interesse erregte:



Als Ausgangsmaterial für die Synthese von Verbindungen des Typus **9a** diente uns das bereits von TERENT'EW [14] beschriebene 1-Acetyl-5-chloracetyl-indolin (**13**). Seine Umsetzung mit Benzylisopropylamin führte zu **14a**, das durch Erhitzen mit Salzsäure zu **14b** verseift wurde. Dessen Reduktion mit Natriumborhydrid oder

Tabelle 1. *Formylindole* 2–5


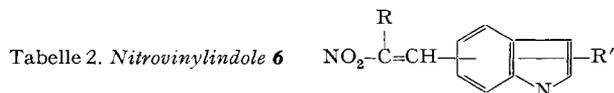
Formel-Nr.	Stellung der CHO-Gruppe	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	UV.-Spektrum		Charakteristische Kristallisation Smp.	Farbreaktionen KELLER ²⁾ VAN URK ³⁾	
			λ_{max} nm	$\log \epsilon$			
2a	4	C ₉ H ₇ NO (145,2)	234 341 (310)	4,34 3,91 3,79	aus Chloroform Würfel 140–142°	dunkelbraun violett- stichig	dunkel- graublau
2b	5	C ₉ H ₇ NO (145,2)	250 296,5 (280) 325)	4,64 4,05 3,90 3,43	aus Chloroform schiffchen- förmige Platten 99–101°	rot braun- stichig	rosa
2c	6	C ₉ H ₇ NO (145,2)	243 302 (335)	4,30 4,19 3,96	aus Chloroform sechseckige Platten 127–129°	rot braun- stichig	lila
2d	7	C ₉ H ₇ NO (145,2)	225 242 334	4,17 4,18 3,93	aus Äther Stäbchen 87–89°	rot braun- stichig	rosa
3	5	C ₁₀ H ₉ NO (159,2)	257,5 300 (350)	4,57 4,00 3,20	aus Chloroform Prismen 85–86°	rot	hellblau
4	6	C ₁₀ H ₉ NO (159,2)	249 302 344,5	4,30 4,15 3,89	aus Chloroform/ Petroläther rechteckige Blättchen 79–81°	rot	weinrot, beim Schütteln violett schimmernd
5	6	C ₁₀ H ₉ NO (159,2)	246 302 338	4,34 4,17 3,94	aus Benzol/ Petroläther Drusen 104–105°	orange	violett

Lithiumaluminiumhydrid lieferte den Aminoalkohol **15a**, den wir schliesslich mittels Palladium/Wasserstoff zu **15b** entbenzylierten (Schema 2, S. 1622).

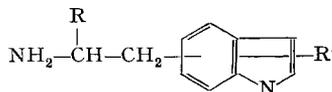
Für die Herstellung von Verbindungen des Typs **9b** benötigten wir die 5-Acylindole **16**, von denen **16a** aus Arbeiten von TERENT'EW [14] bereits bekannt war. **16** liess sich mit primären und sekundären Aminen im allgemeinen glatt in die Aminoketone **17** überführen, wobei die optimalen Reaktionsbedingungen von Fall zu Fall

²⁾ Man unterschichtet eine Lösung von 0,2 mg Substanz in 1 ml Eisessig, der 0,5⁰/₁₀₀ Fe⁺⁺⁺ enthält, mit 1 ml konz. Schwefelsäure und schüttelt durch.

³⁾ Eine Lösung von 1 mg Substanz in 1 ml Äthanol wird mit 2 ml VAN URK-Reagenz (0,5 g *p*-Dimethylaminobenzaldehyd, 100 ml Wasser und 100 g konz. Schwefelsäure) vermischt und die Mischung 10 Min. unter einer Quarzlampe belichtet.



R	R'	Stellung der Nitro- vinyl- Gruppe	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	UV.-Spektrum λ_{max} nm		log ϵ	Charakteristische Kristallisation Smp.	Farbreaktionen KELLER ²⁾	VAN URK ³⁾
CH ₃	H	4	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,2)	219 380 (260)	4,54 3,84 3,95		aus Essigester/ Petroläther rote unregelmässige sechseckige Platten 133–135°	braun lila- stichig	rot- braun
H	H	5	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ (188,2)				aus Chloroform orange Nadeln 162–164°	dunkel- lila	rot
CH ₃	H	5	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,2)	233 275 360 (285)	4,45 3,96 3,91 3,91		aus Chloroform gelbe Nadeln 136–138°	braunrot	gelb- rot
CH ₃	3-CH ₃	5	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216,2)	233 286 372 (272)	4,39 4,00 4,11 3,96		aus Chloroform orange Prismen 140–141°	rot	schmutzig grün
H	H	6	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ (188,2)	229 277,5 376	4,40 3,91 3,92		aus Essigester rote Prismen 158–160°	dunkel- braun lilastichig	gelb- rot
CH ₃	H	6	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,2)				aus Chloroform kleine orange Keile 148–150°	dunkel- braunrot	gelb- rot
CH ₃	1-CH ₃	6	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216,2)	228 273 375 (320)	4,42 3,90 4,17 3,93		aus Chloroform/ Petroläther hellgelbe Nadeln 94–95°	rot	rot
CH ₃	4-CH ₃	6	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216,2)	227,5 272 392	4,39 3,91 4,07		aus Chloroform rotorange Nadeln 163–165°	rotbraun	rot- orange
H	H	7	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ (188,2)				aus Chloroform orange Nadeln 165–167°	rot	hellrot
CH ₃	H	7	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,2)	219 253,5 380	4,49 4,06 3,93		aus Äther/ Petroläther orange Speerspitzen 126–129°	braun lilastichig	rot gelb- stichig

Tabelle 3. (2-Aminoäthyl)- und (2-Aminopropyl)-indole **7**


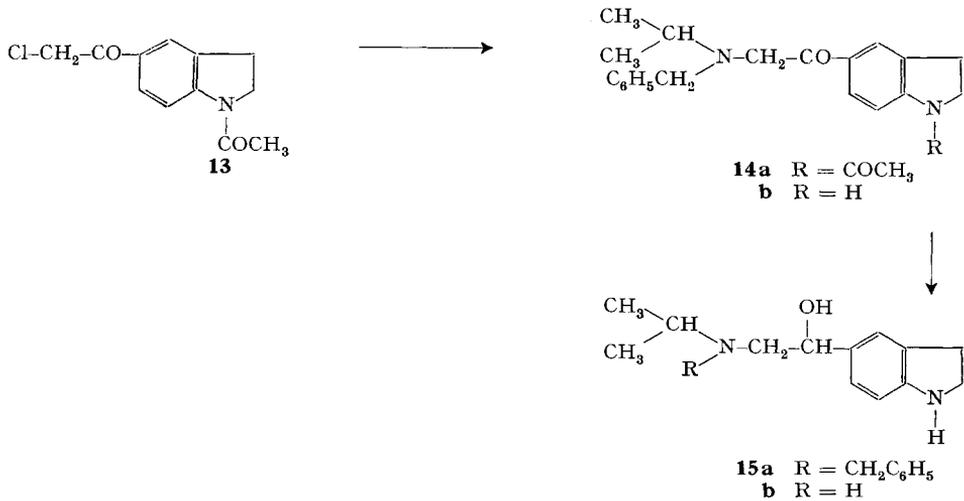
R	R'	Stellung der bas. Seiten- kette	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Charakteristische Kristallisation Smp.	Farbreaktionen KELLER ²⁾	VAN URK ³⁾
H	H	4	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ (160,2)	aus Äther Nadeln 94–96°	braunrot	weinrot
CH ₃	H	4	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ (174,2)	aus Essigester Prismen 157–159°		
H	H	5	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ (160,2)	aus Essigester Stäbchen 121–123°	braunstichig, rot	rot
CH ₃	H	5	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ (174,2)	aus Benzol/Petroläther abgeschrägte Prismen 81–83°		
CH ₃	3-CH ₃	5	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ (188,3)	aus Chloroform Prismen 96–98°	rot, lilastichig	dunkelblau
H	H	6	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ + C ₄ H ₄ O ₄ (276,3)	aus Essigester 159–161°	lila	weinrot
CH ₃	H	6	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ (174,2)	aus Chloroform Prismen 138–140°		
CH ₃	1-CH ₃	6	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ + C ₄ H ₄ O ₄ (304,3)	aus Methanol schiff- chenförmige Platten 145–146°	hellrot	rot
CH ₃	4-CH ₃	6	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ (188,3)	aus Essigester Schiffchen 145–147°	violett-braun	dunkelrot
H	H	7	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ + C ₂ H ₂ O ₄ (250,3)	aus Methanol/Äther feine Nadeln 173–174°	lila	rot

ermittelt werden mussten. Mit O-Isopropylhydroxylamin wurde jedoch aus **16a** keine Verbindung des Typs **17**, sondern die SCHIFF'sche Base **19** erhalten. Reduktion von **17** mit Natriumborhydrid oder auf katalytischem Weg führte zu den gesuchten Aminoalkoholen **18**, aus denen eine allfällig noch vorhandene Benzylgruppe auf katalytischem Weg entfernt wurde (Schema 3, S. 1622) (Abschnitte 7–9 des exper. Teils).

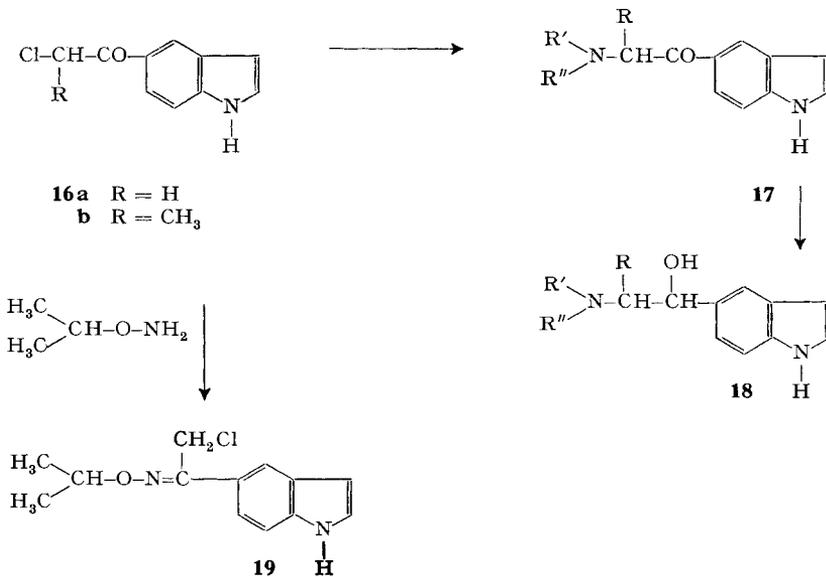
Die Eigenschaften der Verbindungen **14** und **15** sind in der Tabelle 4, diejenigen einiger Vertreter der Formeln **17** und **18** in den Tabellen 5 bzw. 6 zusammengestellt.

Die Verbindungen der Formeln **15** und **18** unterscheiden sich von den stark wirkenden Sympathomimetica der Phenyl-Reihe durch das Fehlen von phenolischen Hydroxylgruppen. Versuche zur Synthese von Hydroxyindolyl-alkanolaminen und Hydroxyindolinyll-alkanolaminen lagen daher nahe. Zum Aufbau der besonders inter-

Schema 2

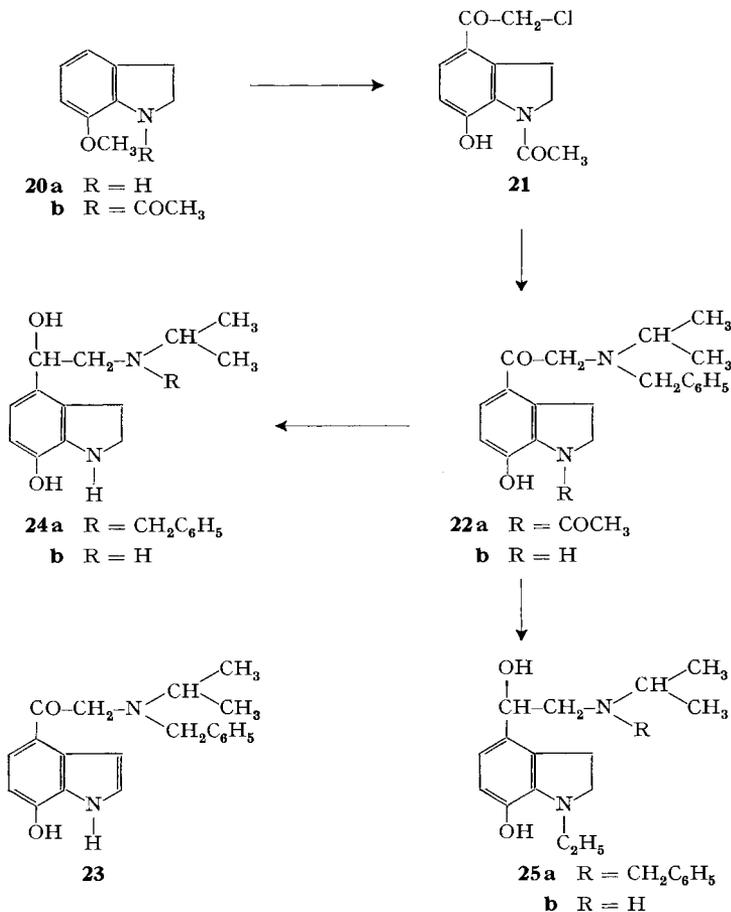


Schema 3



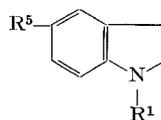
essierenden Vertreter mit einer zum Indol(in)-Stickstoff *ortho*-ständigen Hydroxylgruppe kam 7-Methoxyindolin (**20a**) als Ausgangsmaterial in Betracht. Das daraus durch Acetylierung gewonnene **20b** lieferte bei der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Chloracetylchlorid ein 1-Acetyl-7-hydroxy-x-chloracetyl-indolin, dem wir Struktur **21** zuweisen. Wir stützen uns dabei vor allem auf das NMR.-Spektrum, das noch die Signale zweier aromatischer Protonen mit einer Kopplungskonstanten von 8 cps aufweist (*o*-Kopplung), und eine MO-Berechnung, nach welcher der elektrophile

Schema 4



Substituent bevorzugt in die 4-Stellung eintreten sollte⁴⁾. Die Möglichkeit, dass sich die Seitenkette in 6-Stellung befindet, können wir jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausschliessen. Aus **21** bildete sich mit Benzyl-isopropyl-amin glatt das Aminketon **22a**, das sich mit Salzsäure zum empfindlichen, nicht kristallisierenden **22b** verseifen liess. Alle Versuche, **22b** zum entsprechenden Indol **23** zu dehydrieren, schlugen fehl. Dagegen liess sich **22b** mittels Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol **24a** reduzieren, dessen katalytische Entbenzylierung zu **24b**, einem der gesuchten Endprodukte, führte. Auf analoge Weise gelangten wir aus **22a** zu den am Indolin-Stickstoff äthylierten Aminoalkoholen **25a** und **25b** (Schema 4) (Abschnitte 10 und 11 des exper. Teils).

⁴⁾ Unter Verwendung der Parameter $h_{C-CH_2} = -0,3$, $h_O = 2,0$, $h_N = 1,8$; $k_{C-C} = 0,8$ und $k_{C-O} = 0,8$ ergibt eine einfache HÜCKEL-MO-Rechnung für 1-Acetyl-7-hydroxy-indolin folgende relative Elektronendichten: in 4-Stellung 1,078, in 5-Stellung 1,030 und in 6-Stellung 1,071.

Tabelle 4. *Indolin-Verbindungen der Formeln 14 und 15*

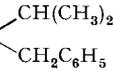
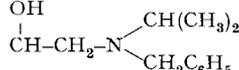
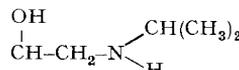
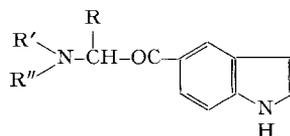
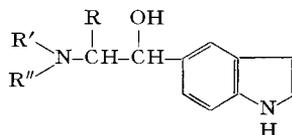
Formel-Nr.	R ¹	R ⁵	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (kristallisiert aus)
14a	COCH ₃	CO-CH ₂ -N 	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ (350,4)	92–93° (Essigester)
15a (Hydrogen-oxalat)	H	OH 	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O + C ₂ H ₂ O ₄ + H ₂ O (418,4)	130–135° (Methanol/Äther)
15b	H	OH 	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O (220,3)	117–119° (Essigester)

Tabelle 5. *5-Aminoacyl-indole der Formel 17*

R	R'	R''	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (kristallisiert aus)
H	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,3)	181–184° (Benzol/Äthanol)
H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O (278,4)	110–112° (Äther)
H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306,4)	181–183° (Methanol/Essigester)
H			C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O (319,4)	204–206° (Tetrahydrofuran)
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,3)	88–90° (Essigester)
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O (292,4)	106–108° (Essigester)
CH ₃	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,3)	170–174° (Methanol)

Die Eigenschaften der Verbindungen **21**, **22**, **24** und **25** sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 6. 5-Indolyl-alkanolamine der Formel 18



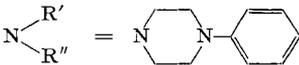
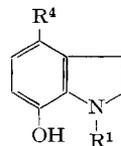
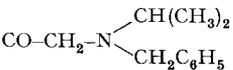
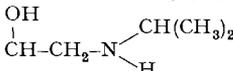
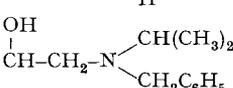
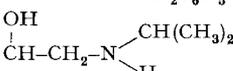
R	R'	R''	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (kristallisiert aus)
H	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O (204,3)	94–96° (Äther)
H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O (280,4)	84–85° (Äther)
H	CH ₃	H	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O (190,3)	144–148° (Äther)
H	CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O (218,3)	158–159° (Essigester)
CH ₃	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O (204,3)	157–159° ⁵⁾ (Äthanol)
H			C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O (321,4)	193–195° (Essigester)

Tabelle 7. Verbindungen der 7-Hydroxyindolin-Reihe



Formel-Nr.	R ¹	R ⁴	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (kristallisiert aus)
21	COCH ₃	COCH ₂ -Cl	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₃ (253,7)	190–192° (Essigester)
22a	COCH ₃		C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ (366,5)	130–132° (Methanol)
24b	H		C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ (236,3)	207–209° (Äther/Methanol)
25a	C ₂ H ₅		C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ (354,5)	155–156° (Essigester)
25b	C ₂ H ₅		C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ (264,5)	163–165° (Methanol)

5) Aus **17** mittels LiAlH₄. Aus dem NMR.-Spektrum (aufgenommen auf einem 60-MHZ-VARIAN-Kernresonanz-Spektrometer, Bezugssignal $\delta = 0$: Tetramethylsilan) kann geschlossen werden, dass die Verbindung in der Konformation des Ephedrins (*erythro*) vorliegt. Das dem aromatischen Kern benachbarte Proton der Seitenkette zeigt nämlich bei Ephedrin, ψ -Ephedrin und unserer Verbindung folgende Charakteristica (in (CD₃)₂SO):

Ephedrin	<i>erythro</i>	$\delta = 4,65$ ppm	Kopplung 4,0 cps (Dublett)
ψ -Ephedrin	<i>threo</i>	$\delta = 4,25$ ppm	Kopplung 8,0 cps (Dublett)
Verbindung der Tabelle 6		$\delta = 4,65$ ppm	Kopplung 4,5 cps (Dublett)

Experimentelles⁶⁾. – 1. *Reduktion von 6-Cyanindol zu 6-Formylindol (2c)*. Eine Lösung von 150 g 6-Cyanindol und 300 g Natriumhypophosphit in einem Gemisch aus 1085 ml Wasser, 1085 ml Eisessig und 2170 ml Pyridin wurde mit ca. 100 g RANEY-Nickel versetzt und $1\frac{1}{2}$ Std. bei 45° gerührt. Anschliessend filtrierte man den Katalysator ab und schüttelte das Filtrat zwischen Essigester und Wasser aus. Die getrocknete organische Phase wurde eingedampft und der Eindampfrückstand aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute 141 g (92% d. Th.). Eigenschaften s. Tabelle 1.

2. *5-Cyan-3-methyl-indol*. 79,5 g 5-Brom-3-methyl-indol-2-carbonsäure [10], 500 ml Chinolin und 84 g Kupfer(I)-cyanid wurden unter Rühren und Überleiten von Stickstoff 3 Std. auf 220 bis 230° erhitzt. Nach Zugabe von ca. 1 l Essigester zum erkalteten Reaktionsgemisch saugte man den Niederschlag ab und goss das Filtrat unter Rühren zu einem Gemisch von 625 ml konz. Salzsäure und 3 l Eiswasser. Der Essigester wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte schüttelte man fünfmal mit 2N Salzsäure aus, trocknete sie über Magnesiumsulfat, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Eindampfrückstand im Hochvakuum. Man erhielt 38,4 g (80%) Destillat. Aus Essigester kristallisierten 36,3 g schiffchenförmige Platten vom Smp. 121°.

3. *6-Cyan-1-methyl-indol*. – Eine Lösung von 6,05 g Natrium in 430 ml flüssigem Ammoniak entfärbte man durch Zusatz von 0,8 g Eisen(III)-nitrat, fügte 18,6 g 6-Cyanindol und nach 30 Min. eine Lösung von 74,2 g Methyljodid in 50 ml Äther hinzu. Nach weiteren 30 Min. wurde der Ammoniak verdampft, der Rückstand mit Benzol und etwas Methanol versetzt und die Lösung klar filtriert und eingedampft. Den Eindampfrückstand chromatographierte man an einer Säule aus Aluminiumoxid, wobei die reine Titelverbindung mit abs. Chloroform eluiert wurde. Ausbeute: 19,7 g (96%). Aus Chloroform massive Prismen vom Smp. 69–70°; Smp. nach ACHESON & VERNON [15]: 55°.

4. *6-Cyan-4-methyl-indol*. – 4.1. *4-Brom-6-nitro-o-xylol*: Eine Lösung von 95 g 4-Amino-6-nitro-o-xylol (aus 4-Acetamido-6-nitro-o-xylol [16]) in 2 l Wasser und 200 ml 60-proz. Bromwasserstoffsäure diazotierte man bei –5° mit einer Lösung von 39,8 g Natriumnitrit in 50 ml Wasser. Man rührte noch 30 Min. bei 0°, und gab die Lösung des Diazoniumsalzes dann langsam zu einer 0–5° kalten Lösung von 21 g Kupfer(I)-bromid in 100 ml Wasser und 100 ml 60-proz. Bromwasserstoffsäure. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde die auskristallisierte Titelverbindung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus warmem Äthanol umkristallisiert. Smp. 67–69°.

4.2. *6-Brom-4-methyl-indol-2-carbonsäure*: Zu einer Lösung von 128 g Kalium in 1,1 l abs. Äthanol und 1,1 l abs. Äther tropfte man eine Lösung von 603 g 5-Brom-2,3-dimethyl-nitrobenzol (\equiv 4-Brom-6-nitro-o-xylol) und 550 ml Oxalsäure-diäthylester in 2,75 l abs. Äther unter gelinder Kühlung so langsam zu, dass die Innentemperatur nicht über 25° stieg. Nach 10 Tage langem Stehen bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss filtrierte man das braunviolette Kaliumenolat ab und wusch es mit Äther. – In 5 l Wasser trug man nun unter Rühren bei 20–30° abwechselnd je 4 Portionen zu 250 g Natriumdithionit und 190 g des obigen Kaliumenolats ein, wobei sich sofort eine gelbe Suspension bildete. Nach 1 Std. sättigte man mit Kochsalz und stellte unter Kühlung mit konz. Salzsäure kongosauer. Da sich der feine Niederschlag schlecht filtrieren liess, wurde achtmal mit Essigester extrahiert und die Essigesterextrakte zur Trockne verdampft. Man erhielt als Eindampfrückstand ein Gemisch aus 6-Brom-1-hydroxy-4-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester und 6-Brom-4-methyl-indol-2-carbonsäure-äthylester, aus dem sich die zweitgenannte Verbindung durch Kristallisation aus Benzol abtrennen lässt (Nadeln vom Smp. 162–164°⁷⁾).

Zur Gewinnung der reinen Titelverbindung war jedoch eine Trennung des Estergemisches nicht nötig. Durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in 50-proz. Äthanol verseifen wir es zum Gemisch der freien Carbonsäuren. Dieses liess sich durch Kristallisation aus Eisessig wiederum

⁶⁾ Von jedem Reaktionstyp wird nur 1 charakteristisches Beispiel beschrieben.

⁷⁾ Die Bildung von 1-Hydroxy-indol-2-carbonsäure bei der reduktiven Cyclisierung von *o*-Nitrophenyl-brenztraubensäure(ester) mit verschiedenen Reagenzien ist mehrmals beschrieben; vgl. z. B. REISSERT [17] (Reduktion der freien Säure mit Natriumamalgam); COURTS & WILBERLEY [18] (Reduktion der freien Säure oder des Äthylesters mit Natriumborhydrid/Pd); BAXTER & SWAN [19] (Reduktion der freien Säure mit Platinoxid). Bei der reduktiven Cyclisierung des Äthylesters mit Natriumdithionit scheint sie bisher nicht beobachtet worden zu sein. Nach unseren Erfahrungen fällt sie nur dann merklich ins Gewicht, wenn die Cyclisierung zu einem 4- oder 6-substituierten Indol führt.

seine Komponenten zerlegen. Die schwerer lösliche 6-Brom-4-methyl-indol-2-carbonsäure schmilzt bei 250–252° (Zers.), die leichter lösliche 6-Brom-1-hydroxy-4-methyl-indol-2-carbonsäure bei 203° (Zers.). Eine Auftrennung des Säuregemisches ist jedoch auch hier überflüssig, da sich die 1-Hydroxygruppe leicht reduktiv entfernen lässt: Eine Lösung von 550 g Gemisch der beiden Indol-2-carbonsäuren in 2,5 l 50° warmem Eisessig versetzte man mit 500 g kristallisiertem Zinn(II)-chlorid und 500 ml konz. Salzsäure und rührte 18 Std. bei Raumtemperatur. Die reine, auskristallisierte 6-Brom-4-methyl-indol-2-carbonsäure wurde abfiltriert, das Filtrat auf ca. 1 l eingengt und eine weitere Portion der Titelverbindung durch Zusatz von Wasser zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 74%.

4.3. *6-Cyan-4-methyl-indol*: Aus 6-Brom-4-methyl-indol-2-carbonsäure mit Kupfer(I)-cyanid in Benzylpyridin bei einer Badtemperatur von 250°, analog Abschnitt 2. Platten aus Benzol, Smp. 121–124°. Ausbeute 84%.

5. *4-(2-Nitro-1-propenyl)-indol*. 1,4 g 4-Formylindol (**2a**), 280 mg Ammoniumacetat und 14 ml Nitroäthan wurden in einem offenen Gefäß 2 Std. auf 110° erhitzt, hierauf etwas eingengt, mit Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt abfiltriert. Ausbeute: 1,9 g (98%) Rohprodukt, das aus Essigester/Petroläther umkristallisiert wurde. Eigenschaften s. Tabelle 2.

6. *4-(2-Aminopropyl)-indol*. Eine Lösung von 1,8 g der in Abschnitt 5. beschriebenen Nitroverbindung in 100 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1,7 g Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 1,21 g basisches Reduktionsprodukt (78%), das aus Essigester kristallisiert wurde. Eigenschaften s. Tabelle 3.

7. *5-(N-Benzyl-N-methyl-aminoacetyl)-indol*. Eine Lösung von 5 g 5-Chloracetylindol in 125 ml Benzylmethylamin liess man 15 Std. bei 40° stehen, engte dann auf ein kleines Volumen ein und schüttelte zwischen Chloroform und Weinsäure-Lösung aus. Das in üblicher Weise isolierte basische Reaktionsprodukt wurde aus Äther umkristallisiert. Smp. s. Tabelle 5. KELLER'sche Farbreaktion: rotviolett.

8. *5-[2-(Benzyl-methyl-amino)-1-hydroxy-äthyl]-indol*. Zu einer Lösung von 7,3 g Lithiumaluminiumhydrid in 180 ml Äther tropfte man eine Lösung von 7,3 g der in Abschnitt 7. beschriebenen Verbindung in 500 ml Äther, rührte noch 2 Std. bei Raumtemperatur und arbeitete in üblicher Weise auf. Kristallisation des Rohproduktes aus Äther. Smp. s. Tabelle 6. KELLER'sche Farbreaktion: rotviolett.

9. *5-(1-Hydroxy-2-methylamino-äthyl)-indol*. Aus der in Abschnitt 8. beschriebenen N-Benzyl-Verbindung durch Schütteln mit einem Palladium-Katalysator auf Aluminiumoxid-Träger und Wasserstoff. Kristallisation aus Äther. Smp. s. Tabelle 6.

10. *1-Acetyl-4-chloracetyl-7-hydroxy-indolin (21)*. Eine Lösung von 10 g 1-Acetyl-7-methoxyindolin und 9,2 g Chloracetylchlorid in 130 ml Schwefelkohlenstoff wurde bei 40° portionenweise mit 25,4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt und das Gemisch 2 Std. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde nun von der dunkelgrünen Schmiere abdekantiert, diese mit zerstoßnem Eis verrührt, und das sich als brauner Niederschlag abscheidende Rohprodukt abfiltriert. Umkristallisation aus Essigester lieferte 4,4 g reines **21**. Weitere 2 g davon erhielten wir durch Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel. Smp. s. Tabelle 7.

11. *1-Äthyl-4-[2-(benzyl-isopropyl-amino)-1-hydroxy-äthyl]-7-hydroxy-indolin (25a)*. Durch Reduktion von 1-Acetyl-4-(N-benzyl-N-isopropyl-aminoacetyl)-7-hydroxy-indolin mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran. Smp. s. Tabelle 7.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 4. Mitt.: F. TROXLER, *Helv.* **51**, 1214 (1968).
- [2] R. MAJIMA, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **55**, 3859 (1922); W. J. BOYD & W. ROBSON, *Biochem. J.* **29**, 555 (1935); G. BARGER & A. J. EWINS, *ibid.* **11**, 58 (1917); A. C. SHABICA *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1156 (1946); G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1954**, 3842; J. THESING, *Chem. Ber.* **87**, 507 (1954); S. SWAMINATHAN & S. RANGANATHAN, *Chemistry & Ind.* **1955**, 1774.
- [3] E. HARDEGGER & H. CORRODI, *Helv.* **37**, 1826 (1954).
- [4] F. C. UHLE, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949).
- [5] H. SINGER & W. SHIVE, *J. org. Chemistry* **20**, 1458 (1955); H. G. LINDWALL & G. J. MANTELL, *ibid.* **18**, 345 (1953); J. THESING, G. SEMLER & G. MOHR, *Chem. Ber.* **95**, 2205 (1962).

- [6] W. O. KERMAK, J. chem. Soc. 125, 2285 (1924).
 [7] H. SINGER & W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. 77, 5700 (1955).
 [8] O. G. BACKEBERG & B. STASKUN, J. chem. Soc. 1962, 3961.
 [9] SANDOZ AG., Schweiz. Pat. 421 106; Brit. Pat. 1 063 225.
 [10] G. K. HUGHES *et al.*, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 71, 475 (1938).
 [11] SANDOZ AG., Schweiz. Pat. 397 682; Franz. Pat. 1 344 579.
 [12] R. MAJIMA & M. KOTAKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2037 (1925); D. E. AMES *et al.*, J. chem. Soc. 1956, 1984; R. V. HEINZELMAN & J. SZMUSZKOVICZ in «Fortschritte der Arzneimittelforschung» 6, 75 (1963), insbesondere S. 84; ICI, Brit. Pat. 1 028 812.
 [13] ICI, Belg. Pat. 633 973.
 [14] A. P. TERENT'EW, M. N. PREOBRAZHENSKAYA & G. M. SOROKINA, Ž. obšč. Chim. USSR 29, 2875 (engl. Ausgabe 2835) (1959).
 [15] R. M. ACHESON & J. M. VERNON, J. chem. Soc. 1962, 1148.
 [16] F. G. MANN & J. W. G. PORTER, J. chem. Soc. 1947, 910.
 [17] A. REISSERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 1030 (1897).
 [18] R. T. COUTTS & D. G. WIBBERLEY, J. chem. Soc. 1963, 4610.
 [19] I. BAXTER & G. A. SWAN, J. chem. Soc. 1967, 2446.

186. Photoreaktionen von 5-Phenyl-pyrazolinen

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von H. J. Rosenkranz und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(10. VIII. 68)

Summary. On irradiation in benzene 1-methyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline (**1**) is partly converted into *trans*- and *cis*-1-methylazo-2-phenyl-cyclopropanes (**2** and **3**) in the ratio of 23:77. Both **2** and **3** on thermal treatment are reconverted to **1**. A concurrent thermal equilibration of **2** and **3** is also observed. 1,3-Dimethyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline (**5**) on irradiation in benzene yields the corresponding *trans*- and *cis*-1-methylazo-1-methyl-2-phenyl-cyclopropanes (**6** and **7**). In contrast similar treatment of 5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline gives benz- and cinnamaldazine (**9** and **11**) along with the corresponding mixed aldazine (**10**).

Bestrahlung von 1-Methyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (**1**) [2] in $1,25 \cdot 10^{-2}$ M benzolischer Lösung mit einem Quecksilber-Hochdruckstrahler in Quarzküvetten unter Argon lieferte neben unverändertem Ausgangsmaterial in 35-proz. Ausbeute (bezogen auf verbrauchtes **1**) ein Gemisch der beiden Cyclopropanderivate **2** und **3** im Verhältnis von 23:77. Die beiden Stoffe liessen sich durch Chromatographie und Hochvakuumdestillation in reiner Form gewinnen. Die Verbindung **2**, *trans*-1-Methylazo-2-phenylcyclopropan $C_{10}H_{12}N_2$, ein schwach gelbliches Öl, zeigte folgende, die Struktur festlegende Daten: Massenspektrum: $M^+ = m/e$ 160. (Das Spektrum ist identisch mit demjenigen von **1**). Molgewicht (osmometrisch in Benzol): Gef. 166. UV.-Spektrum (Hexan): λ_{max} 338 nm (ϵ ca. 50)²⁾, Schulter 274 nm ($\epsilon = 550$), Endabsorption 220 nm ($\epsilon = 10000$). IR.-Spektrum (CCl_4): 1608, 1502 cm^{-1} (Aromat), 1031 cm^{-1} (Cyclopropan). 100 MHz-NMR.-Spektrum (CCl_4): 6,8–7,3 ppm (Multipllett; 5 arom. H), 1,3–3,7 ppm ($AMRX$ -

¹⁾ 11. Mitteilung über Photoreaktionen von Heterocyclen; 10. Mitteilung: [1]. – Die ausführliche Arbeit soll später in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Azomethan in H_2O zeigt λ_{max} 342,5 nm ($\epsilon = 16$) ($n \rightarrow \pi^*$ -Bande) [3].