

260. Beiträge zur Chemie der 4-Hydroxyindol-Verbindungen

10. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen [1]

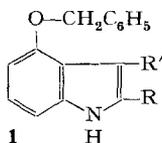
von **F. Seemann**, **E. Wiskott**, **P. Niklaus** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *Sandoz AG*, Basel

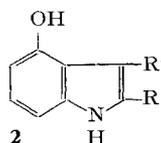
(S. IX. 71)

Summary. Catalytic hydrogenation of 4-benzyloxyindoles does not stop at the hydroxyindole stage, but slowly leads to the 4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-indoles **3**. Some procedures for the selective preparation of 4-hydroxyindoles **2** are described. When 4-benzyloxy-3-(1-hydroxyimino-ethyl)-indole (**4c**) is warmed with trifluoroacetic acid, cleavage of the ether results as well as partial benzylation of the free hydroxyindole in the position 5 (**5a**, **5b**); no *Beckmann* rearrangement is observed. Esters of 4-benzyloxy-indole-2-carboxylic acid are formylated with POCl_3 /dimethylformamide in the 7-position to give **7a**; in the corresponding dimethylamide, on the other hand, the formyl group enters the 3-position to give **8**. Both 4- and 7-hydroxyindole are oxidized with *Frémy's* salt to the 4,7-quinone **13**; on reduction this yields 4,7-dihydroxyindole **14**, which is tautomerized by base-catalysis to 5,6-dihydro-4,7-dioxo-indole **15**. The course of the etherification of 4-hydroxyindoles with epichlorohydrin and related compounds is described, and the resulting side-chains are characterized by their NMR. spectra.

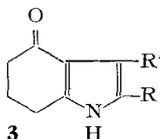
1. *Herstellung von 4-Hydroxyindolen durch Spaltung ihrer Benzyläther.* Die katalytische Entbenzylierung der 4-Benzyloxyindole **1a** und **1b** mittels Palladium/Wasserstoff liefert die Hydroxyindole **2a** bzw. **2b** (vgl. [2]). Setzt man die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff fort, so wird langsam auch der Sechsring an-



- 1**
- a) $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$
 - b) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}$
 - c) $\text{R} = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{R}' = \text{H}$
 - d) $\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{R}' = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 - e) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$



- 2**
- a) $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$
 - b) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}$
 - c) $\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{R}' = \text{CH}_3$
 - d) $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}, \text{R}' = \text{CH}_3$
 - e) $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$
 - f) $\text{R} = \text{CONHN}(\text{CH}_3)_2, \text{R}' = \text{H}$



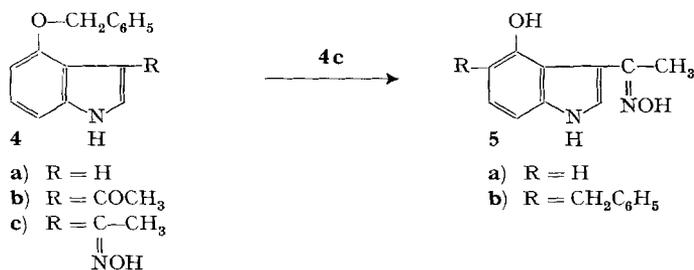
- 3**
- a) $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{H}$
 - b) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}$

gegriffen, und man isoliert die Ketone **3¹⁾**, deren Struktur aus NMR.- und IR.-Spektren folgt. Im Gegensatz hierzu haben wir nie einen reduktiven Angriff des Gerüsts bei den stellungsisomeren 5-Benzyloxyindolen beobachtet.

¹⁾ Der umgekehrte Prozess, die Dehydrierung von **3a** zu **2a**, wurde in den Arbeitskreisen von *Plieninger* und von *Julia* realisiert [3].

Die Bereitschaft der 4-Hydroxyindole zur Kernreduktion kann sich besonders dann störend bemerkbar machen, wenn gleichzeitig mit der Entbenzylierung eine reaktionsträge funktionelle Gruppe reduziert werden soll. So verläuft zum Beispiel in der Reduktion von **1c** und **1d** zu **2b** bzw. **2c** der Desaminierungsschritt so langsam, dass sich eine teilweise Weiterreduktion von **2** zu den entsprechenden Ketonen **3** nicht vermeiden liess. Aus den Hydrierungsprodukten von **1d** isolierten wir ausserdem als weiteres Reaktionsprodukt 3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxyindol-2-carbonsäure-äthylester (vgl. [4]). Die reinen Verbindungen **2b**, **2c** und **2d** sind jedoch in hoher Ausbeute zugänglich, wenn man zuerst die Jodmethylate von **1c** bzw. **1d** mit NaBH_4 oder LiAlH_4 desaminiert und die Desaminierungsprodukte anschliessend mit Palladium/Wasserstoff entbenzyliert.

Versuche zur Entbenzylierung von **4a** und **4b** mittels HBr /Eisessig oder Trifluoressigsäure [5] lieferten nur Zersetzungsprodukte. **4b** unterscheidet sich damit vom verwandten 5-Benzyloxy-3-formyl-indol, das sich mit HBr /Eisessig glatt zur entsprechenden Hydroxy-Verbindung spalten lässt. Erwärmten wir **4c** mit Trifluoressigsäure auf $50\text{--}60^\circ$, so konnten wir in 10% bzw. 25% Ausbeute zwei kristalline Reaktionsprodukte fassen, denen wir auf Grund der analytischen und spektralen Daten die Formeln **5a** resp. **5b** zuordnen:



Das NMR.-Spektrum²⁾ von **5b** zeigt ein *AB*-System ($\delta_A = 6,80$, $\delta_B = 6,96$, in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) aromatischer Protonen; an fast gleicher Stelle erscheint das analoge *AB*-System beim früher [6] hergestellten 4-Hydroxy-5-methyl-indol. Scharfe 1-Proton-Singulette bei $\delta = 11,1$ in den Spektren von **5a** und **5b** deuten auf eine Oximgruppe in beiden Verbindungen.

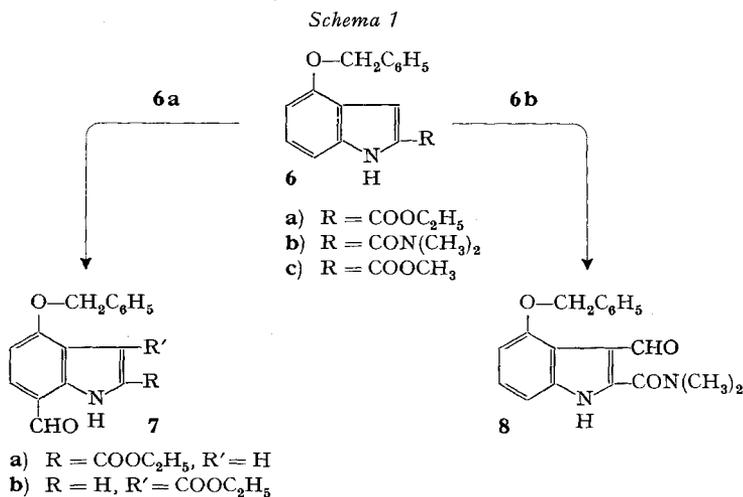
In den IR.-Spektren von **5a** und **5b** treten sowohl in Nujol wie auch in Lösung die für eine Oximgruppe zu erwartenden Banden der C=N-Gerüstschwingung bei 1630 cm^{-1} auf, jedoch keine Absorptionen, die einer Amidgruppe zugeordnet werden könnten. Bei der Behandlung von **4c** mit Trifluoressigsäure ist somit keine *Beckmann*-Umlagerung erfolgt (vgl. [7]).

Über alkalikatalysierte Benzylierungen der 4-Stellung von 5-Hydroxyindolen hat *Suehiro* [8] berichtet. Dagegen ist uns in der 4-Hydroxyindol-Reihe kein Beispiel einer säurekatalysierten C-Benzylierung bekannt. Eine der Überführung von **4c** in **5b** analoge «Umlagerung» in der aromatischen Reihe hat *v. Braun* beobachtet: Phenylbenzyläther liefert beim Erwärmen mit konz. HCl 4-Benzylphenol [9].

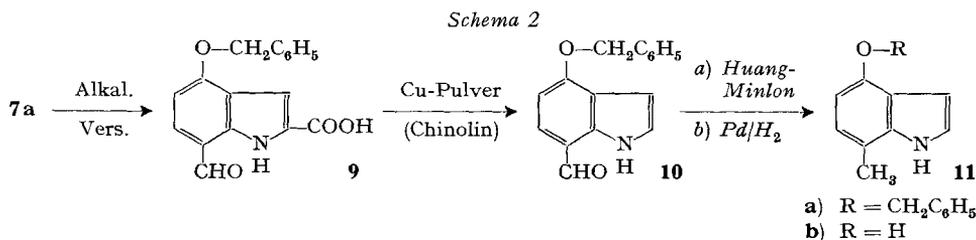
2. *Vilsmeier-Formylierung von 4-Benzyloxyindol-Derivaten*. Eine unbesetzte 3-Stellung im Indolgerüst wird bekanntlich durch den Dimethylformamid/ POCl_3 -

²⁾ Aufnahmebedingungen siehe Exp. Teil (Fussnote 5).

Komplex elektrophil substituiert; aus der Hydrolyse der Substitutionsprodukte resultieren 3-Formylindole [10]. Im Sechsring durch eine Methoxy- oder Benzoyloxy-Gruppe substituierte Indole verhalten sich ebenso [11]. 4,6-Dimethoxyindol dagegen wird bevorzugt in 7-Stellung formyliert [12]. Die durch ein *o*- und ein *p*-ständiges OCH₃ aktivierte 7-Stellung ist somit nucleophiler als Stellung 3. Wie wir fanden, lässt sich die elektrophile Substitution des Sechsrings des Indolgerüsts auch erzwingen durch Herabsetzung der Nucleophilität der 3-Stellung: Formylierung von 4-Benzoyloxy-indol-2-carbonsäure-äthylester (**6a**) nach *Vilsmeier* liefert 85% **7a**. Die elektronenanziehende Estergruppe erniedrigt also die Elektronendichte an der 3-Stellung von **6a** so weit, dass der elektrophile Angriff fast ausschliesslich in 7-Stellung erfolgt. Der dirigierende Effekt geht verloren, wenn man die Estergruppe durch eine weniger stark elektronegative, z.B. eine Säureamidgruppe, ersetzt (**6b** liefert ausschliesslich 3-Formylverbindung **8** (Schema 1)); er wird auch nicht beobachtet, wenn der Sechsring keinen aktivierenden Substituenten trägt [13]. Erwähnen wollen wir noch, dass auch 4-Benzoyloxy-indol-3-carbonsäure-äthylester ausschliesslich in 7-Stellung formyliert wird (**7b**).



Die Struktur von **7a** wurde durch seine Überführung in 4-Benzoyloxy- resp. 4-Hydroxy-7-methyl-indol (**11a**, **11b**) nach Schema 2 sichergestellt:



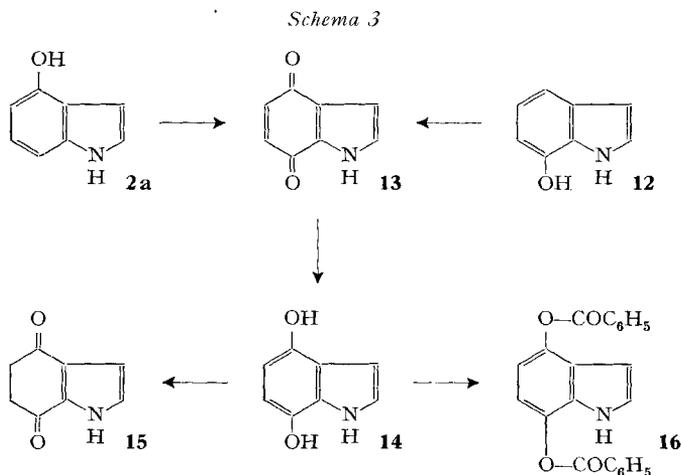
Die NMR.-Spektren von **11a** und **11b** zeigen beide ein aromatisches *AB*-System bei ca. 6,5 ppm mit *ortho*-Kopplung (in (CD₃)₂SO). Die mit diesem Spinkopplungs-

system ebenfalls vereinbaren Strukturen der entsprechenden 5-Methyl-Verbindungen können ausgeschlossen werden, da sich das Reduktionsprodukt von **10** nach NMR.-Spektrum und Schmelzpunkt als eindeutig verschieden vom früher [6] totalsynthetisch hergestellten 4-Benzyloxy-5-methyl-indol (NMR.-Spektrum: *AB*-System bei ca. 7,0 ppm, in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) erwies.

Die Struktur von **8** folgt aus dem NMR.-Spektrum (s. exp. Teil) und daraus, dass sich **8** mit Hydrazin zu 9-Benzyloxy-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-on cyclisieren lässt.

Aus den Produkten der *Mannich*-Reaktion (wie die *Vilsmeier*-Formylierung eine elektrophile Substitution) von **6a** und **6c** isolierten wir in 30% resp. 63% Ausbeute nur die entsprechenden 3-*Mannich*-Basen. Die desaktivierenden Estergruppen setzen hier zwar Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit erheblich herab, dirigieren aber den Substituenten nicht in die 7-Stellung.

3. *Oxydation von 4-Hydroxyindol mit Frémy-Reagenz*. Die durch Oxydation von 4- und 7-Hydroxy-indol (**2a** bzw. **12**) mit Kaliumnitrosodisulfonat (*Frémy*-Reagenz) [14] in 60–80% Ausbeute erhaltenen orangefarbenen Chinone erwiesen sich als identisch, womit für sie die *p*-chinoide Struktur **13** feststand (vgl. [15] [16]). **13** lässt sich mit Natriumdithionit praktisch quantitativ zu 4,7-Dihydroxyindol (**14**) reduzieren³⁾. Alle Versuche, dieses zu veräthern, schlugen fehl. Einzige isolierbare Produkte waren jeweils reoxydiertes Chinon **13** und das bereits durch *Malesani et al.* [17] beschriebene **15**. Dagegen liess sich **14** mit Benzoylchlorid in mässiger Ausbeute zu **16** verestern⁴⁾ (Schema 3).



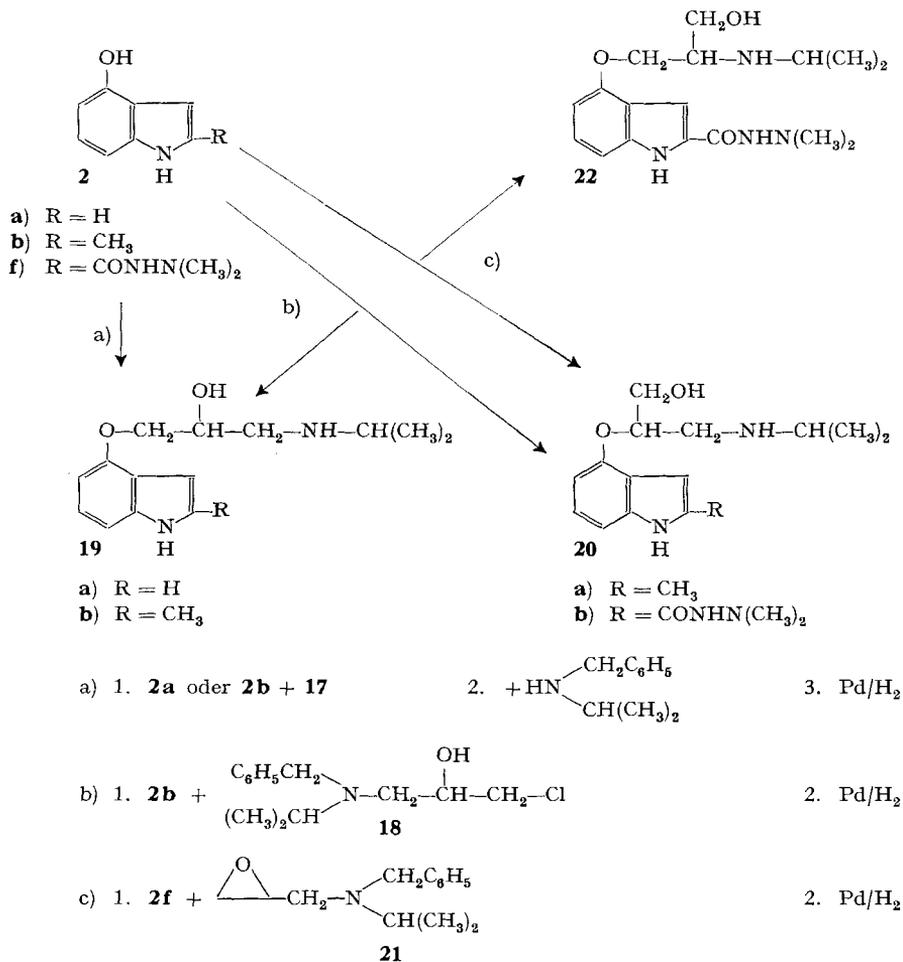
4. *Verätherung von 4-Hydroxyindolen mit Epichlorhydrin und verwandten Verbindungen*. Lässt man **2a** oder **2b** entweder als Phenolate oder in Gegenwart einer organischen Base mit Epichlorhydrin (**17**) reagieren, behandelt das Reaktionsgemisch mit

³⁾ Versuche von *Malesani et al.* [17], **14** aus 4,7-Dimethoxyindol durch Ätherspaltung herzustellen, waren erfolglos; das Reaktionsprodukt erwies sich als das mit **14** tautomere Diketon **15**.

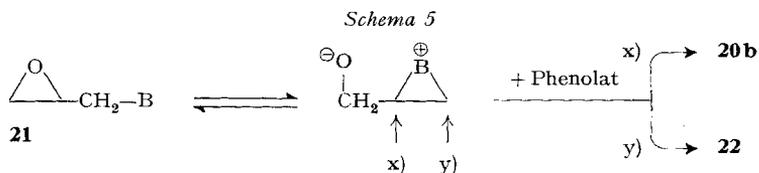
⁴⁾ 1-Äthyl-2-methyl-indol-4,7-chinon wird mittels Zinkstaub in Essigsäureanhydrid/Pyridin in 75% Ausbeute in 4,7-Diacetoxy-1-äthyl-2-methyl-indol übergeführt [16].

N-Benzylisopropylamin und entfernt die Benzylgruppe mit Palladium/Wasserstoff, erhält man in methodisch bekannter Weise [18] **19**. Reaktion des Phenolats von **2b** mit dem Chloraminoalkohol **18** und anschließende katalytische Entbenzylierung lieferte dagegen ein Gemisch von **19b** und **20a** (s. Schema 4). Es liegt nahe, anzunehmen, dass **18** unter den Reaktionsbedingungen in das Aminepoxid **21** übergeführt wird, aus welchem durch Epoxidringöffnung **19b** und **20a** entstehen können. Setzen wir aber **21** mit dem Phenolat von 4-Hydroxyindol-2-carbonsäure-dimethylhydrazid (**2f**) um, das beim Verätherungsversuch mit **17** oder **18** an der Hydrazidgruppe quaternisiert wird, erhielten wir (nach Entfernung der Benzylgruppe) ein Gemisch von **20b** und **22**, konnten aber kein Reaktionsprodukt vom Typus **19** (Schema 4) isolieren.

Schema 4



Für die Bildung des Seitenketten-Typs von **22** in der Reaktion c (Schema 4) kann ein Mechanismus nach Schema 5 zur Diskussion gestellt werden:



Wie nachstehende Tabelle zeigt, lassen sich die Ätherseitenketten-Typen von **19**, **20** und **22** eindeutig durch NMR.-Spektren charakterisieren.

NMR.-Spektren der Äther-Seitenketten der Verbindungstypen **19**, **20** und **22**

Seitenkette	Verb. Typ	Lösungs- mittel	H in α zu O	H in α zu N
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \end{array}$	19	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	4,0 (3) <i>s br</i> C(1), C(2)	ca. 2,5–3,0 (3) <i>m</i> C(3), C(4)
$\begin{array}{c} 4 \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ 1 \quad 2 \quad 3 \end{array}$	20	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	4,4 (1) <i>qui</i> (5 Hz) C(1) 3,7 (2) <i>d</i> (5 Hz) C(4)	ca. 2,5–3,0 (3) <i>m</i> C(2), C(3)
$\begin{array}{c} 4 \text{ CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ 1 \quad 2 \quad 3 \end{array}$	22	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	4,05 (2) <i>d</i> (5 Hz) C(1) 3,6 (2) <i>d br</i> C(4)	ca. 3,0 (1) <i>m</i> } C(3) ca. 3,1 (1) <i>m</i> } *) C(2)

Anordnung der Daten: δ -Wert (Anzahl H), Signalform, Stellung in der Seitenkette; *s* Singulett, *d* Dublett, *qui* Quintuplett, *sep* Septuplett, *m* Multiplett, *br* breit.

*) Überlagert, Zuordnung anhand eines 100-MHz-Spektrums.

Verbindung **19a** [19] wurde unter der Kurzbezeichnung LB 46 und dem Markennamen *Visken*[®] als β -Rezeptorenblocker in die Therapie eingeführt.

Experimenteller Teil⁵⁾

1. *4-Hydroxy-2-methyl-indol* (**2b**) und *4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-4-oxo-indol* (**3b**). Eine Lösung von 31 g **1c** in 500 ml Methanol wurde mit 15 g Palladium-Katalysator (10% auf Kohle) und Wasserstoff bis zur Aufnahme der erforderlichen 2 Mol-Äqu. H_2 geschüttelt (3–4 Tage). Nach Abtrennung des Katalysators dampfte man ab und schüttelte den Rückstand zwischen Essigester und wässr. Weinsäure aus. Kristallisation des Gemisches der nichtbasischen Reduktionsprodukte aus Aceton lieferte ca. 5% **3b** (Smp. 210–214°, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ [149,2]), IR. $[\text{CH}_2\text{Cl}_2]$: CO bei 1645 cm^{-1} , NMR. $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1 Pyrrol-Proton bei 5,95 δ , keine weiteren aromatischen Protonen; Smp. nach Lit. [20]: 208° [Wasser].

Aus der Mutterlauge kristallisierten mit Essigester 69% **2b** (Smp. 112–115°, $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ [147,2]).

Analog wurden die folgenden *Ketone* **3** erhalten:

R	R'	Bruttoformel	Mol-Gew.	Smp.
H	CH_3	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$	149,2	205–206° (Lit. [20]; 207–209°)
CONH_2	H	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	178,2	258–262°
COOCH_3	CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	207,2	225–228°

⁵⁾ Die NMR.-Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen. Bezugssignal Tetramethylsilan, $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm. Anordnung der Daten wie bei Tab. S 9. *s* Singulett, *d* Dublett, *t* Triplett, *q* Quadruplett, *br* breit.

Brach man die Reduktion nach Aufnahme von 2 Mol-Äqu. Wasserstoff nicht ab, so stieg die Ausbeute an Ketonen **3** bis auf 40%.

2. *4-Hydroxy-3-dimethylaminomethyl-indol-2-carbonsäure-äthylester*. **1d** wurde analog obiger Vorschrift reduziert und das Rohprodukt zwischen wässr. Weinsäure und Essigester ausgeschüttelt. Aus den sauren wässrigen Phasen isolierte man in üblicher Weise 48% der Titelverbindung. Aus Benzol Nadeln, Smp. 122–124°, C₁₄H₁₈N₂O₃ (262,3).

3. *4-Hydroxy-2-methyl-indol (2b) aus 1c*. Eine Lösung von 246 g **1c** in 700 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei 0° unter Rühren zu 440 ml Methyljodid und filtrierte das Jodmethylat nach 15 Std. ab. Zu einer Lösung von 66 g LiAlH₄ in 1 l Dioxan tropfte man eine Suspension des getrockneten Jodmethylats in 3 l Dioxan, hielt noch 30 Min. bei Rückflusstemperatur und arbeitete in üblicher Weise auf. Destillation des Rohprodukts lieferte 87% *4-Benzyl-2-methyl-indol (1b)* (Smp. 88–90°, Sdp. 170–175°/0,05 Torr, C₁₆H₁₅NO [237,3]).

Eine Lösung von 181 g **1b** in 1 l Äthanol wurde mit 50 g Pd/Alox (5%) und H₂ bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff (5 Std.) geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung 93% reines **2b**. Smp. 112–115°, C₉H₉NO (147,2).

Analog wurden folgende *Mannich*-Basen von 4-Benzylindolen desaminiert und debenzylisiert:

Ausgangsmaterial	Reduktionsmittel der 1. Stufe	Endprodukt	Smp.	Formel	Mol-Gew.
1e	LiAlH ₄	2e	100–104°	C ₁₀ H ₁₁ NO	161,2
1d	LiAlH ₄	2d	135–136°	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	177,2
1d	NaBH ₄	2c	160–162°	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219,2

4. *4-Benzyl-3-(1-hydroxyimino-äthyl)-indol (4c)*. Zu einer bei 10° bereiteten Lösung von 23 ml POCl₃ in 100 ml N-Dimethylacetamid tropfte man 50 g **4a** in 70 ml Dimethylacetamid und erwärmte 15 Std. auf 50°. Nach üblicher Aufarbeitung [10] kristallisierte man *4-Benzyl-3-acetyl-indol (4b)* aus Äthanol. Smp. 133–135°, C₁₇H₁₅NO₂ (265,3), 61%.

27 g **4b**, 27 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 12,5 g Natriumacetat wurden in 300 ml Äthanol 3 Std. zum Sieden erhitzt und das rohe *Oxim 4c* an Alox mit Methylchlorid und 1–5% Methanolzusatz chromatographiert. Aus Methylchlorid kristalllösungsmittelhaltige Prismen vom Smp. 77–80°, 72%, C₁₇H₁₆N₂O₂ (280,3).

5. *4-Hydroxy-3-(1-hydroxyimino-äthyl)-indol (5a) und 5-Benzyl-4-hydroxy-3-(1-hydroxyimino-äthyl)-indol (5b)*. 24,4 g **4c** erwärmte man mit 125 ml Trifluoressigsäure 10 Std. auf 60°, goss das Gemisch auf Eis und neutralisierte mit Ammoniak. Aus dem durch Extraktion mit Essigester erhaltenen Rohprodukt erhielten wir durch Chromatographie an Alox mit Methylchlorid 25% **5b** (Smp. 201–203°, C₁₇H₁₆N₂O₂ [280,3]) und 10% **5a** (kein bestimmter Smp., Verkohlung ab ca. 260°, C₁₀H₁₀N₂O₂ [190,2]).

6. *4-Benzyl-3-formyl-indol-2-carbonsäure-äthylester (7a)*. Aus **6a** nach dem Verfahren von Smith [10] in 85% Ausbeute. Aus Äthanol Nadeln, Smp. 114–118°, C₁₉H₁₇NO₄ (323,3). IR. (CH₂Cl₂): 1660 cm⁻¹ (CHO), 1720 cm⁻¹ (COOC₂H₅). NMR. ((CD₃)₂SO): 1,3 (3) *t* und 4,4 (2) *q*: CH₃CH₂O; 5,37 (2) *s*: OCH₂-Phenyl; 6,92 (1) *d* (8 Hz): 5-H; 7,26 (1) *s*: 3-H; 7,3–7,7 (5): Phenyl; 7,9 (1) *d* (8 Hz): 6-H; 10,1 (1) *s*: CHO; 11,1 (1) *s br*: NH.

7. *4-Benzyl-3-formyl-indol-2-carbonsäure-dimethylamid (8)*. Aus **6b** [4] nach dem Verfahren von Smith [10]; 60% Ausbeute. Smp. 192–194° (Benzol), C₁₉H₁₈N₂O₃ (322,4). IR. (CH₂Cl₂): 1620 cm⁻¹ (CHO), 1660 cm⁻¹ (CONMe₂). NMR. (CDCl₃): 5-H bei 6,7 *δ*, *X*-Teil eines *ABX*-Spin-systems.

8. *9-Benzyl-5-H-pyridazino[4,5-b]indol-4(3H)-on*. Aus **8** durch 13stdg. Kochen mit 4,8 ml Hydrazinhydrat und 20 ml Amylalkohol. Nadeln aus Methanol, Smp. 290–293°; C₁₇H₁₃N₃O₂ (291,3).

9. *4-Benzyl-3-formyl-indol-3-carbonsäure-äthylester (7b)*. Zu einer *Grignard*-Lösung aus 4,84 g Magnesium und 12,4 ml Methyljodid in 80 ml Äther tropfte man bei 10–20° eine Lösung von 22,3 g 4-Benzylindol in 60 ml Äther und erwärmte das Gemisch 1 Stunde auf 40°. Bei –5° wurde nun eine Lösung von 10,2 ml Chlorameisensäure-äthylester in 20 ml Äther zutropft und das Gemisch 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierte *4-Benzyl-3-formyl-indol-3-carbonsäure-äthylester* aus Äthanol, Smp. 115–117°, C₁₈H₁₇NO₃ (295,3), 60%.

IR. (Nujol): 1680 cm^{-1} (COOC_2H_5), 3250 cm^{-1} (NH). In der Mutterlauge verblieb wenig *4-Benzoyloxy-indol-1-carbonsäure-äthylester*, Smp. 77–79°, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (295,3). IR. (Nujol): 1730–1740 cm^{-1} (COOC_2H_5), keine NH-Bande.

Der 3-Carbonsäure-äthylester wurde nach dem Verfahren von Smith [10] in 70% Ausbeute in **7b** übergeführt. Smp. 134–136°, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (323,3). IR. (CH_2Cl_2): 1660 cm^{-1} (CHO), 1720 cm^{-1} (COOC_2H_5). NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,16 (3) *t* und 4,18 (2) *q*: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; 5,42 (2) *s*: OCH_2 -Phenyl; 7,02 (1) *d* (8,5 Hz): 5-H; 7,2–7,8 (5): Phenyl; 7,85 (1) *d* (8,5 Hz): 6-H; 7,94 (1): 2-H; 10,0 (1) *s*: CHO; 12,1 (1) *s br*: NH.

10. *4-Benzoyloxy-7-formyl-indol-2-carbonsäure* (**9**). Aus **7a** durch Kochen mit KOH in 50-proz. Äthanol. Smp. 207–210° (aus Eisessig), 82%, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (295,3).

11. *4-Benzoyloxy-7-formyl-indol* (**10**). Durch Erhitzen von **9** in siedendem Chinolin in Gegenwart von Kupferbronze. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Methylenchlorid. Smp. 130–133° (Äthanol), $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251,3), 54%.

12. *4-Benzoyloxy-7-methyl-indol* (**11a**). Aus 10 g **10**, 7,6 g KOH, 14 ml Hydrazinhydrat in 35 ml Diäthylenglykol in üblicher Weise. Nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Benzol) Kristallisation aus Essigester/Benzin. Smp. 72–75°, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ (237,3), 50%.

13. *4-Hydroxy-7-methyl-indol* (**11b**). Aus **11a** durch Schütteln mit einem Palladium-Katalysator (5% auf Alox) und Wasserstoff in Methanol. Smp. 113–116° (Benzol/Petroläther), $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ (147,2).

14. *4-Benzoyloxy-3-dimethylaminomethyl-indol-2-carbonsäure-äthylester* (**1d**). Ein Gemisch von 108 g **6a**, 1 l Tetrahydrofuran, 0,5 l Äthanol, 0,1 l Eisessig, 90 g 40-proz. wässriger Dimethylaminlösung und 42 g 36-proz. Formaldehydlösung liess man 1 Tag bei Raumtemperatur stehen, worauf man in üblicher Weise 30% Mannich-Base isolierte und 62% **6a** regenerieren konnte. Das Hydrochlorid der Titelverbindung kristallisierte aus Äthanol. Smp. 205–207°, $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, HCl (388,9). NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): das charakteristische Proton der 3-Stellung des Indolrings fehlt.

15. *4-Benzoyloxy-3-dimethylaminomethyl-indol-2-carbonsäure-methylester*. Aus **6c**, analog Abschnitt 14. Nadeln aus Essigester, Smp. 142–143°, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338,4); 63% neben 25% regeneriertem Ausgangsmaterial.

16. *4,7-Indoldion* (**13**). Eine Lösung von 133 mg **2a** oder **12** in 20 ml Aceton versetzte man mit 600 mg Kaliumnitrosodisulfonat in 30 ml Eiswasser und 20 ml $m/15$ KH_2PO_4 -Lösung. Nach 30 Min. schüttelte man mit Äther aus und kristallisierte das braune Rohprodukt aus Äther/Petroläther. 120 mg orangefarbene Prismen, Smp. ca. 180°, Zers. ab 170°; $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$ (147,1). UV.-Spektrum (Äthanol): λ_{max} bei 225 (4,22), 253 (4,16), 331 (3,35) und 423 (3,31) nm (log ϵ). IR.-Spektrum (Nujol): 1640, 1660 cm^{-1} (CO), 3200 cm^{-1} (NH).

17. *4,7-Dihydroxyindol* (**14**). 9,2 g **2a** in 500 ml Aceton und 41,6 g Frémy-Salz in 900 g Eiswasser wurden mit 1000 ml $m/15$ KH_2PO_4 20 Min. gerührt. Dann schüttelte man das Gemisch 6 \times mit 1000 ml Äther aus und rührte die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge bis zur Entfärbung mit 1000 ml gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung. Die Äther-Phase wurde getrocknet, unter Stickstoff auf 200 ml eingengt und mit ca. 750 ml Petroläther versetzt, wobei 8,75 g (85%, bezogen auf **2a**) **14** in leicht grauen Kristallen ausgefällt wurden. Smp. 143–146° (Äther/Petroläther), $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ (149,1). – NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6,14 (1) *d* (8 Hz); 6,28 (1) *d* (8 Hz); 6,45 (1) *m*; 7,1 (1) *t* (2,7 Hz); 8,5 (1) *s*; 8,66 (1) *s*; 10,6 (1) *s br*. IR.-Spektrum (Nujol): 3400 (scharf), 3300 (breit), keine Absorptionen zwischen 1600 und 2800 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Methanol): 217 (4,57), 260 (3,78), 291,5 (3,61) nm (log ϵ).

18. *4,7-Dibenzoyloxyindol* (**16**). 400 mg **14** löste man unter Stickstoff in einer Lösung von 230 mg NaOH in 5 ml Wasser, fügte 0,2 g Benzoylchlorid zu, rührte 3 Std. im Stickstoffstrom und schüttelte dann zwischen Wasser und Chloroform aus. Das Rohprodukt wurde an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei **16** mit Benzol eluiert wurde. Aus Chloroform/Petroläther 210 mg farblose Nadeln, Smp. 158–159°, $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (357,4). IR.-Spektrum (Nujol): 1710, 1740 cm^{-1} (COOR), 3340 cm^{-1} (NH).

19. *1-(Indol-4-yloxy)-3-isopropylamino-2-propanol* (**19a**). Eine Lösung von 82,3 g **2a** und 24,3 g NaOH in 630 ml Wasser wurde unter Luftausschluss mit 61,2 ml **17** versetzt und 12 Std. gerührt. Aus dem durch Extraktion mit Äther erhaltenen Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Benzol/Benzin *4-(2,3-Epoxypropoxy)-indol* (Smp. 65–67°, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [189,2]) erhalten.

Kochen von 30 g dieses Epoxids mit 29,3 g N-Benzylisopropylamin in 150 ml Dioxan und Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Methylenchlorid lieferte *1-(N-Benzylisopropylamino)-3-(indol-4-yloxy)-2-propanol* als zähes Öl (78% bezogen auf **2a**); $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (338,5).

Dieses wurde durch Schütteln mit Pd (5% auf Alox) und Wasserstoff zu 82% in **19a** übergeführt. Smp. 168–171° (Äthanol), $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,3).

20. 7-(*N*-Benzylisopropylamino)-3-chlor-2-propanol (**18**). Eine Lösung von 184 g Epichlorhydrin und 298 g Benzylisopropylamin in 500 ml Benzol wurde 7 Std. unter Rückfluss gekocht, dann wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 108–111°/0,02 Torr, $C_{13}H_{20}ClNO$ (241,8), 70%.

21. 1-Isopropylamino-3-(2-methylindol-4-yloxy)-2-propanol (**19b**) und 3-Isopropylamino-2-(2-methylindol-4-yloxy)-1-propanol (**20a**). Unter Stickstoff rührte man eine Lösung von 14,7 g **2b**, 25 g **18** und 4,4 g NaOH in 225 ml 70-proz. Dioxan 15 Std. bei Raumtemperatur und kochte sie dann 6 Std. unter Rückfluss. Das durch Ausschütteln zwischen NaOH und Äther gewonnene Rohprodukt chromatographierte man mit Methylenchlorid an Kieselgel und entbenzylierte anschließend das Gemisch der *N*-Benzylverbindungen von **19b** und **20a** durch Schütteln mit Pd und Wasserstoff. Trennung von **19b** und **20a** durch Chromatographie an basischem Kieselgel.

19b: Smp. 100–102° (Essigester), $C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,4), 27%.

20a: Amorph, $C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,4), 21%.

22. *N*-Benzyl-2,3-epoxy-*N*-isopropylamin (**21**). Aus **18** mit NaOH in 35-proz. Dioxan bei Raumtemperatur. Sdp. 60–65°/0,02 Torr, $C_{13}H_{19}NO$ (205,3), 91%.

23. 4-(1-Hydroxy-3-isopropylamino-2-propoxy)-indol-2-carbonsäure-(2,2-dimethylhydrazid) (**20b**) und 4-(3-Hydroxy-2-isopropylamino-1-propoxy)-indol-2-carbonsäure-(2,2-dimethylhydrazid) (**22**).

4-Benzoyloxy-indol-2-carbonsäure-(2,2-dimethylhydrazid): aus dem Säurechlorid [4] und *N,N*-Dimethylhydrazin: Smp. 195–196° (THF.), $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (309,4).

4-Hydroxy-indol-2-carbonsäure-(2,2-dimethylhydrazid) (**2f**). Aus vorigem Benzyläther mit Pd/H₂: Smp. 240–242° (Essigester), $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219,2).

2,19 g **2f** und 4,5 g **21** wurden in 50 ml Dioxan 1 Tag im Autoklaven auf 140° erhitzt und dann wie im Abschnitt 21 beschrieben aufgearbeitet und katalytisch entbenzyliert.

20b: Aus Essigester Prismen, Smp. 140–143°, $C_{17}H_{26}N_4O_3$ (334,4), 10%.

22: Aus Essigester/Äther Nadeldrusen, Smp. 164–166°, $C_{17}H_{26}N_4O_3$ (334,4), 13%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitt.: A. P. Stoll, P. Niklaus & F. Troxler, *Helv.* 54, 1994 (1971).
- [2] A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer & A. Hofmann, *Helv.* 38, 1452 (1955).
- [3] H. Plieninger & K. Klinga, *Chem. Ber.* 101, 2605 (1968); M. Julia & Y. R. Pascal, *Chim. Thérap.* 1970, 279.
- [4] F. Troxler, F. Seemann & A. Hofmann, *Helv.* 42, 2073 (1959).
- [5] J. P. Marsh, Jr. & L. Goodman, *J. org. Chemistry* 30, 2491 (1965).
- [6] F. Troxler, G. Bormann & F. Seemann, *Helv.* 51, 1203 (1968).
- [7] M. Cohen, *Tetrahedron Letters* 1970, 2165.
- [8] T. Suehiro, *Chem. Ber.* 100, 905 (1967).
- [9] J. v. Braun & H. Reich, *Liebigs Ann. Chem.* 445, 225 (1925).
- [10] G. F. Smith, *J. chem. Soc.* 1954, 3842.
- [11] E. H. P. Young, *J. chem. Soc.* 1958, 3493; SANDOZ AG, Schweiz. Pat. 402860; *Lab. Franç. Chimiothér.*, Franz. Pat. 1187065.
- [12] V. H. Brown, W. A. Skinner & J. I. DeGraw, *J. heterocycl. Chemistry* 6, 539 (1969).
- [13] A. C. Shabica, E. E. Howe, J. B. Ziegler & M. Tishler, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 1156 (1946); N. N. Suworov, Zh. D. Ovchinnikova & Yu. N. Sheinker, *Ž. obšč. Chim.* 31, 2333 (1961).
- [14] H. Zimmer, D. C. Lankin & St. W. Horgan, *Chem. Reviews* 71, 229 (1971).
- [15] H.-J. Teuber & G. Staiger, *Chem. Ber.* 92, 2385 (1959); W. A. Remers & M. J. Weiss, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 804 (1966).
- [16] R. H. Roth, W. A. Remers & M. J. Weiss, *J. org. Chemistry* 31, 1012 (1966).
- [17] G. Malesani, G. Rigatti & D. Rodighiero, *Tetrahedron Letters* 1969, 4173.
- [18] Th. v. Lindeman, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24, 2145 (1891); A. F. Crowther & L. H. Smith, *J. med. Chemistry* 11, 1009 (1968); G. A. Youngdale, G. W. Duncan, D. E. Emmert & D. Lednicer, *ibid.* 9, 155 (1966).
- [19] SANDOZ AG, Schweiz. Pat. 453363.
- [20] H. Stetter & R. Lauterbach, *Liebigs Ann. Chem.* 655, 20 (1962).