

Zur präparativen Chemie von Indolverbindungen. I

Darstellung von Phenylhydrazonen von Brenztraubensäureestern aus Methyloxal- essigestern und Diazoniumsalzen und Umwandlung dieser Verbindungen in Indol-2-carbonsäureester

VON BERNARD MARCHAND, CHRISTIAN STREFFER¹⁾ und HERMA JAUER

Inhaltsübersicht

Es wird gezeigt, daß die bei der Reaktion von Diazoniumverbindungen mit Monoalkyloxalessigestern erhaltenen Produkte zur Synthese von Indol-2-carbonsäureestern dienen können, und daß diese Verbindungen die Struktur von Brenztraubensäureesterphenylhydrazonen besitzen.

Im Zusammenhang mit der in unserem Institut untersuchten Strahlenschutzwirkung des 5-Hydroxy-tryptamins (Serotonin²⁾) wurde die Synthese serotoninähnlicher Verbindungen von uns in Angriff genommen³⁾. Für die Darstellung eines der dafür erforderlichen Zwischenprodukte des 5-Benzoyloxy-indols gingen wir zunächst den von BOEHME⁴⁾, dann von ASH und WRAGG⁵⁾ beschriebenen Weg über den 5-Benzoyloxyindol-2-carbonsäureester.

Nach den Angaben dieser Autoren wird die letztere Verbindung aus dem Kupplungsprodukt von Benzoyloxybenzoldiazoniumchlorid und Methylacetessigestern durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure in 70% Ausbeute gewonnen.

Wir versuchten nun dieses Verfahren derart zu variieren, daß wir bei der Kupplung die Komponente des Methylacetessigesters durch Methyloxalessigestern ersetzten. Im übrigen verfahren wir genau nach der von ASH und WRAGG gegebenen Arbeitsvorschrift. Auch in diesem Falle erhielten wir den gewünschten Indolkörper, und zwar in der sogar etwas

¹⁾ Ergebnisse sind z. T. der Diplomarbeit von CHRISTIAN STREFFER (Freiburg/Brsg. 9. 10. 1959) entnommen.

²⁾ H. LANGENDORFF, H.-J. MELCHING u. H.-A. LADNER, Strahlentherapie **108**, 2 (1959).

³⁾ B. MARCHAND u. CHR. STREFFER, Angewandte Chemie **71**, 575 (1959).

⁴⁾ WERNER R. BOEHME, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2502 (1953).

⁵⁾ A. S. F. ASH u. W. R. WRAGG, J. of chem. Soc. 3887 (1958).

besseren Ausbeute von etwa 80% der Theorie. Da der Methyloxalessigester etwas leichter in der erforderlichen Reinheit erhältlich ist, gaben wir für die weitere Gewinnung von 5-Benzoyloxy-indol dieser Variante den Vorzug.

In entsprechender Weise konnten wir auch aus Benzoldiazoniumchlorid und Methyloxalessigester und Benzoldiazoniumchlorid und Äthyl-oxalessigester Indol-2-carbonsäureester und 3-Methyl-indol-2-carbonsäureester mit Ausbeute von 70–80% d. Th. gewinnen.

Von den Monoalkylacetessigestern ist nach den Untersuchungen von JAPP und KLINGEMANN⁶⁾ bekannt, daß sie bei den Reaktionen mit Diazoniumsalzen unter Abspaltung von Essigsäure Phenylhydrazone von Brenztraubensäureestern liefern. Dementsprechend schreiben BOEHME und ASH und WRAGG ihrem Kupplungsprodukt die Struktur des p-Benzoyloxy-phenylhydrazons des Brenztraubensäureesters zu. Auch von den Monoalkylmalonestern wurde von FAVREL⁷⁾ ein ganz entsprechendes Verhalten nachgewiesen. Sie liefern mit Diazoniumsalzen unter Abspaltung von Äthanol und Kohlendioxyd dieselben Phenylhydrazone. Daß auch Monoalkyloxalessigester sich in entsprechender Weise bei der Behandlung mit Diazoniumsalzen verhalten, also unter Abspaltung des einen Acylesters als sauren Oxalester Phenylhydrazone von Brenztraubensäureestern liefern, war zwar durch den positiven Verlauf unserer Indolsynthese sehr wahrscheinlich gemacht, mußte aber noch bewiesen werden.

Hierfür versuchten wir aus den für unsere Indolsynthesen hergestellten Rohprodukten der Kupplungsprozesse reine Verbindungen zu isolieren. Bezüglich des Umsetzungsproduktes von Äthyl-oxalessigester mit Benzoldiazoniumchlorid machten wir die gleiche Erfahrung, die auch JAPP und KLINGEMANN und FAVREL bei ihren entsprechenden Reaktionen mit Äthylacetessigester und Äthylmalonester gemacht hatten. Wir erhielten wie diese Autoren ein gelbbraunes Öl, aus dem sich mit einfachen präparativen Mitteln keine definierte Verbindung isolieren ließ. Dagegen gelang uns unser Vorhaben bei der Untersuchung der mit Methyloxalessigester gewonnenen Substanzen.

Beim Umsatz mit Benzoldiazoniumchlorid wurde von uns eine Verbindung gewonnen, die denselben Schmelzpunkt zeigte wie das höher schmelzende Phenylhydrazon des Brenztraubensäureesters. Wenn man noch die Möglichkeit der Überführbarkeit dieser Verbindung in den Indolkörper berücksichtigt, dürfte damit die Identität unserer Verbindung mit diesem Phenylhydrazon gesichert sein. Sie fällt schon im Roh-

⁶⁾ JAPP u. KLINGEMANN, Chem. Ber. **20**, 2941.

⁷⁾ FAVREL, C. R. Akad. Sci. Paris, **132**, 1337.

zustande fast chemisch einheitlich als hellgelbes Kristallpulver in 80% Ausbeute an. Bei dem Umsatz mit Benzyloxybenzoldiazoniumchlorid wird zunächst ein braungelbes Öl erhalten, das nach Entfernung niedrigsiedender Bestandteile kristallin erstarrt. Nach Umkristallisation erhielten wir daraus eine Verbindung, deren Analysenzahlen zeigten, daß in ihm das p-Benzyloxyphenylhydrazon des Brenztraubensäureäthylesters vorlag. Es dürfte den Hauptbestandteil des nicht ganz einheitlichen Rohproduktes bilden. Nach diesen Tatsachen kann die oben ausgesprochene Vermutung als bewiesen angesehen werden, und die drei verwandten Estergruppen der Monoalkylacetessigester, Monoalkylmalonester und Monoalkyloxalessigester zeigen demnach gegenüber Diazoniumsalzen ein analoges Verhalten.

Dennoch sind bemerkenswerte Unterschiede zu beobachten:

Methyloxalessigester gibt mit Benzoldiazoniumchlorid das Phenylhydrazon in bedeutend besserer Ausbeute, als Methylacetessigester. Im letzteren Falle entstehen neben diesem noch größere Mengen an tiefrotfarbenen Verbindungen. Bei der Kondensation mit p-Benzyloxybenzoldiazoniumchlorid konnte nur bei der Anwendung von Methyloxalessigester das oben beschriebene definierte Phenylhydrazon gewonnen werden. Aus dem von BOEHME und ASH und WRAGG erhaltenen roten Öl ließ sich dagegen bisher nicht eine definierte Verbindung isolieren, und es kann daher noch nicht als bewiesen angesehen werden, daß in dem roten Öl p-Benzyloxyphenylhydrazon des Brenztraubensäureesters wirklich in nennenswerten Mengen enthalten ist. Diese auffallenden Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Bildung isolierbarer Phenylhydrazone, sollten es notwendig machen, die älteren Literaturangaben einer kritischen Nachprüfung zu unterwerfen. Vielleicht muß man annehmen, daß neben der Phenylhydrazonbildung doch auch die Bildung der echten Kupplungsprodukte der Benzolazoalkylacetessigester, Benzolazoalkylmalonester und der Benzolazoalkyloxalessigester in mehr oder weniger großem Ausmaße einhergeht. Auch solche Benzolazoverbindungen könnten bei der Säurebehandlung in Indolkörper übergehen, und so ließe sich die recht gute Ausbeute an Indolkörper bei der Reaktion von BOEHME erklären.

Experimenteller Teil

1. p-Benzyloxy-phenylhydrazon des Brenztraubensäureäthylesters

Zunächst wurde eine Diazoniumsalzlösung nach der von WERNER R. BOEHME⁴⁾ sowie ASH und WRAGG⁵⁾ gegebenen Vorschrift hergestellt, es wurde von 16,5 g p-Benzyloxyanilinhydrochlorid ausgegangen. Diese Lösung wurde zu 16 g Methyloxalessigsäurediäthylester, 50 g Natriumacetat, 50 g Eis und 100 ml Äthanol gegeben. Es scheidet sich sofort ein gelbbraunes Öl ab, das nach einiger Zeit kristallisiert. Die Reaktionstemperatur wurde

zwischen 0–5 °C gehalten. Nach zwei Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsprodukt in Benzol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum wieder abdestilliert. So erhält man eine gelbbraune Kristallmasse.

Ausbeute an Rohprodukt: 18,8 g, Smp.: 87 °C.

Zur Analyse wurde die Substanz abwechselnd mehrmals aus Methanol und Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle, die bei 97 °C schmelzen.

Analyse:

gefunden	C 69,25%; H 6,72%; N 9,02%
errechnet für das	
p-Benzoyloxy-phenylhydrazon	C 69,23%; H 6,41%; N 8,98%.

Mit äthanolischer Salzsäure konnte diese Substanz mit einer Ausbeute von 77% d. Th. zu 5-Benzoyloxy-indolyl-2-carbonsäureäthylester cyclisiert werden.

2. Phenylhydrazon des Brenztraubensäureäthylesters

Zu einer Mischung von 40 g Methyloxalessigester, 290 ml Äthanol, 164 g Natriumacetat und 140 g Eis wurde die Diazoniumsalzlösung von 25 g diazotiertem Anilin gegeben. Es wurde 3 Stunden unter Eiskühlung gerührt und das auskristallisierte Reaktionsprodukt abfiltriert. Aus Benzol wurden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 33,4 g (81% d. Th.), Smp.: 114–116 °C (Lit. 116 °C).

Außerdem konnte das Produkt mit äthanolischer Salzsäure zum Indol-2-carbonsäureäthylester (Smp.: 125–126 °C) umgesetzt werden.

3. 3-Methyl-indolyl-2-carbonsäure-äthylester

Die Diazoniumlösung von 26 g Anilinhydrochlorid wurde zu 164 g Natriumacetat, 230 ml Äthanol, 250 g Eis und 35 g Äthyloxalessigester hinzugegeben. Zwei Stunden wurde diese Reaktionsmischung bei –5 bis +5 °C gehalten. Es wurde mit Benzol extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. So erhält man ein rotbraunes Öl als Rückstand. Hierzu gibt man 50 ml Äthanol und leitet Chlorwasserstoff ein, bis die Kristallisation des cyclisierten Esters einsetzt. Man läßt den Ansatz dann bei Zimmertemperatur weitere 2 Stunden stehen und saugt darauf ab; es wird mit eiskaltem Äthanol und schließlich Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 26 g (65% d. Th.), Smp.: 132–133 °C.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. LANGENDORFF für das wohlwollende Interesse, mit dem er unsere Arbeit förderte. Gleichzeitig danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre großzügige Unterstützung.

Freiburg, Radiologisches Institut der Universität Freiburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. August 1960.