

Beitrag zur Chemie des 2-Phenyl-indols. II

Über acylierte 2-Phenyl-indole und ihre Reaktivität

VON GERHARD BUCHMANN UND DIETMAR ROSSNER

Mit 9 Abbildungen

Inhaltsübersicht

2-Phenyl-indol wird am C₃-Atom nach zwei verschiedenen Methoden acyliert. Es wird die Vermutung bestätigt, daß der Phenylkern am C₂-Atom durch seinen -I-Effekt die Elektronendichte am C₃-Atom verringert; elektrophile Substitutionen werden dort erschwert. Die Carbonylgruppen des 2-Phenyl-3-acetyl-indols und des 2-Phenyl-3-formyl-indols wurden zur OH-Gruppe reduziert. Substituierte 3-Vinyl-Derivate wurden dargestellt.

Die Bromierung von 2-Phenyl-3-acetyl-indol führte unter Kernbromierung zum 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol; die Stellung des Bromatoms wurde durch einen Konstitutionsbeweis festgelegt.

Nach WILLGERODT-KINDLER gelang am 2-Phenyl-3-acetyl-indol die Darstellung von 2-Phenyl-indolyl-(3)-essigsäure.

Fragliche Strukturen, insbesondere in den Seitenketten der dargestellten Indolderivate, wurden durch Infrarotspektren aufgeklärt.

1. Einleitung

Das in der vorliegenden Arbeit abgewandelte 2-Phenyl-indol und die methoxy-substituierten 2-Phenyl-indole wurden nach einer von G. BUCHMANN und R. LINDOW¹⁾ modifizierten Methode der BISCHLER-Synthese dargestellt.

ω -Brom-acetophenon wird mit Anilin zum N-Phenacyl-anilin umgesetzt. Aus diesem wird durch Ringschluß 2-Phenyl-indol erhalten; die Cyclisierung wird durch geringe Mengen Bromwasserstoffsäure katalysiert.

2. Acylierung von 2-Phenyl-indol

Dem Elektronendichtediagramm des Indolringsystems (Abb. 1) entnimmt man, daß elektrophile Substitutionen bevorzugt in β -Stellung und auch in α -Stellung zum Stickstoffatom stattfinden können.

¹⁾ G. BUCHMANN u. R. LINDOW, Wiss. Zeitschr. d. TH Chemie Leuna-Merseburg, 5, 125 (1963).

In Übereinstimmung hiermit erhielten W. BORSCHÉ und H. GROTH²⁾ bei der Acylierung von Indol mit Säureanhydriden und Säurechloriden β -acylierte Indole.

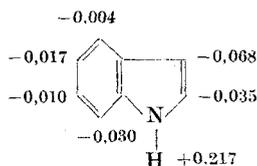
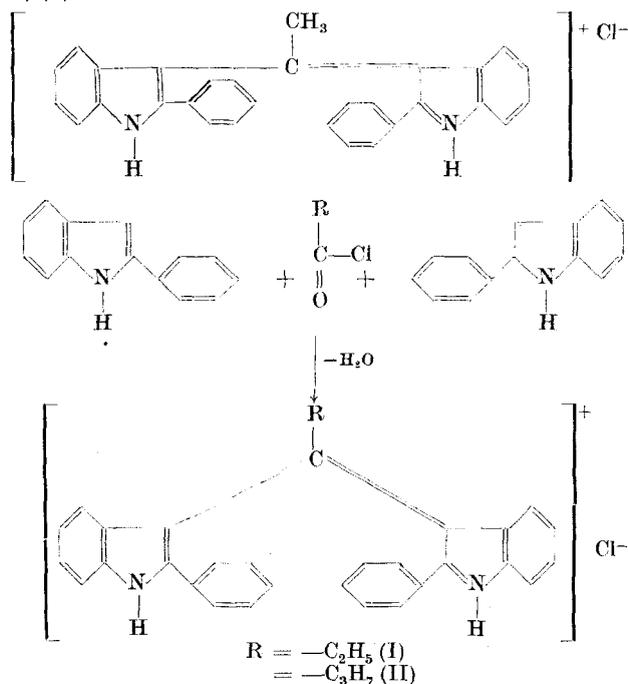


Abb. 1. Elektronendichtediagramm des Indols

Hieraus folgt, daß die Elektronendichte am C₃-Atom des Indols ausreicht, um an dieser Stelle durch Erhitzen mit Acylierungsmitteln ohne Einwirkung von LEWIS- oder Protonsäuren eine Substitution durch Acylgruppen zu erzielen.

Am 2-Phenyl-indol-Molekül erhielten die beiden Forscher mit Acetylchlorid ein Farbsalz der Rosindolgruppe, das as[2-Phenyl-indolyl-(3)-2'-phenyl-indolenyl-(3')]-äthan-hydrochlorid. Die Konstitution dieser Verbindung ist festgelegt³⁾⁴⁾⁵⁾.



²⁾ W. BORSCHÉ u. H. GROTH, Liebigs Ann. Chem. **549**, 238 (1926).

³⁾ A. K. KIANG u. F. G. MANN, J. chem. Soc. (London) **1953**, 594.

⁴⁾ W. KÖNIG, Z. angew. Chem. **38**, 473 (1925).

⁵⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2988 (1886).

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Reaktion mit homologen Säurechloriden überprüft; es wurde festgestellt, daß auch Propionylchlorid und Butyrylchlorid zu analogen Verbindungen (I, II) reagieren.

Über den Mechanismus dieser Reaktion ist noch nichts bekannt. Zur Deutung des Reaktionsmechanismus können zwei verschiedene Ansichten nebeneinander bestehen, die einmal auf dem $-I$ -Effekt der am C_2 -Atom befindlichen Phenylgruppe und auf der damit verbundenen Abschwächung der $C-H$ -Bindung am C_3 -Atom und zum anderen auf einer Enamin-Struktur des Indolmoleküls beruhen. Es ist erwiesen, daß der am C_2 -Atom befindliche Phenylrest die Elektronendichte am C_3 -Atom durch seinen negativen Induktionseffekt verringert. Elektrophile Reaktionen werden deshalb an dieser Stelle des Moleküls erschwert, oder sie verlaufen unter Bildung von Bis-Verbindungen (vgl. I, II); hiermit steht im Zusammenhang, daß A. K. KIANG und F. G. MANN³⁾ bei der Reaktion von 2-Phenyl-indol mit Aclycyaniden ähnliche Farbsalze erhielten.

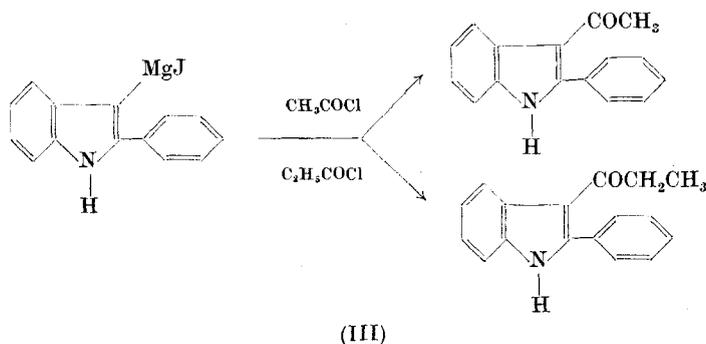
Im Gegensatz zur erhöhten Reaktivität am C_3 -Atom der 2-Alkyl- und 2-Aralkyl-benzofurane⁶⁾ gelingt unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen am C_3 -Atom des Phenyl-indol-Moleküls eine Acylierung nicht, es entstehen die Farbsalze. Auch mit Acetanhydrid entsteht kein Acetyl-derivat.

Für die Acylierung von 2-Phenyl-indol kamen noch zwei Methoden in Betracht:

- α) die Zersetzung einer GRIGNARD-Verbindung des 2-Phenyl-indols,
- β) die VILSMAYER-Synthese mit Dimethylacetamid.

Die Acylierung gelang mittels einer GRIGNARD-Reaktion, wie sie von B. ODDO und L. SESSA⁷⁾ am Indol durchgeführt wurde.

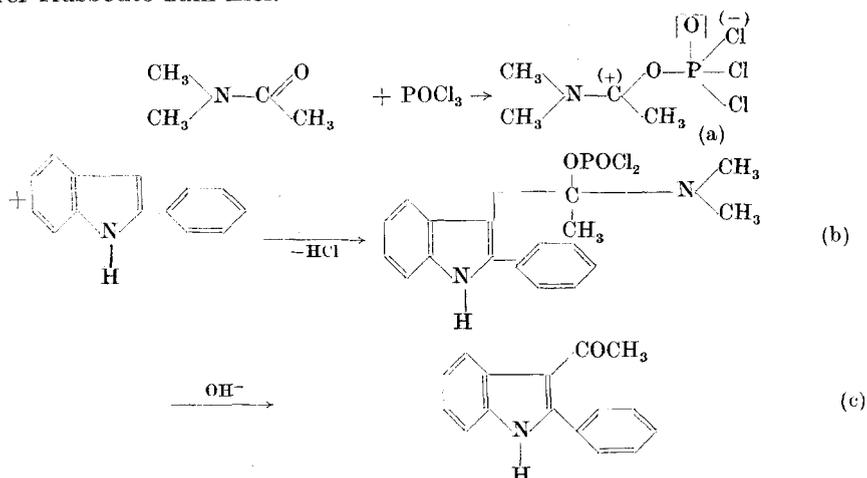
2-Phenyl-indolyl-(3)-magnesiumjodid reagiert in exothermer Reaktion mit Säurechloriden zu 2-Phenyl-3-acyl-indolen. Auf diese Weise wurden 2-Phenyl-3-acetyl-indol und 2-Phenyl-3-propionyl-indol (III) dargestellt.



⁶⁾ H. BISAGNI, N. P. BUU HOI u. R. HOYER, J. chem. Soc. (London) 1955, 3688.

⁷⁾ B. ODDO u. L. SESSA, Gazz. chim. Ital. 41, I, 234 (1911).

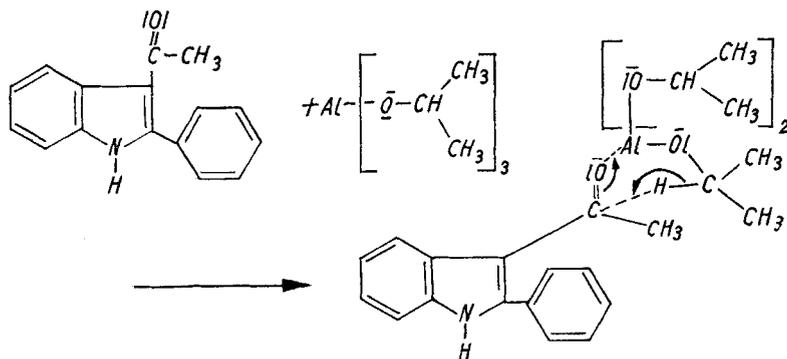
Die Acylierung nach VILSMAYER mit Dimethylacetamid führte mit besserer Ausbeute zum Ziel.



Es wird bei dieser Reaktion vermutet, daß das Proton am C₃-Atom des 2-Phenyl-indols zunächst eine elektrophile Reaktion am negativierten Sauerstoffatom des Zwitterions (a) eingeht. Daraufhin erfolgt unter gleichzeitiger Dehydrohalogenierung eine elektrophile Reaktion mit dem nach Abspaltung des Protons entstandenen Carbanion zu der Zwischenverbindung des 2-Phenyl-indols (b); diese wird schließlich zum Acetylderivat (c) hydrolysiert.

Aldehyde und Ketone werden mit Magnesium- oder Aluminiumalkoholaten nach MEERWEIN-PONNDORF zu Alkoholen reduziert. Allgemein wird hierzu Aluminiumisopropylat verwendet, das als LEWIS-Säure die Aktivität der Carbonylgruppe erhöht. Die Reduktion von 2-Phenyl-3-acetyl-indol gelang vermutlich aus sterischen Gründen nicht, wie es folgende Formulierung erklärt.

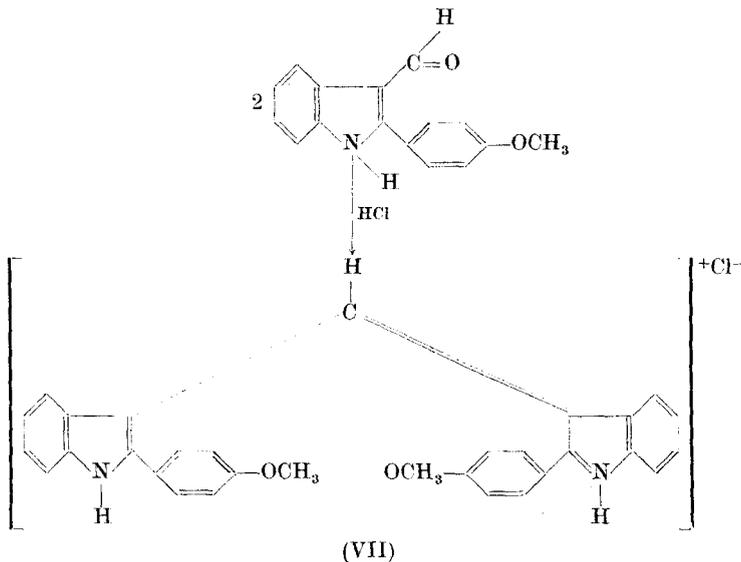
Das sekundär gebundene Wasserstoffatom des Aluminiumisopropylats wird mit seinen Bindungselektronen als Hydrid-Ion zum Carbonylkohlenstoff der Carbonylkomponente übertragen.



Bei der Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure auf 2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol (V) entstehen grüne Kristalle, die sich in Alkohol unter intensiver Rotfärbung lösen; im alkalischen Medium wird die Lösung wieder entfärbt. Die Verbindung hat salzartigen Charakter und erwies sich als 2-Phenyl-4'-methoxy-indolyl-(3)-2-phenyl-4'-methoxy-indolenyl-(3)-methanhydrochlorid (VII).

Ähnliche Verbindungen erhielten H. FISCHER und W. ZERWECK⁹⁾ aus Pyrrolaldehyden und Mineralsäuren. Nach A. TREIBS und Mitarb.¹⁰⁾ tritt zunächst eine hydrolytische Abspaltung der Formylgruppe ein, und das gebildete Pyrrol kondensiert mit noch vorhandenem Aldehyd und der Mineralsäure zu Salzen des Dipyrrylmethans.

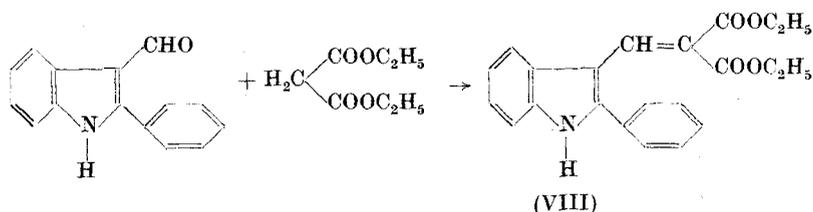
Aus 2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol und Salzsäure entsteht eine analoge Verbindung; es ist anzunehmen, daß weitere substituierte Indolaldehyde in ähnlicher Weise zu Farbsalzen reagieren.



2-Phenyl-3-formyl-indol wurde mit Malonsäurediäthylester zu 2-Phenyl-3(β -dicarbäthoxy-vinyl)-indol kondensiert (VIII); es liegt somit ein Derivat des 2-Phenyl-3-vinyl-indols vor.

⁹⁾ H. FISCHER u. W. ZERWECK, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1942 (1922).

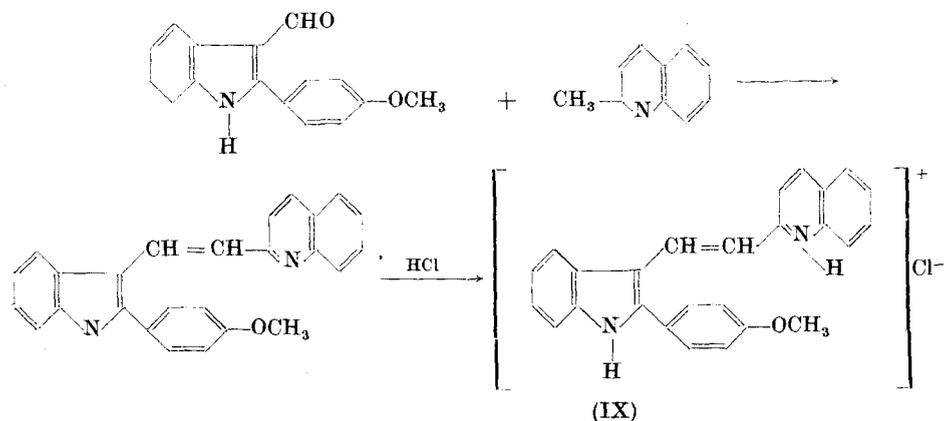
¹⁰⁾ A. TREIBS, E. HERRMANN, E. MEISSNER u. A. KUHN, Liebigs Ann. Chem. **602**, 153 (1957).



Es wurde nun versucht, diesen Diester (VIII) mit Harnstoff bzw. mit Thioharnstoff zu der entsprechenden Barbitursäure bzw. Thiobarbitursäure zu kondensieren, um auf diese Weise Verbindungen mit pharmakologischer Wirksamkeit zu erhalten. Mit Natriumäthylat unter Normaldruck (100°) (vgl. DRP 147280¹¹) und auch im Autoklaven in alkoholischer Natriumäthylatlösung (vgl. DRP 146496¹²) wurde keine Umsetzung erzielt. Dieses Reaktionsverhalten berechtigt zu der Annahme, daß der Phenylrest am C₂-Atom den Eintritt eines größeren Substituenten, wie es die Barbitursäure darstellt, räumlich verhindert.

Ein tertiäres Stickstoffatom im Pyridin- bzw. Chinolinring ist vergleichbar mit einer Carbonylgruppe und aktiviert wie diese benachbarte Methylene- oder Methylgruppen.

2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol konnte deshalb mit Chinaldin zu 2-Phenyl-4'-methoxy-3[β(α'-chinolyl)-vinyl]-indol (IX), das sich als Hydrochlorid isolieren ließ, umgesetzt werden.



Wie aus den Bandenlagen des IR-Spektrums dieser Verbindung ersichtlich ist (vgl. Abb. 9), liegt hier eine *trans*-Konfiguration vor.

Der Phenylrest am C₂-Atom und die *p*-ständige Methoxygruppe stören den Verlauf der Reaktion kaum. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Ver-

¹¹) DRP 147280, Frdl. 7, 655.

¹²) DRP 146496, Frdl. 7, 651.

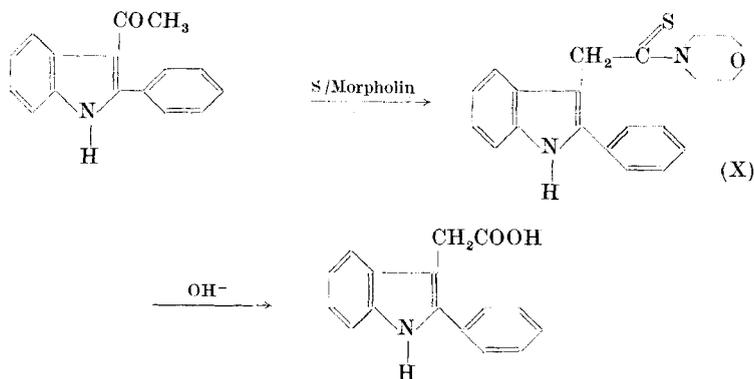
suche zur Darstellung von Barbitursäurederivaten überein, denn bei dieser Verbindung (IX) gehört das mit x) bezeichnete Kohlenstoffatom dem heterocyclischen Ring nicht an, während dies bei einer 2-Phenyl-indol-substituierten Barbitursäure der Fall wäre. Der Zwischenraum zwischen den beiden Ringsystemen vom C₃-Atom zum β'-C-Atom der Seitenkette mit seiner Verzweigung ist so gering, daß eine Kondensation zu Barbitursäurederivaten sterisch nicht mehr möglich ist.

Kondensationsreaktionen an der Carbonylgruppe dieser Aldehyde mit aktiven Methyl- und Methylengruppen sowie der Reaktionsverlauf nach MEERWEIN-PONNDORF begründen ebenso wie die Reduktion des 2-Phenyl-3-acetyl-indols zu 2-Phenyl-3(α-hydroxy-äthyl)-indol, daß keine vinyloge Säureamidstruktur im 3-Acyl-derivat der 2-Phenyl-indole vorliegt.

3. Darstellung von 2-Phenyl-indolyl-(3)-essigsäure nach WILLGERODT-KINDLER

Zur Darstellung von Carbonsäurederivaten aus Acylverbindungen eignet sich die modifizierte WILLGERODT-Methode von A. KINDLER¹³⁾, bei der neben Schwefel dem Keton ein sekundäres Amin, meist Morpholin, zugesetzt wird; diese Reaktion verläuft unter Normaldruck.

2-Phenyl-3-acetyl-indol reagiert mit Schwefel und Morpholin bei Normaldruck zum 2-Phenyl-indolyl-(3)-thioacetmorpholid (X).

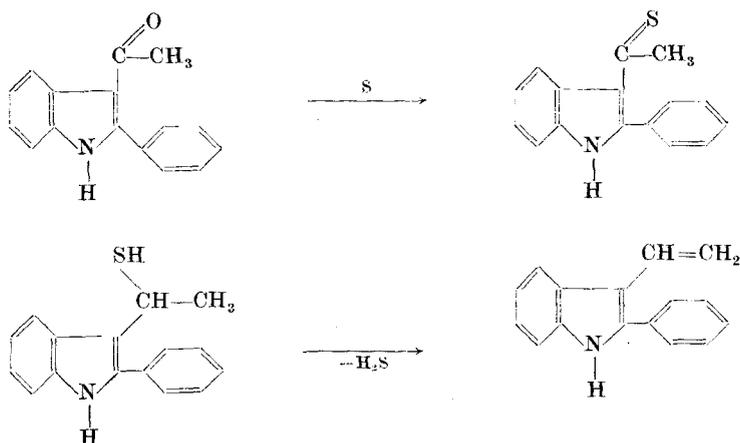


(X) läßt sich durch Erhitzen mit wäßriger Natronlauge zu der 2-Phenyl-indolyl-(3)-essigsäure (XI) hydrolytisch spalten. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht vollends geklärt, jedoch bestehen zur Zeit folgende Vorstellungen (vgl. H. HENECKA u. P. KURTZ¹⁴⁾).

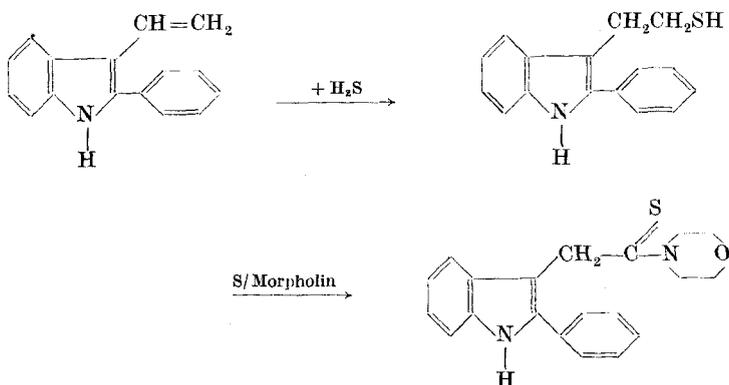
¹³⁾ K. KINDLER, Liebigs Ann. Chem. **431**, 193, 222 (1923).

¹⁴⁾ H. HENECKA u. P. KURTZ, Houben-Weyl **8**, 665.

Zunächst bildet sich ein Thioke-ton, das mit Schwefelwasserstoff zum entsprechenden Mercaptan reduziert wird. Das Mercaptan geht unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff in ein Olefin über:

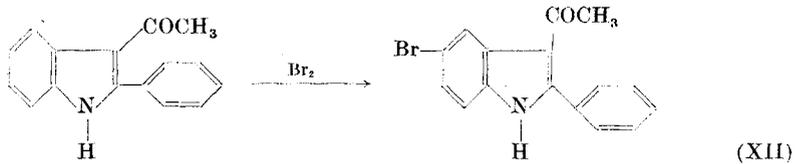


Durch erneute Anlagerung von Schwefelwasserstoff entsteht ein primäres Mercaptan, das vom Schwefel in Gegenwart nucleophiler Verbindungen (Morpholin) glatt zum Thioamid oxydiert wird:



4. Bromierung von 2-Phenyl-3-acetyl-indol und Konstitutionsbeweis zum erhaltenen Bromderivat

Die Bromierung von 2-Phenyl-3-acetyl-indol in Eisessig bei mittleren Temperaturen läßt nicht das β -Bromketon, sondern unter Kernbromierung das 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol (XII) entstehen; diese Verbindung spaltet beim Erhitzen mit Kalilauge kein Halogen ab.

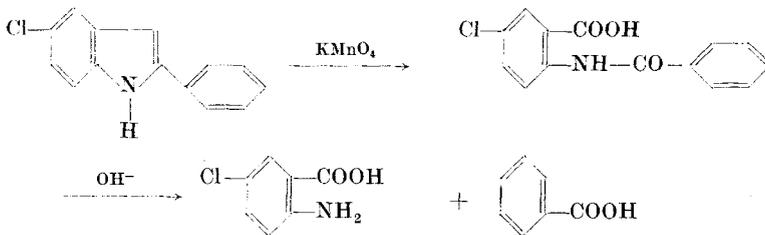


Für den Konstitutionsbeweis des Bromderivates wurde eine Methode herangezogen, die A. PICTET und L. DUPARC¹⁵⁾ am 2-Phenyl-indol und P. WEYGAND und B. RICHTER¹⁶⁾ an halogensubstituierten 2-Phenyl-indolen angewandt haben.

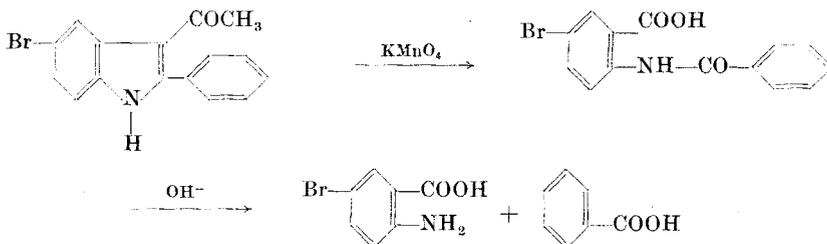
Zur Überprüfung dieser Methode wurde zunächst durch eine BISCHLER-Synthese 5-Chlor-2-phenyl-indol (XIII) dargestellt.



Dieses Chlorderivat konnte nach der oben angeführten Methode¹⁵⁾¹⁶⁾ durch Oxydation mit Kaliumpermanganat und durch anschließende Hydrolyse der N-Benzoyl-5-chlor-2-amino-benzoesäure zur bekannten 5-Chlor-2-amino-benzoesäure umgewandelt werden.



Bei der Oxydation der unbekanntes Bromverbindung (XII) und nach anschließender Hydrolyse der halogensubstituierten N-Benzoyl-anthranilsäure wurde eine Säure erhalten, die mit der 5-Brom-2-amino-benzoesäure übereinstimmte.



¹⁵⁾ A. PICTET u. L. DUPARC, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 3415 (1887).

¹⁶⁾ F. WEYGAND u. E. RICHTER, Chem. Ber. **88**, I, 499 (1955).

Bei der Bromierung des 2-Phenyl-3-acetyl-indols war also 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol (XII) entstanden. Es ist anzunehmen, daß eine sterische Hinderung durch den Phenylrest die Seitenkettenbromierung nicht zuläßt.

5. Infrarotspektren von Derivaten des 2-Phenyl-indols und Auswertung der Spektren für Strukturbeweise

Von einigen dargestellten Verbindungen wurden IR-Spektren aufgenommen und charakteristische funktionelle Gruppen in ihren Bandenlagen überprüft, sowie Feinstrukturen in Zweifelsfällen festgelegt. Pyrrol (Abb. 2), Indol (Abb. 3) und 2-Phenyl-indol (Abb. 4) lassen NH-Valenzschwingungsbanden bei 3430 cm^{-1} , 3410 cm^{-1} bzw. 3443 cm^{-1} erkennen.



Abb. 2. Pyrrol

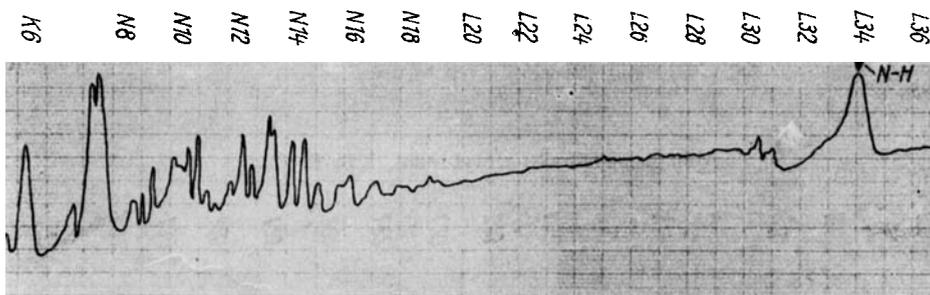


Abb. 3. Indol, KBr-Preßling

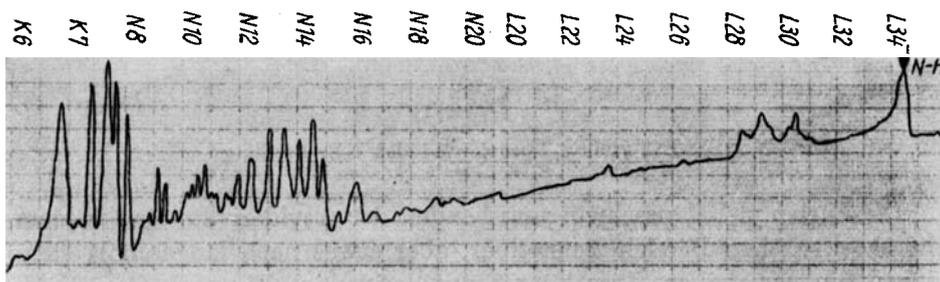


Abb. 4. 2-Phenyl-indol, KBr-Preßling

Demgegenüber sind beim 2-Phenyl-3-formyl-indol (Abb. 5), 2-Phenyl-3-acetyl-indol (Abb. 6) und 2-Phenyl-3-propionyl-indol (Abb. 7) die NH-Bereiche nach größeren Wellenlängen verschoben; sie liegen im Bereich von 3040 cm^{-1} bis 3200 cm^{-1} ; die Moleküle dieser Substanzen sind somit durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Imino- und den Carbonylgruppen verknüpft.

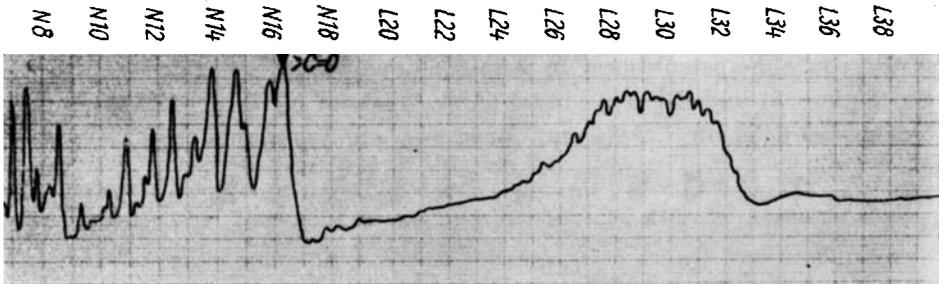


Abb. 5. 2-Phenyl-3-formyl-indol, KBr-Preßling



Abb. 6. 2-Phenyl-3-acetyl-indol, KBr-Preßling

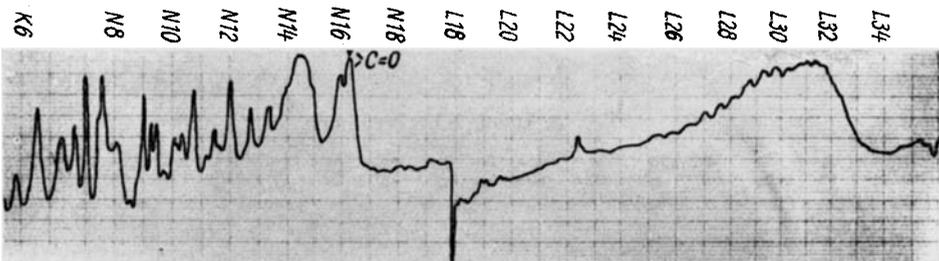
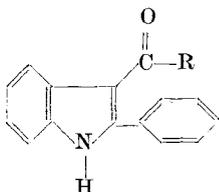


Abb. 7. 2-Phenyl-3-propionyl-indol, KBr-Preßling

Die Carbonyl-Valenzschwingungsbanden der Acylderivate sind in dem charakteristischen Bereich feststellbar, aber etwas nach längeren Wellenlängen hin verschoben. Dies könnte auf amidartige Eigenschaften dieser Verbindungen auf der Grundlage des Vinylogie-Prinzips hinweisen, jedoch

ist zu beachten, daß die experimentellen Ergebnisse diesem Befund nicht entsprechen.

Durch verschiedenartige Alkylsubstituenten am Carbonylkohlenstoff wird die Lage der Bande kaum beeinflußt, wie es die Spektren von den 3-Formyl-, 3-Acetyl- und 3-Propionyl-derivaten des 2-Phenyl-indols (Abb. 5 bis 7) zeigen.



R	Wellenzahl cm^{-1}
-H	1633
-CH ₃	1620
-C ₂ H ₅	1628

Bei der Reduktion des 2-Phenyl-3-acetyl-indols mit Lithiumaluminiumhydrid entstand 2-Phenyl-3(α -hydroxy-äthyl)-indol. Da die Analysenwerte dieses sekundären Alkohols von denen des Ausgangsstoffes im Wasserstoffwert wenig unterschiedlich sind, wurde versucht, die OH-Bande im Spektrum aufzufinden. Diese OH-Valenzschwingungsbande wurde bei 3398 cm^{-1} festgestellt (Abb. 8) und damit die Struktur des bei der Reduktion erhaltenen Alkohols bestätigt.



Abb. 8. 2-Phenyl-3(α -hydroxy-äthyl)-indol, KBr-Preßling

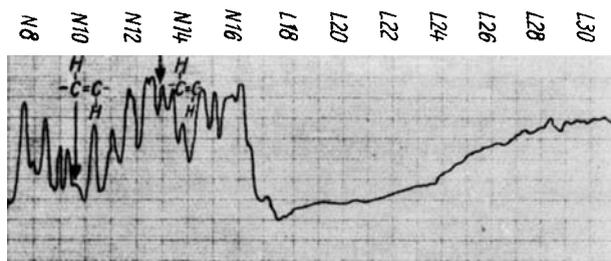


Abb. 9. 2-Phenyl-4'-methoxy-3-[β -(α' -chinoly)-vinyl]-indol, KBr-Preßling

Die Auswertung des IR-Spektrums des 2-Phenyl-4'-methoxy-3[β (α' -chinolyl)-vinyl]-indols (Abb. 9) zeigte als Ergebnis, daß die beiden Wasserstoffatome an der C=C-Doppelbindung in trans-Stellung angeordnet sind. Im Spektrum tritt eine Bande bei 965 cm^{-1} und eine andere bei 1295 cm^{-1} auf. Diese Banden sind für trans-isomere Verbindungen charakteristisch.

6. Experimentelle Ergebnisse

6.1. as 2-Phenyl-indolyl-(3)-2'-phenyl-indolenyl-(3')-propan-hydrochlorid (I)

3,9 g (0,02 Mole) 2-Phenyl-indol wurden mit 4 ml (0,04 Mole) Propionylchlorid 4 Stunden zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Eis gestellt und der blaue Niederschlag am anderen Tag abgesaugt (Rohausbeute 3,87 g); der Rückstand wurde zweimal aus chlorwasserstoffhaltigem Äthanol (96%) umkristallisiert. Violette Kristalle, Fp. 125° .

Ausbeute: 3,65 g $\hat{=}$ 78,5% d. Th.

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ (461,03) ber.: N 6,08%; gef.: N 5,68%.

Löslich in heißem Äthanol und heißem Chloroform; unlöslich in Äther.

6.2. as 2-Phenyl-indolyl-(3)-2-phenyl-indolenyl-(3')-butan-hydrochlorid (II)

3,9 g (0,02 Mole) 2-Phenyl-indol wurden 4 Stunden mit 4,5 ml (0,04 Mole) n-Buttersäurechlorid zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, wobei sich ein dunkles Öl abschied. Dieses wurde mit chlorwasserstoffgesättigtem Äthanol (96%) aufgenommen, die Lösung langsam eingeengt, das Kristallisat abgesaugt und aus chlorwasserstoffhaltigem Äthanol umkristallisiert. Violette Kristalle, Fp. $103\text{--}105^\circ$. Ausbeute: 3,32 g $\hat{=}$ 69,9% d. Th.

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$ (475,06) ber.: N 5,9%; gef.: N 5,60%.

Löslichkeit wie 6.1.

6.3. 2-Phenyl-3-acetyl-indol durch GRIGNARD-Synthese (III)

0,7 g Magnesium in 20 ml Äther wurden langsam mit 3,6 g (0,02 Mole) Methyljodid versetzt; nach Beendigung der Reaktion wurde eine Lösung von 2,9 g (0,015 Mole) 2-Phenyl-indol in 80 ml Äther innerhalb von 5 Minuten zugetropft und noch eine Stunde gerührt. Anschließend wurde das entstandene 2-Phenyl-indolyl-(3)-magnesiumjodid unter Kühlung durch vorsichtige Zugabe von 2 ml Acetylchlorid zersetzt. Das überschüssige Säurechlorid wurde durch Schütteln mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und der Rückstand der Ätherextraktion dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln. Fp. $222/3^\circ$. Ausbeute: 1,2 g $\hat{=}$ 34,0% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ (235,29) ber.: C 81,68%; H 5,57%; N 5,95%;
gef.: C 81,37%; H 5,54%; N 6,22%.

Löslich in Alkohol; schlecht löslich in Äther; unlöslich in Wasser.

6.4. 2-Phenyl-3-acetyl-indol durch VILSMAYER-Synthese

27,6 g (0,3 Mol) eisgekühltes Dimethylacetamid wurden unter Rühren und Eiskühlung mit 19 ml (0,2 Mole) Phosphoroxychlorid versetzt, unter Rühren 38,7 g (0,2 Mole) 2-Phenyl-

indol zugegeben, das Reaktionsgemisch 4 Stunden auf 40° erhitzt und die Reaktionslösung auf Eis gegossen. Bei der Einwirkung von 100 g Ätznatron in 150 ml Wasser und Erhitzen auf 95° wurde die erhaltene Zwischenverbindung zu 2-Phenyl-3-acetyl-indol zersetzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Rohprodukt (Rohausbeute 39,8 g) aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Fp. 222/23°. Ausbeute: 35,6 g $\hat{=}$ 75,6% d. Th.

6.5. 2-Phenyl-3-propionyl-indol (III)

0,7 g Magnesium in 20 ml Äther wurden langsam mit 3,6 g (0,02 Mole) Methyljodid versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde eine Lösung von 2,9 g (0,015 Mole) 2-Phenyl-indol in 80 ml Äther innerhalb 5 Minuten zugetropft und anschließend noch eine Stunde gerührt; das entstandene 2-Phenyl-indolyl-(3)-magnesiumjodid wurde unter Kühlung durch 3 ml Propionylchlorid zersetzt. Das überschüssige Säurechlorid wurde durch Schütteln mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und wie unter 6.3 aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Fp. (Äthanol) 189°. Ausbeute 1,2 g $\hat{=}$ 32,1% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO$ (249,32) ber.: C 81,90%; H 6,06%; N 5,62%;
gef.: C 81,64%; H 6,15%; N 5,73%.

Löslichkeit wie 6.3.

6.6. 2-Phenyl-3(α -hydroxy-äthyl)-indol (IV)

0,21 g (0,005 Mole + 10% Überschuß) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 10 ml absolutem Äther suspendiert, unter Rühren 4,7 g (0,02 Mole) 2-Phenyl-3-acetyl-indol, in 50 ml absolutem Äther gelöst, zugetropft, eine Stunde zum Sieden erhitzt und soviel Wasser zugegeben, bis die Wasserstoffentwicklung aufhörte. 10 ml einer 10proz. Schwefelsäure wurden hinzugefügt, um das ausgefallene Aluminiumhydroxyd zu lösen. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht zweimal mit Äther extrahiert, der sekundäre Alkohol, der Rückstand der ätherischen Lösung, wurde aus Äthanol mit wenig Wasser umkristallisiert. Lange farblose Nadeln, Fp. 71°. Ausbeute 3,87 g $\hat{=}$ 81,5% d. Th.

$C_{16}H_{15}NO$ (237,30) ber.: C 80,98%; H 6,37%; N 5,90%;
gef.: C 81,13%; H 5,98%; N 6,19%.

Leicht löslich in Alkohol, Äther und Eisessig; unlöslich in Wasser.

6.7. 2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol (V)

5 ml (0,055 Mole) Phosphoroxychlorid wurden bei 5° unter Rühren und unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 16 g (0,22 Mole) Dimethylformamid zugetropft und bei 20–30° 11,2 g (0,05 Mole) 2-Phenyl-4'-methoxy-indol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 Minuten auf 35° erwärmt, Eis zugesetzt, mit 20proz. Natronlauge versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 11,9 g Rohausbeute abgetrennt. Farblose Blättchen, Fp. (Äthanol) 213°. Ausbeute: 11,1 g $\hat{=}$ 88,4% d. Th.

$C_{16}H_{13}NO_2$ (251,29) ber.: C 76,48%; H 5,21%; N 5,57%;
gef.: C 76,41%; H 5,18%; N 5,67%.

Löslich in Alkohol und Anisol; wenig löslich in Äther; unlöslich in Wasser.

6.8. 2-Phenyl-4',5-dimethoxy-3-formyl-indol (VI)

1,8 ml (0,022 Mole) Phosphoroxychlorid wurden bei 5° unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit zu 6,4 g (0,088 Mole) Dimethylformamid zugetropft und bei 20 bis 30°
g*

5,06 g (0,02 Mole) 2-Phenyl-4',5-dimethoxy-indol zugegeben. Die 45 Minuten auf 35° erwärmte Reaktionslösung wurde mit Eis sowie mit 20proz. Natronlauge versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde als Rückstand eine Rohausbeute von 5,37 g erhalten. Farblose Blättchen, Fp. (Äthanol) 247°. Ausbeute: 5,12 g $\hat{=}$ 90,9% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO_2$ (281,32) ber.: C 72,58%; N 4,98%; H 5,37%;
gef.: C 72,62%; N 4,96%; H 5,41%.

Löslichkeit wie 6.7.

6.9. [2-Phenyl-4'-methoxy-indolyl-(3)-2-phenyl-4'-methoxy-indolenyl-(3)]-methan-hydrochlorid (VII)

1,26 g (0,005 Mole) 2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol wurden mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt, bis zur Trockne eingedampft, der braune Rückstand 15 Minuten auf 150° erhitzt und in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthanol aufgenommen. Die rot gefärbte alkoholische Lösung wurde bis auf 60 ml abdestilliert und das Kristallisat mit wenig eisgekühltem Äthanol und Äther gewaschen. Grüne Kristalle, Fp. 267/70°. Ausbeute: 0,97 g $\hat{=}$ 78,9% d. Th.

$C_{31}H_{25}ClN_2O_2$ (493,03) ber.: C 75,52%; H 5,11%; N 5,68%;
gef.: C 75,22%; H 5,27%; N 5,54%.

Löslich in Alkohol; unlöslich in Äther.

6.10. 2-Phenyl-3(β -dicarbäthoxy-vinyl)-indol (VIII)

11,06 g (0,05 Mole) 2-Phenyl-3-formyl-indol wurden mit 9,6 g (0,06 Mole) Malonsäure-diäthylester, 40 ml Toluol, 2,5 ml Piperidin und 2 ml Eisessig 5 Stunden unter Verwendung eines Wasserabscheiders zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Schwefelkohlenstoff mit Petroläther umgefällt. Das Kristallisat wurde aus Äthanol mit Wasser gefällt und mit wenig kaltem Äthanol nachgewaschen. Gelbe Kristalle, Fp. 154°. Ausbeute: 14,4 g $\hat{=}$ 79,2% d. Th.

$C_{22}H_{21}NO_4$ (363,42) ber.: C 72,71%; H 5,82%; N 3,85%;
gef.: C 73,00%; H 5,88%; N 4,09%.

Löslich in Alkohol, Schwefelkohlenstoff und Äther; unlöslich in Benzin, Petroläther und Wasser.

6.11. 2-Phenyl-4'-methoxy-3[β (α' -chinolyl)-vinyl]-indol-hydrochlorid (IX)

2,51 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-4'-methoxy-3-formyl-indol und 1,43 g (0,01 Mol) Chinaldin wurden in 30 ml Acetanhydrid 12 Stunden zum Sieden erhitzt und das Acetanhydrid im Vakuum abdestilliert. Es blieb ein schwarzes Öl zurück, das auf 2n-Natronlauge gegeben und zum Sieden erhitzt wurde. Beim Erkalten schied sich ein zähes Produkt ab, das in Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt wurde. Es wurde aus wäßrigem, chlorwasserstoffgesättigtem Äthanol umkristallisiert. Rotbraunes Pulver, Fp. 167°. Ausbeute: 3,17 g $\hat{=}$ 76,8% d. Th.

$C_{26}H_{21}ClN_2O$ (412,95) ber.: C 75,62%; H 5,13%; N 6,78%;
gef.: C 75,41%; H 5,31%; N 6,32%.

Löslich in Alkohol, unlöslich in Äther.

6.12. 2-Phenyl-indolyl-(3)-thioacetmorpholid (X)

In einem Rundkolben wurden 4,7 g (0,02 Mole) 2-Phenyl-3-acetyl-indol mit 0,96 g (0,03 Mole) Schwefel und 2,6 g (0,03 Mole) Morpholin 14 Stunden auf 160° unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wurde mit 6 ml Methanol versetzt, abgekühlt, bei beginnender Kristallisation 10 ml Äther zugesetzt und über Nacht gekühlt. Das kristalline Rohprodukt (Rohausbeute an Thioacetmorpholid 2,65 g) wurde aus einem Methanol-Äther-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Fp. 163°. Ausbeute: 2,13 g \cong 31,6% d. Th.

$C_{20}H_{20}N_2OS$ (336,46) ber.: C 71,40%; H 5,99%; N 8,33%;
gef.: C 71,48%; H 6,00%; N 8,61%.

Wenig löslich in Alkohol und Äther; unlöslich in Wasser.

6.13. 2-Phenyl-indolyl-(3)-essigsäure (XI)

In einem Rundkolben wurden 9,4 g (0,04 Mole) 2-Phenyl-3-acetyl-indol mit 1,9 g (0,06 Mole) Schwefel und 5,2 g (0,06 Mole) Morpholin 14 Stunden auf 160° unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung wurde das erhaltene Reaktionsprodukt verseift, ohne erst das 2-Phenyl-indolyl-(3)-thioacetmorpholid zu isolieren. Zu der Reaktionslösung wurden zu diesem Zweck 80 ml einer 10proz. Natronlauge hinzugefügt und 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt; es wurde von alkaliunlöslichen Stoffen abfiltriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Die Säure fiel als käsiger Niederschlag aus; die Lösung wurde bis zur vollständigen Fällung auf Eis gestellt und die gefällte Säure abgesaugt (Rohausbeute 3,5 g). Die Säure wurde über dem Natriumsalz durch Fällung mit konz. Salzsäure gereinigt. Graues Pulver, Fp. 176/78°. Ausbeute: 2,8 g \cong 27,8% d. Th.

$C_{16}H_{12}NO_2$ (251,29) ber.: N 5,57%; gef.: N 5,65%.

Leicht löslich in Alkohol; wenig löslich in heißem Wasser; unlöslich in Benzin.

6.14. 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol (XII)

a) Bromierung in Eisessig. 2,35 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-3-acetyl-indol wurden in 50 ml Eisessig suspendiert, die Mischung auf 35° erwärmt, bei dieser Temperatur 1,6 g (0,01 Mol) Brom unter Rühren zugetropft und 2 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach dem Erkalten wurde das Kristallisat abgesaugt, das Filtrat mit Wasser verdünnt und das zweite Kristallisat abgetrennt. Beide Kristallfraktionen (Rohausbeute 2,68 g) wurden aus Chloroform umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 246°. Ausbeute: 2,15 g \cong 68,5% d. Th.

$C_{16}H_{12}BrNO$ (314,20) ber.: C 61,16%; H 3,85%; N 4,46%;
gef.: C 61,17%; H 3,88%; N 4,31%.

Löslich in Chloroform, Äthanol und Äther; unlöslich in Wasser.

b) Bromierung in Wasser. 2,35 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-3-acetyl-indol wurden in 50 ml Wasser suspendiert, die Mischung auf 85° erwärmt und unter Rühren 1,6 g (0,01 Mol) Brom zugetropft: nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde das Kristallisat (Rohausbeute 2,92 g) aus Chloroform umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 245/46°. Ausbeute 2,32 g \cong 73,9% d. Th.

c) Bromierung in Äther mit katalytischen Mengen Zinkchlorid. Zu 2,35 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-3-acetyl-indol und einer Spatelspitze Zinkchlorid, in 60 ml absolutem Äther gelöst, wurden bei Siedetemperatur unter Rühren 1,6 g (0,01 Mol) Brom zugetropft.

Das Reaktionsgemisch wurde bei derselben Temperatur noch 2 Stunden gerührt; nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit 20 ml 5proz. Schwefelsäure extrahiert und der Rückstand der ätherischen Lösung (Rohausbeute 2,53 g) aus Chloroform umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 246°. Ausbeute: 2,0 g \cong 63,7% d. Th.

6.15. 5-Chlor-2-phenyl-indol (XIII)

25,5 g (0,2 Mole) p-Chloranilin wurden in einem schräggestellten Kolben geschmolzen, mit 1 ml 45proz. Bromwasserstoffsäure versetzt, 49,2 g (0,2 Mole) Phenacyl-p-chloranilid hinzugefügt und die Mischung 3 Stunden auf 200° erhitzt. Die aus der Reaktionslösung gewonnene klebrige, grün-schwarze Kristallmasse wurde in Äther gelöst und diese Lösung mit 4 n-Salzsäure extrahiert. Nach Abdestillation des Äthers blieb ein schwarzes, in Petroläther unlösliches Produkt zurück, das aus Chloroform umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle, Fp. 196/97°. Ausbeute: 3,8 g \cong 8,4% d. Th.

$C_{14}H_{10}ClN$ (227,72) ber.: C 73,84%; H 4,43%; N 6,15%;
gef.: C 74,05%; H 4,39%; N 6,41%.

Löslich in Chloroform, Alkohol und Äther; unlöslich in Wasser.

6.16. Oxydativer Abbau von 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol zu 5-Brom-2-amino-benzoesäure

500 mg 5-Brom-2-phenyl-3-acetyl-indol wurden bei 80° mit 100 ml 5proz. Natronlauge umgesetzt, innerhalb einer halben Stunde 100 ml der Lösung von 2,5 g Kaliumpermanganat in 200 ml Wasser zugetropft und 90 Minuten bei 80° nachgerührt. Zur Zersetzung des überschüssigen Permanganates wurden 10 ml Methanol zugegeben und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Hierbei fiel ein käsiger Niederschlag aus, der abfiltriert und aus wäßrigem Äthanol (2 Teile Alkohol, 1 Teil Wasser) umkristallisiert wurde. Bräunliche Nadeln. Ausbeute: 65 mg.

65 mg N-Benzoyl-5-brom-2-amino-benzoesäure wurden mit 6,5 ml 15proz. Natronlauge 2 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt, mit Salzsäure stark angesäuert und die Reaktionslösung auf Eis gestellt. Die kristallisierende Benzoesäure wurde abgesaugt und das Filtrat mit Natriumacetat versetzt. Das Rohprodukt wurde aus einem Äthanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Fp. (Äthanol/H₂O 1:1) 218–220°. Ausbeute: 15 mg.

Für die Aufnahmen der IR-Spektren sei an dieser Stelle Herrn Dr. habil. DOERFFEL, Analytisches Institut der TH für Chemie Leuna-Merseburg, gedankt.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. September 1963.