

Substituierte Indolyl-(3)-essigsäureäthylester und deren Folgeprodukte

Von H. BEITZ¹⁾, H.-H. STROH und H.-J. FIEBIG

Inhaltsübersicht

Unter den Bedingungen der FISCHER'Schen Indolsynthese entstehen aus Lävulinsäure-äthylester und entsprechenden Arylhydrazinen 5- und 7-Carboxy- bzw. Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester. Deren Reaktionen (Hydrolyse, Kondensation mit primären Aminen und Hydrazin) sowie die Umsetzung der Hydrazide mit Carbonylverbindungen, Phenylisocyanat, Phenylsenföf und Bromcyan werden beschrieben.

In den letzten Jahren wurden substituierte Indolyl-(3)-essigsäureäthylester bekannt, die auxinähnliche Eigenschaften^{2) 3)} besitzen bzw. antipyretische und entzündungshemmende Wirkung^{4) 5)} aufweisen. In diesem Zusammenhang war es von Interesse, die 5- bzw. 7-carboxy- und -äthoxycarbonyl-substituierten Indolylester herzustellen und deren Reaktionseigenschaften zu untersuchen.

Die für die Synthese der Indolderivate benötigten Lävulinsäure-äthylester-arylhydrazone ließen sich mit Ausnahme des o-Äthoxycarbonylphenylhydrazons (maximal 27%) in guter Ausbeute aus dem Ester und den Arylhydraziniumchloriden in acetatgepufferter, wäßriger Lösung gewinnen. Die Cyclisierung der Lävulinester-hydrazone erfolgte durch Erhitzen mit überschüssigem Zinkchlorid ohne Lösungsmittel auf 120–160°, wobei die substituierten 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester in 45–55proz. Ausbeute anfielen. Letzte erwiesen sich als stabil, während die Hydrazone nur unter Luftausschluß beständig waren.

Die substituierten Indolyl-(3)-essigsäureäthylester bildeten gut kristallisierende Pikrate und ließen sich durch 4stündiges Erhitzen mit 10proz.

¹⁾ Neue Anschrift: Biologische Zentralanstalt der Deutschen Akademie der Landwirtschaftswissenschaften Berlin, Kleinmachnow.

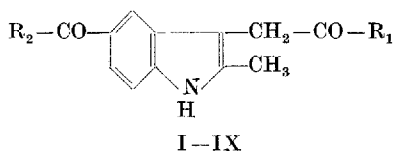
²⁾ F. J. STEVENS u. D. H. HIGGINBOTHAM, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2206 (1954).

³⁾ O. L. HOFFMANN, S. W. FOX u. M. W. BULLOCK, J. Biol. Chem. **196**, 437 (1957).

⁴⁾ TSUNG-YING SHEN, Belg. Pat. 615395; C. A. **59**, 8707 (1963).

⁵⁾ C. A. WINTER, Belg. Pat. 621313; C. A. **59**, 8707 (1963).

methanolischer Kalilauge zu den freien Dicarbonsäuren verseifen. Die Isolierung von Monoester-monocarbonsäuren bei kürzerer Hydrolyse der Äthoxycarbonyl-indolyl-(3)-essigester gelang nicht, jedoch konnte deren intermediäre Bildung papierchromatographisch nachgewiesen werden.



	R ₁	R ₂
I	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
IIa	NH—C ₄ H ₉	NH—C ₄ H ₉
IIb	NH—CH ₂ —C ₆ H ₅	NH—CH ₂ —C ₆ H ₅
III	NH—NH ₂	OC ₂ H ₅
IV	OC ₂ H ₅	NH—NH ₂
V	NH—NH ₂	NH—NH ₂
VI	NH—N=CH—C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅
VII	NH—N=CH—C ₆ H ₅	NH—N=CH—C ₆ H ₅
VIII	NH—N=C(CH ₃) ₂	OC ₂ H ₅
IX	NH—N=C(CH ₃) ₂	NH—N=C(CH ₃) ₂

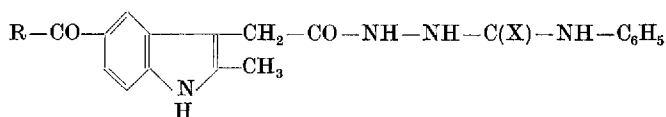
Der 5-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester (I) ließ sich mit *n*-Butylamin und Benzylamin nur zu den Diamiden IIa und IIb umsetzen; ein Monoamid konnte nicht erhalten werden. Dagegen entstanden bei der Reaktion von 5- und 7-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester mit Hydrazinhydrat in siedendem Methanol je nach den Reaktionsbedingungen Mono- oder Dihydrazide. Mit 50proz. Hydrazinhydrat bildete sich unabhängig von der Einwirkungsdauer das jeweilige Monohydrazid, mit 80proz. Hydrazinhydrat nach einer Stunde das Mono-, nach 8 Stunden das Dihydrazid. Einstündige Einwirkung von 80proz. Hydrazinhydrat auf 5-Carboxy-2-methyl-indolyl-(3)-essigester führte zum Hydraziniumsalz des 5-Carboxy-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazids.

Die Konstitution (III oder IV) des aus I erhältlichen Monohydrazids konnte durch Vergleich des IR-Spektrums (in KBr) mit denen ähnlich gebauter Verbindungen wahrscheinlich gemacht werden. Neben den für Indol-derivate charakteristischen Banden waren für die C—O-Valenzschwingung der Äthoxycarbonylgruppe, die in III am aromatischen Kern und in IV an einer Methylengruppe gebunden ist, unterschiedliche Absorptionsmaxima zu erwarten. Nach eigenen Untersuchungen⁶⁾ zeigen Indolyl-(2 und 3)-essigsäureäthylester Absorption im Gebiet 1185—1220 K, während nach Litera-

⁶⁾ Vgl. die Dissertation H. BEITZ, Pädagog. Hochschule Potsdam, 1965.

turangaben⁷⁾ Verbindungen mit aromatisch gebundener Estergruppe zwei Banden im Bereich 1100–1150 K und 1250–1300 K aufweisen. Demzufolge sprechen die im Spektrum der synthetisierten Verbindungen auftretenden Banden bei 1095 K und 1272 K für ein Monoester-monohydrazid der Konstitution III. Dieses wird durch zwei weitere Absorptionsmaxima bei 1636 K und 1520 K gestützt, die wahrscheinlich von der C=O-Valenzschwingung und NH-Deformationsschwingung der Amidgruppierung verursacht werden. Letztere stimmen in der Lage mit denen des 3,4,7-Tri-methyl-indolyl-(2)-essigsäurehydrazids⁸⁾ (1640 K, 1520 K) gut überein, während die entsprechenden Banden im Spektrum des vergleichsweise herangezogenen Benzoylhydrazins nach höheren Frequenzen (1660 K, 1570 K) verschoben sind.

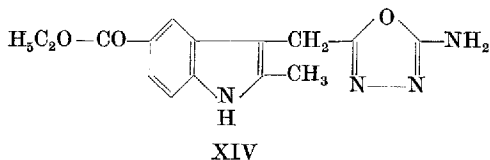
III und V gaben mit Benzaldehyd oder Aceton die Benzyliden- (VI und VII) bzw. Isopropylidenderivate VIII und IX.



X–XIII

	X	R
X	O	OC ₂ H ₅
XI	O	NH–NH–CO–NH–C ₆ H ₅
XII	S	OC ₂ H ₅
XIII	S	NH–NH–CS–NH–C ₆ H ₅

Ferner ließen sich beide Hydrazide in glatter Reaktion mit Phenylisocyanat in die N^o-Phenylsemicarbazide (X, XI), mit Phenylsenfö in die N^o-Phenylthiosemicarbazide (XII, XIII) überführen. Dagegen konnte nur das Monohydrazid III mit Bromcyan zum 5-[5-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3-methyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazol (XIV) umgesetzt werden.



XIV

⁷⁾ L. J. BELLAMY, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1955, S. 154.

⁸⁾ Zur Darstellung vgl. H.-H. STROH u. H. BEITZ, Liebigs Ann. Chem. **700**, 85 (1966).

Beschreibung der Versuche

Substituierte Lävulinsäureäthylester-phenylhydrazone

100 mMol Arylhydraziniumchlorid⁹⁾, 110 mMol Natriumacetat-3-hydrat und 12,5 ml Eisessig werden in 400 ml siedendem Wasser gelöst. Nach Zugabe von 200 mMol Lävulinsäureäthylester läßt man kurz aufkochen, wobei sich eine ölige Schicht abscheidet, die bei 3stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank erstarrt. Danach wird unter Stickstoff abgesaugt, auf Ton abgepreßt, im Vakuum über P_4O_{10} bei 60° (o-Äthoxycarbonyl-phenylhydrazon bei Raumtemperatur) getrocknet und aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert. Die Daten und Analysen sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Substituierte Lävulinsäureäthylester-phenylhydrazone

Substituent	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel (Mol-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
p-Carboxy-	52	200—204	$C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278,3)	ber. 60,42 gef. 60,20	6,52 6,43	10,01 10,30
o-Carboxy-	81	112—114	$C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278,3)	gef. 60,62	6,78	9,97
p-Äthoxy-carbonyl-	91	120—122	$C_{16}H_{22}N_2O_4$ (306,4)	ber. 62,73 gef. 62,51	7,24 7,27	9,15 9,47
o-Äthoxy-carbonyl-	27	58—59	$C_{16}H_{22}N_2O_4$ (306,4)	gef. 62,26	7,47	9,09

Substituierte 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester und -essigsäuren

Ester: Ein Gemisch von 50 mMol Lävulinsäureäthylester-arylhydrazon und 5 g wasserfreiem Zinkchlorid wird in Stickstoffatmosphäre unter ständigem Rühren 30 Minuten auf 120—130° und anschließend die gleiche Zeit auf 150—160° (Lävulinsäureäthylester-p-carboxyphenylhydrazon bis 200°) erhitzt. Nach dem Abkühlen nimmt man unter lebhaftem Rühren in einem Gemisch von 120 ml Äther und 80 ml 10proz. Salzsäure auf, trennt die ätherische Phase ab und schüttelt die wäßrige Schicht noch 3mal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit 10proz. $NaHCO_3$ -Lösung sowie Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisiert man die rohen Indolylessigester aus Methanol oder Äthanol um.

Säuren: Die Lösung von 500 mg Indolylessigester in 10 ml 10proz. methanol. Kalilauge wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit Wasser verdünnt. Danach extrahiert man mit Äther und säuert die wäßrige Phase mit 4 n Salzsäure auf pH 3 an, wonach sich die Säuren abscheiden. Zur Reinigung löst man in 10proz. Natronlauge, kocht mit A-Kohle, filtriert und fällt erneut mit 4 n Salzsäure oder kristallisiert aus Methanol um.

⁹⁾ Zur Gewinnung vgl. E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **212**, 337 (1882); H. THOMS u. K. RITSEB, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 71 (1928); E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **13**, 680 (1880); H.-H. STROH u. G. WESTPHAL, Chem. Ber. **96**, 184 (1963).

Zum Nachweis werden diese Verbindungen auf Papier FN 12 (VEB Spezialpapierfabrik, Niederschlag) mit Isopropylalkohol/Wasser/konz. Ammoniak (7:2:1) absteigend chromatographiert und mit 10proz. p-Toluolsulfonsäurelösung¹⁰⁾ sichtbar gemacht. Die R_F -Werte, physikalischen Daten und Analysen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Substituierte 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester und -essigsäuren

Substituent	Ausb. %	Schmp. °C (R_F)	Summenformel (Mol-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester						
5-Carboxy-	45	229—232 (0,74)	$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,3)	ber. 64,34 gef. 64,14	5,78 5,76	5,36 5,17
7-Carboxy-	53	177—178 (0,78)	$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,3)	gef. 64,31	5,72	5,09
5-Äthoxy-carbonyl-	44	106—107 (0,73)	$C_{16}H_{19}NO_4$ (289,3)	ber. 66,42 gef. 66,23	6,62 6,55	4,84 5,07
7-Äthoxy-carbonyl-	53	86,5—88 (0,76)	$C_{16}H_{19}NO_4$ (289,3)	gef. 66,63	7,00	5,05
2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäuren						
5-Carboxy-	85 ^{a)} 95 ^{b)}	220—225 (Zers.) (0,38)	$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,2)	ber. 64,57 gef. 64,16	4,97 5,02	6,28 6,02
7-Carboxy-	95 ^{a)} 85 ^{b)}	218—221 (Zers.) (0,42)	$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,2)	gef. 64,32	5,26	6,32

a) Aus Monoester, b) aus Diester gewonnen.

Substituierte 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäure-diamide

1,5 mMol 5-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigeste werden mit 2 ml Methanol und 10 ml primärem Amin 2—3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der größte Teil des Amins im Vakuum abdestilliert und das bei 0° kristallin abgeschiedene Diamid mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

5-(n-Butylaminocarbonyl)-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäure-n-butylamid (IIa): Prismen vom Schmp. 137—138°, Ausbeute 26% d. Th.

$C_{20}H_{29}N_3O_2$ (343,5) ber.: C 69,92; H 8,59; N 12,23;
gef.: C 69,71; H 8,21; N 12,50.

5-Benzylaminocarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäure-benzylamid (IIb): Säulen vom Schmp. 77—78°, Ausbeute 80% d. Th.

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (411,5) ber.: N 10 20;
gef.: N 9,99.

¹⁰⁾ H. G. LEEMANN u. H. WELLER, Helv. chim. Acta 43, 1350 (1960).

Substituierte 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazide

Die Lösung von 500 mg substituiertem 2-Methyl-indolyl-(3)-essigeste r in 20 ml Methanol wird mit 3 ml 80proz. Hydrazinhydrat 1 Stunde (Monohydrazid) bzw. 8 Stunden (Dihydrazid) zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheiden sich die Dihydrazide quantitativ ab, die Monohydrazide erst nach Einengen des Reaktionsgemisches. Die Dihydrazide und das Hydraziniumsalz des 5-Carboxy-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazids werden aus Methanol, die Monohydrazide aus 50proz. Methanol umkristallisiert. Die wichtigsten Daten und Analysen zeigt Tab. 3.

Tabelle 3
Substituierte 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazide

Substituent	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
5-Äthoxy-carbonyl-	82	179—181	$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,3)	ber. 61,08	6,22	15,26
				gef. 60,96	6,12	15,60
7-Äthoxy-carbonyl-	50	168—170	$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,3)	gef. —	—	14,94
5-Hydrazino-carbonyl-	83	250—252	$C_{12}H_{15}N_5O_2$ (261,3)	ber. 55,16	5,79	26,81
				gef. 55,33	6,14	26,75
7-Hydrazino-carbonyl-	66	251—254	$C_{12}H_{15}N_5O_2$ (261,3)	gef. 54,95	6,02	26,77
5-Carboxy- (Hydraziniumsalz)	25	248—250 (Zers.)	$C_{12}H_{17}N_5O_3$ (279,3)	ber. 51,60	6,38	25,07
				gef. 51,23	6,13	25,28

Reaktionsprodukte der 5-substituierten 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazide

Benzyliden- und Isopropylidenderivate (VI—IX): Diese entstehen aus dem Monohydrazid (III) bzw. Dihydrazid (V) durch kurzes Erhitzen mit Benzaldehyd in salzsaurer wäßriger Lösung bzw. durch 2stündiges Kochen in überschüssigem Aceton und sind aus Methanol kristallisierbar.

N° -Phenyl-semicarbazide (X, XI): Das Gemisch von 2,2 mMol Mono- oder Dihydrazid, 2,5 mMol bzw. 5 mMol Phenylisocyanat und 30 ml Dioxan wird unter Schütteln und Erwärmen zur Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen auf 0° fügt man portionsweise 180 ml n-Hexan hinzu. Die abgeschiedenen Semicarbazide werden abgetrennt, mit n-Hexan gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

N° -Phenyl-thiosemicarbazide (XII, XIII): Man erhitzt 3 mMol Hydrazid mit 3,5 mMol Phenylsenfö l (für Dihydrazid 7 mMol) in 50—80 ml absolutem Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß. Nach Verdampfen des Alkohols im Vakuum werden die Rohprodukte in wenig Methanol aufgenommen, in der Kälte mit Wasser kristallin abgeschieden und aus Methanol umkristallisiert.

Die wichtigsten Daten und Analysenergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Folgeprodukte der 5-substituierten 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazide

Formel	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
Benzylidenderivate						
VI	66	203—205	$C_{21}H_{21}N_3O_3$ (363,4)	ber. 69,40 gef. 69,22	5,83 5,52	11,56 11,85
VII	79	280—282	$C_{26}H_{23}N_5O_2$ (437,5)	ber. 71,24 gef. 70,98	5,30 5,57	15,64 15,23
Isopropylidenderivate						
VIII	49	193—195	$C_{17}H_{21}N_3O_3$ (315,4)	ber. 64,74 gef. 64,55	6,72 6,65	13,32 13,34
IX	76	143—144	$C_{18}H_{23}N_5O_2$ (341,4)	ber. — gef. —	— —	20,51 20,31
N^o-Phenyl-semicarbazide						
X	50	210—212	$C_{21}H_{22}N_4O_4$ (394,4)	ber. 63,94 gef. 63,67	5,62 5,70	14,21 14,00
XI	87	235—237	$C_{26}H_{25}N_7O_4$ (499,5)	ber. 62,40 gef. 62,09	6,34 6,14	19,62 19,44
N^o-Phenyl-thiosemicarbazide						
XII	60	136—138	$C_{21}H_{22}N_4O_3S$ (410,5)	ber. 61,44 gef. 61,23	5,41 5,39	13,65 13,52
XIII	67	158—160	$C_{26}H_{26}N_7O_2S_2$ (531,4)	ber. 58,50 gef. 58,34	4,85 4,71	18,41 18,22

5-[5-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-methyl]-2-amino-1,3,4-oxdiazol (XIV)

Zu der heißen Suspension von 2 mMol 5-Äthoxycarbonyl-2-methyl-indolyl-(3)-essigsäurehydrazid in 30 ml Wasser fügt man bis zur Lösung Methanol und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Beim Einengen des Reaktionsgemisches scheidet sich die Verbindung kristallin ab. Säulen (Methanol) vom Schmp. 236—238° (Zers.), Ausbeute 85% d. Th.

$C_{15}H_{16}N_4O_3$ (300,3) ber.: C 59,85; H 5,37; N 18,41;
gef.: C 59,64; H 5,16; N 18,02.

Potsdam-Sanssouci, Institut für Organische Chemie, Pädagogische Hochschule Potsdam.

Berlin, Institut für Chemie, Landw.-Gärtnerische Fakultät, Humboldt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 6. Juni 1967.