

Synthese O- und C-alkylierter Indoxylderivate

Vorarbeiten zu einer Synthese des Echinulins

Von

Hans Plieninger* und Helmut Herzog

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Heidelberg

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 27. Februar 1967)

Der Indoxyl-2-carbonsäure-ester (**4**) wird mit Allylchlorid und Dimethylallylbromid in der 2-Stellung zu **6** bzw. **7** alkyliert. In geringer Ausbeute dargestelltes 4-Diazo-2-methyl-buten-(2) (**11**) alkyliert **4** ebenfalls in 2-Stellung, jedoch unter Inversion der Substituenten zu **2**.

Eine Alkylierung von **4** am Sauerstoff erreicht man mit Diazo-methan, Diazoacetaldehyd-diäthylacetal (zu **25**) und 4-Diazo-3-methyl-3-äthoxycarboxyloxy-buten-(2) (zu **17**). Von hier aus wurden die Verbindungen **16**—**20** dargestellt. Die Bromwasserstoffabspaltung aus **20** führt nicht zu der gewünschten Verbindung **21**, sondern zu **22**, das nicht zu einer Allylumlagerung fähig ist.

Die Struktur des in vielen Aspergillusarten vorkommenden Echinulins ist von *Quilico* und Mitarb.¹⁻⁴ aufgeklärt worden. Sie konnte von *Casnati* und Mitarb.⁵ durch die Synthese eines Hydroechinulins weiter gesichert werden. Eine Totalsynthese steht noch aus.

Für die Einführung einer $\gamma\gamma$ -Dimethylallylgruppe in den Benzolkern des Indols haben wir in einem anderen Zusammenhang bereits eine brauch-

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ *A. Quilico* und *L. Panizzi*, Ber. Dtsch. chem. Ges. **76**, 348 (1943).

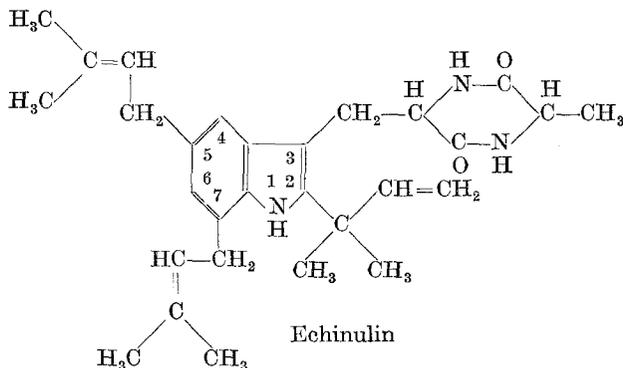
² *A. Quilico* und *C. Cardani*, Rend. Accad. Naz. Lincei **9**, 22 (1950).

³ *A. Quilico*, *L. Panizzi* und *E. Mugnaini*, Nature [London] **164**, 26 (1949).

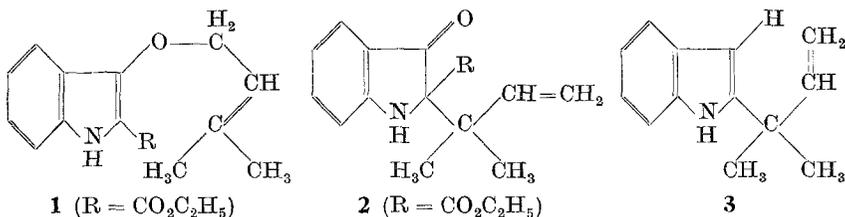
⁴ *C. Cardani*, *G. Casnati*, *F. Piozzi* und *A. Quilico*, Tetrahedron Letters **1959**, Heft 16, 1.

⁵ *G. Casnati*, *M. R. Langella*, *F. Piozzi*, *A. Ricca* und *A. Umami-Ronchi*, Tetrahedron Letters **1964**, 1597.

bare Synthese ausgearbeitet⁶, die sich vermutlich auch zur Einführung der Gruppen in die 5- und 7-Stellung des Indols eignen dürfte. Die Angliederung des $\alpha\alpha$ -Dimethylallylrestes in die 2-Stellung des Indols erscheint als die schwierigste Aufgabe einer Totalsynthese. Sie konnte bisher auch von *Jackson* und *Smith*⁷ nicht gelöst werden.



Wir hatten uns zum Ziel gesetzt, diese Seitenkette durch eine Art *Claisen*-Umlagerung einzuführen. Der $\gamma\gamma$ -Dimethylallyläther des Indoxyl-(2)-carbonsäureesters (**1**) sollte beim Erhitzen unter Umklappen der Seitenkette in **2** übergehen. Nach Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol, Verseifung der Estergruppe und gleichzeitiger Decarboxylierung und Wasserabspaltung hofften wir zum Indolderivat **3** zu kommen.



Als Ausgangsmaterial diente der gut zugängliche Indoxyl-2-carbonsäureäthylester (**4**), von dem bekannt war⁸, daß die Alkylierung mit Dimethylsulfat und Diäthylsulfat zu O-Alkylderivaten führt. Dieser Ester liegt offenbar in einem Tautomerengleichgewicht vor.

Das IR-Spektrum als KBr-Preßling zeigt neben der NH-Bande bei 3370/cm eine zweite Absorption bei 3530/cm, die einer OH-Gruppe zugeordnet werden kann.

Bei der Umsetzung von **4** mit Allylchlorid und Kaliumcarbonat in Aceton erhält man ein im Hochvak. destillierbares Öl, das als einheitliche

⁶ H. Plieninger und W. Liede, Chem. Ber. **96**, 1618 (1963).

⁷ A. H. Jackson und A.-E. Smith, Tetrahedron **21**, 989 (1965).

⁸ K. v. Auwers, Ann. Chem. **393**, 338 (1912).

Verbindung vom Schmp. 50—51° kristallisiert. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigen die erwartete Bruttoformel $C_{14}H_{15}NO_3$.

Das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 235 m μ deutet darauf hin, daß kein Äther des Indoxyls vorliegt. Der Methyläther des Indoxyls (5) zeigt im UV-Spektrum Maxima bei 230 und 297 m μ und ein Minimum bei 265 m μ .

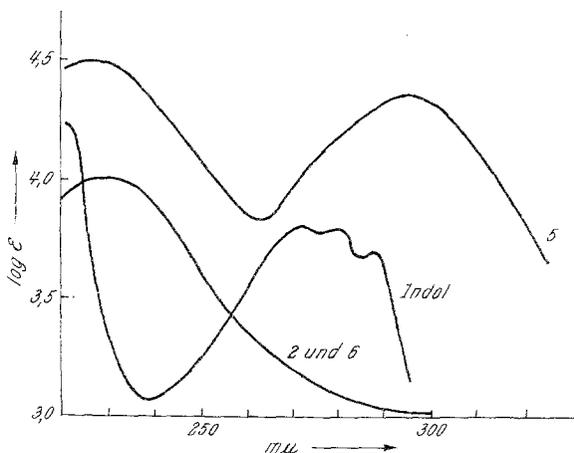
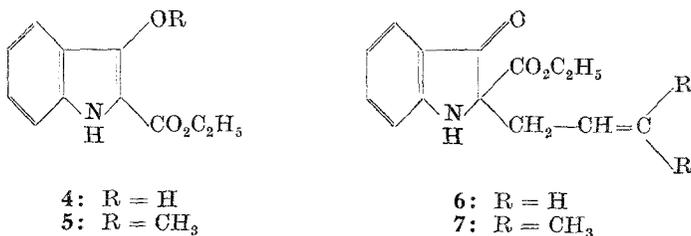


Abb. 1. UV-Spektren der Verbindungen 2, 5, 6 und des Indols (in Methanol)



Auch das NMR-Spektrum spricht eindeutig zugunsten der C-alkylierten Form 6. Die Integration ergibt in Übereinstimmung mit der Summenformel 15 Protonen, von denen 8 zwischen 2 und 5 τ den aromatischen, olefinischen und dem NH-Proton zuzuordnen sind. Ein Quartett bei 5,7 τ (2 H) und ein Triplett bei 8,63 (3 H) stammen von der Äthylgruppe des Esters. Entscheidend für die Struktur 6 und gegen 1 spricht ein Multiplett mit Zentrum bei 7,1 τ (2 H). Die Aufspaltung der Methylengruppe des Allylesters rührt vom benachbarten Asymmetriezentrum her, das eine Nichtäquivalenz der beiden Protonen bedingt. Die Lage bei 7,1 τ spricht ebenfalls für Protonen, die an einem C-Atom stehen, das nicht mit einem Sauerstoffatom, sondern mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist. Damit ist die Formulierung 6 gesichert.

Die analoge Umsetzung mit Dimethylallylbromid führt ebenfalls zum C-alkylierten Produkt **7**, wie aus dem UV-Spektrum mit λ_{\max} bei 235 m μ hervorgeht. Das NMR-Spektrum zeigt durch 6 Protonen bei 8,4 τ , daß zwei Methylgruppen am ungesättigten Kohlenstoffatom stehen; auch in dieser Verbindung beobachtet man ein Multiplett (2 H) bei 7,4 τ für die CH₂-Gruppe neben einem Asymmetriezentrum. In Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel erhält man die gleiche Verbindung.

Bekanntlich alkylieren Trialkyloxoniumsalze meist am Sauerstoff⁹. Wir haben **4** mit Triäthylloxonium-fluorborat umgesetzt und erhielten den Äthyläther. Daraufhin haben wir versucht, $\gamma\gamma$ -[Dimethylallyl]-diäthyl-oxonium-tetra-fluorborat aus $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid und Silberfluorborat in Äther darzustellen. Wir erhielten hierbei auch bei tiefer Temperatur stets farblose, in Petroläther lösliche Produkte. Nachdem die Isolierung des Alkylierungsmittels in Substanz nicht gelang, haben wir den Indoxylester **4** in absol. Äther/Dichloräthan mit Dimethylallylbromid und Silbertetrafluorborat umgesetzt und ein alkyliertes Indoxylderivat erhalten. Nach der Reinigung stellte sich heraus, daß das Reaktionsprodukt mit **7** identisch war. Vermutlich hat sich unter diesen „Eintopfbedingungen“ das Oxoniumsalz nicht gebildet, sondern das aus Dimethylallylbromid und Silberfluorborat entstehende Carboniumion hat den Indoxylester am Kohlenstoff alkyliert.

Die Umsetzung des Indoxylesters **4** mit 3-Methyl-3-hydroxy-buten-(2) (Dimethyl-vinylcarbinol) und p-Toluolsulfonsäure in Benzol ergab (unter Allylumlagerung) ebenfalls **7**.

Die Umsetzung von **4** mit Diazomethan führt zum bekannten⁸ Methyläther **5**. Ein Singulett bei 6,1 τ (3 H) im NMR-Spektrum ist neben dem schon erwähnten UV-Spektrum eine weitere Stütze für diese Formulierung.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß Diazoalkane den Indoxylester **4** am Sauerstoff alkylieren, untersuchten wir die Darstellung des 4-Diazo-2-methyl-butens-(2) (**11**), das bei der Umsetzung mit **4** direkt **1** ergeben sollte. Es handelt sich um ein Derivat des Vinyldiazomethans, das bekanntlich nur mit schlechter Ausbeute darzustellen ist¹⁰⁻¹³.

Durch Einwirkung von $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid auf Phthalimidkalium in Aceton entstand in sehr guter Ausbeute das schon von Späth¹⁴ beschriebene Dimethylallylphthalimid **8**. Wir hydrolysierten die Verbindung mit

⁹ H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Ann. Chem. **641**, 1 (1961), und dort zitierte frühere Arbeiten von H. Meerwein.

¹⁰ S. Nirdlinger und S. F. Acree, Amer. Chem. J. **43**, 358 (1910).

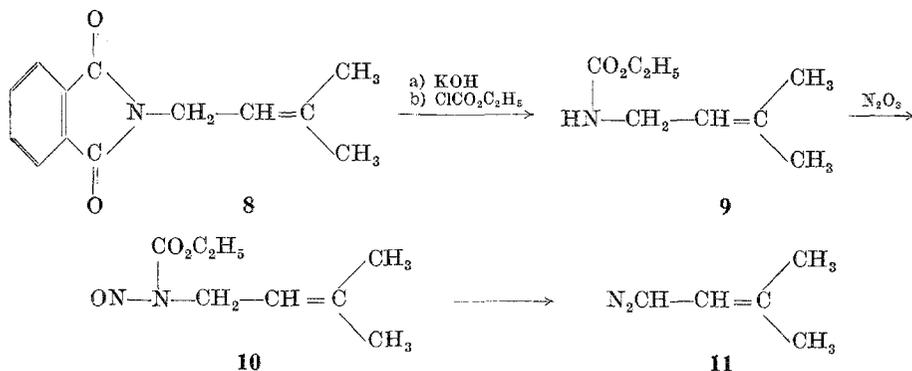
¹¹ D. W. Adamson und J. Kenner, J. Chem. Soc. [London] **1935**, 286.

¹² C. D. Hurd und S. C. Lui, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2656 (1935).

¹³ J. Tabushi, K. Takagi und R. Oda, Tetrahedron Letters **1964**, 2075; D. Y. Curtin und S. M. Gerber, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4052 (1952); G. Closs, L. E. Closs und W. A. Böll, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3796 (1963).

¹⁴ E. Späth und W. Spitzzy, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2273 (1925).

starker Kalilauge und setzten die erhaltene Lösung direkt mit Chlorameisensäureäthylester um. Aus der alkalischen Lösung kann man in guter Ausbeute das Urethan **9** mit Äther extrahieren und im Hochvakuum destillieren. Leitet man in die Lösung des Urethans in Tetrachlorkohlenstoff nitrose Gase ein, so erhält man das Nitrosourethan **10** als rötliches destillierbares Öl, das durch IR-Spektrum (fehlende NH-Bande) und Analyse charakterisiert wurde.

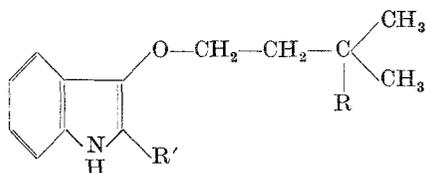


Die alkalische Spaltung von **10** führte trotz Variation der Versuchsbedingungen nur in geringer Ausbeute zu einer Diazoverbindung, wie aus der Veresterung von Benzoesäure ermittelt wurde. Selbst bei 0° zerfällt der größte Teil des Reaktionsgemisches unter Freisetzung von Stickstoff. Die hierbei entstehenden „Nebenprodukte“ haben wir bisher noch nicht untersucht.

Läßt man die ätherische Lösung von **11** mit **4** reagieren, so erhält man ein grünliches Öl, das nach Chromatographie an Kiesegel kristallisiert (Schmp. $84-87^\circ$) (Ausb. maximal 5%).

Auf Grund der Analyse und der Spektren schlagen wir für die Verbindung die Struktur **2** vor. Das UV-Spektrum (Abb. 1) mit nur einem Maximum bei $235 \text{ m}\mu$ spricht gegen einen Äther des Indoxylesters. Die Hauptstütze für die angenommene Formel ist das NMR-Spektrum, in welchem eine aus 4 Signalen bestehende Gruppe mit 9 Protonen zwischen $8,7$ und $8,8 \tau$ auftritt. Das bedeutet, daß alle Methylgruppen am gesättigten C-Atom stehen. Es überlagert sich hier das Triplett der CH_3 -Gruppe des Esters mit den beiden $\alpha\text{-CH}_3$ -Gruppen der Allylseitenkette, die ebenfalls nicht äquivalent sind. Die anderen Signale sollen hier nicht diskutiert werden, sind aber mit der angenommenen Struktur durchaus vereinbar. Das IR-Spektrum zeigt zwei Banden bei $1730/\text{cm}$, und $1695/\text{cm}$, die sich zwanglos der Ester- und der Ketocarbonylgruppe zuordnen lassen.

Das 4-Diazo-2-methyl-buten-(2) (**11**) hat offenbar mit dem Indoxylester **4** nicht unter O-Alkylierung reagiert, wie dies gesättigte Diazoalkane



- 16:** R = OH, R' = CO₂C₂H₅ oder CO₂CH₃
17: R = OCO₂C₂H₅, R' = CO₂C₂H₅
18: R = OH, R' = CO₂H
19: R = OH, R' = H
20: R = Br, R' = CO₂C₂H₅

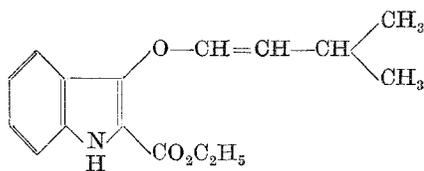
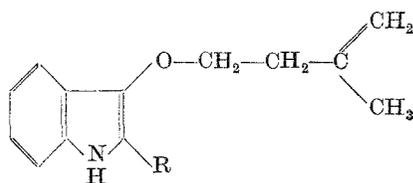
Die Äthoxycarboxylierung der in **15** freien OH-Gruppe ist sicherlich schon bei der Herstellung der Diazoverbindung durch eine Acylwanderung von N nach O unter dem Einfluß der starken Lauge zustande gekommen.

Der Indoxyläther **17** ist ein sehr gut zugängliches Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen:

Alkalische Verseifung von **17** führte zur kristallisierten Hydroxycarbonsäure **18**, bei der es aber weder mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol, noch mit Jod in Xylol gelang, ein Mol Wasser aus der Seitenkette abzuspalten. Beim Kochen mit Dimethylanilin wird **18** decarboxyliert, ohne daß Wasser aus der Seitenkette eliminiert wird. Die erhaltene Verbindung **19** ist ein dickes grünlisches Öl, das sich im Dünnschichtchromatogramm als weitgehend einheitlich erweist und dessen Analysenwerte fast innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Die Umsetzung der Säure **18** mit Diazomethan führt zum schön kristallisierten Ester **16** (R' = CO₂CH₃). Ohne Erfolg blieben unsere Bemühungen, ihn mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol oder Xylol, mit syrupöser Phosphorsäure, mit Oxalsäure oder Thionylchlorid und Dimethylformamid in **21** zu verwandeln. In den meisten Fällen wird Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Da uns die Dehydratisierung der tert. Alkohole **16** und **18** nicht gelang, ersetzten wir in **16** (R = CO₂CH₃) die Hydroxylgruppe mittels Bromwasserstoff/Eisessig durch Brom. Auch **17** gibt mit Bromwasserstoff/Eisessig (unter Decarboxylierung) in guter Ausbeute den Bromester **20**.

**21**

- 22:** R = CO₂C₂H₅
23: R = CO₂H
24: R = H

Bromwasserstoff-Abspaltung könnte zum gesuchten Allyläther **1**, zum Vinyläther **21**, zu **22** oder zu Gemischen führen. Unter Solvolysebedingungen erwarten wir vorwiegend **1**. Durch Erhitzen von **20** mit

Ameisensäure/Natriumformiat oder 80proz. Äthanol erhielten wir ein Öl, das sich im Dünnschichtchromatogramm als sehr uneinheitlich erwies und nicht weiter untersucht wurde.

Die Dehydrobromierung gelang schließlich in guter Ausbeute durch Erwärmen von **20** mit wasserfreiem Kaliumacetat in Dimethylsulfoxid. Nach Chromatographie an Kieselgel kristallisiert das zunächst ölige Reaktionsprodukt. Die Verbindung läßt sich wegen des niedrigen Schmelzpunktes nicht leicht rein darstellen; sie enthält noch etwa 1% Brom. Unter Berücksichtigung der Verunreinigung spricht die Analyse für **1**, **21** oder **22**. Daß es sich um einen Indoxyläther handelt, erkennt man am UV-Spektrum, das mit dem von **5** fast deckungsgleich ist.

Das NMR-Spektrum spricht zugunsten der Struktur **22** mit endständiger Methylengruppe, da man neben anderen Signalen nur ein Singulett (3H) bei 8,16 τ für eine Methylgruppe am ungesättigten C-Atom und ein Singulett (2H) bei 5,2 τ für die Vinylprotonen erkennt.

Ein noch eindeutigeres NMR-Spektrum liefert die kristallisierte Säure **23**, die man durch Verseifung von **22** erhält. Ein Singulett (3H) bei 8,16 τ zeigt die Methylgruppe am doppelt gebundenen C-Atom. Bei beiden Protonen der endständigen Methylengruppe erscheinen als Singulett bei 5,12 τ . Das Proton der Carboxylgruppe gibt ein Singulett bei $-0,66 \tau$ und das am Stickstoff als breites Signal bei 0,54 τ . Die vier aromatischen Protonen verursachen ein Multiplett um 2,68 τ . Die beiden benachbarten CH₂-Gruppen liefern ein A₂X₂-Spektrum, 2 Triplets mit Zentren bei 5,46 und 7,41 τ ($J = 7$ Hz). Daß bei der Dehydrobromierung ausschließlich die Verbindung **22** entsteht, läßt den Schluß zu, daß es sich trotz des polaren Lösungsmittels und des tert. Bromids, die beide einen E₁-Mechanismus begünstigen, um eine bimolekulare HBr-Abspaltung durch Natriumacetat als Base handelt.

Betrachtet man die *Newman*-Projektionsformeln der für eine bimolekulare HBr-Abspaltung geeigneten Konformeren des Bromids, so erkennt man, daß das zu **1** führende Konformere sterisch stärker behindert ist als das zu **22** führende.

Alle Versuche, die Doppelbindung in die gewünschte Position zu verschieben, scheiterten. Selbst mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid, einer Lösung, die sonst ausgezeichnet für derartige Isomerisierungen geeignet ist¹⁵, bleibt die endständige Doppelbindung vollständig erhalten.

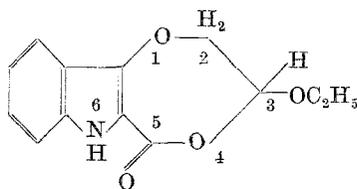
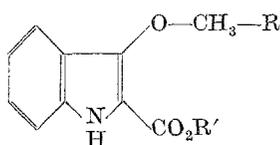
Nachdem feststand, daß bei der Dehydrobromierung das für die Allylumlagerung ungeeignete Olefin **22** entstanden war, versuchten wir, die Carbonsäure **23** unter Bedingungen zu decarboxylieren, bei denen eine Verschiebung der Doppelbindung und anschließend eine *Claisensche* Allylumlagerung eintreten konnte.

¹⁵ S. W. Ela und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 5791 (1966).

Beim Kochen von **23** mit Dimethylanilin und etwas Jod, oder mit Tetralin und Kieselgur findet Decarboxylierung zu **24** statt. Das erhaltene destillierte Öl erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als weitgehend einheitlich. Trotz zu niedriger C-Werte erhält man ein schönes NMR-Spektrum mit 15 Protonen.

Die Signale entsprechen weitgehend der Säure **23**. Ein zusätzliches Dublett bei 3,6 (1 H) kommt von einer Kopplung des α -H-Atoms mit NH, eine bei Indolen bekannte Erscheinung¹⁶.

Schließlich haben wir noch untersucht, ob es möglich ist, den gesuchten Allyläther **1** durch *Wittig*-Reaktion des Aldehyds **27** mit Isopropyl-triphenyl-phosphorylen zu erhalten. Zur Darstellung des Aldehyds haben wir Diazoacetaldehyd-diäthylacetal¹⁷ mit **4** umgesetzt und in guter Ausbeute das Acetal **25** erhalten. Die Verbindung ist auf Grund des UV-Spektrums ein Indoxyläther. Verseifung führt zur Säure **26**. Erhitzt man diese mit p-Toluolsulfonsäure in Xylol, so erhält man in guter Ausbeute eine in der



25: R = CH(OC₂H₅)₂, R' = C₂H₅

26: R = CH(OC₂H₅)₂, R' = H

27: R = CH=O, R' = C₂H₅

28

Kälte alkaliunlösliche Verbindung vom Schmp. 136—137°, der wir auf Grund der Analyse, der Spektren, des Molgewichts und des chemischen Verhaltens die Struktur **28** als Dioxepinon-Derivat zuordnen. Der beste Strukturbeweis ist die Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, die zum gleichen Hydrazon führt wie die Acetalsäure **26**. Der Siebenring bildet sich vermutlich über ein aus dem Acetal entstandenes mesomeriestabilisiertes

Carbonium-oxonium-ion $\text{R}-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}=\text{OC}_2\text{H}_5$ durch Einlagerung der Carboxylgruppe.

Die Darstellung des freien Aldehyds **27** aus seinem Acetal gelang auf dem Umweg über das Semicarbazon, das den säureempfindlichen Aldehyd sogleich abfängt. Das Semicarbazon kann mit Brenztraubensäure in den freien Aldehyd **27** (Schmp. 91—93°) verwandelt werden.

Eine *Wittig*-Reaktion mit Isopropyl-triphenyl-phosphorylen in Tetrahydrofuran ergab neben großen Mengen eines phosphorhaltigen Polymeren

¹⁶ L. Cohen, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 2184 (1960).

¹⁷ W. Kirmse und M. Buschoff, Angew. Chem. **77**, 681 (1965), allerdings unter Verwendung von N-Äthoxycarbonyl-acetaldehyd-diäthylacetal.

nur eine verschwindend kleine Menge eines Öls, dessen Eigenschaften zwar für die Verbindung **1** sprachen, das aber noch nicht analysenrein war. Da sich der Aldehyd bei der *Wittig*-Reaktion mit dem stark basischen Phosphorylen offenbar zum größten Teil polymerisiert, haben wir diese Versuche nicht weiter verfolgt.

Der Vereinigung der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, sei für eine finanzielle Unterstützung gedankt. Der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik, Ludwigshafen, danken wir für Chemikalien und eine Spende.

Experimenteller Teil*

3-Oxo-2-allyl-indolin-carbonsäure-(2)-äthylester (6):

Ein Gemisch von 4,1 g (20 mMol) **4**, 1,5 g (20 mMol) Allylchlorid, 1,4 g (10 mMol) K_2CO_3 und 20 ml Aceton wird unter Zusatz einer Spatelspitze NaJ 6 Stdn. unter Rühren auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht. Man filtriert und entfernt das Aceton im Vak. bei 40°. Das zurückbleibende rotbraune Öl wird in Äther aufgenommen und zur Entfernung von Ausgangsmaterial dreimal mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 3,76 g (75%) eines Öls zurück, das im Hochvak. destilliert wird. Ausb. 3,18 g (65%).

Das Dünnschichtchromatogramm zeigt einen scharfen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,7.

$C_{14}H_{15}NO_3$ (245,3). Ber. C 68,56, H 6,16, N 5,71.
Gef. C 68,64, H 6,37, N 5,74; MG 244.

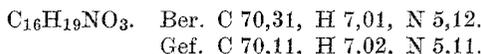
3-Oxo-3-[$\gamma\gamma$ -dimethylallyl]-indolin-carbonsäure-(2)-äthylester (7)

a) Analog **6** aus 8,20 g (40 mMol) **4**, 5,96 g (40 mMol) $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid, 2,8 g (20 mMol) K_2CO_3 und 50 ml Aceton. Ausb. 6 g (55%), Sdp._{0,1} 150 bis 155°. Das Destillat kristallisiert auch bei 0° nicht, ist aber dünnschichtchromatographisch einheitlich. R_F -Wert: 0,76.

b) Zu einer unter Rühren hergestellten Suspension von 4 g (20 mMol) $AgBF_4$ in 50 ml absol. Dichloräthan und 5 ml absol. Äther gibt man 2,05 g (10 mMol) **4**. Jetzt läßt man unter Eiskühlung 3 g (20 mMol) $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid langsam unter Rühren zutropfen. Nach einer Stde. wird das entstandene $AgBr$ unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und mit wenig absol. Dichloräthan nachgewaschen. Nach Versetzen mit viel Äther schüttelt man die Lösung 2mal mit verd. NaOH, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat mit etwas Tierkohle. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben 3,5 g (32%, bez. auf **4**) eines Öls zurück, das entweder durch Chromatographie an Kieselgel H Merck (Laufmittel: $CHCl_3$ /Äther 100 : 5) oder durch Destillation im Hochvak. gereinigt wird.

* Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heitzschmikroskop bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die Molgewichte wurden mit einem Osmometer gemessen. Die Dünnschichtchromatogramme wurden, soweit nicht anders vermerkt, an Kieselgel G (nach Stahl) mit $CHCl_3$ /Äther 100 : 5 entwickelt und mit Chromschwefelsäure sichtbar gemacht.

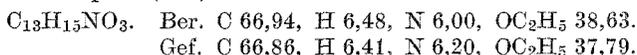
Die nach b) hergestellte Verbindung ist dünn-schichtchromatographisch sowie im UV- und IR-Spektrum mit dem nach a) hergestellten Produkt 7 identisch.



3-Äthoxy-indol-carbonsäure-(2)-äthylester

Man löst 4,10 g (20 mMol) **4** in 10 ml absol. Methylenchlorid, versetzt mit 4 g (22 mMol) Triäthylxoniumfluorborat und läßt über Nacht bei Zimmer-temp. stehen. Nun versetzt man mit Äther, schüttelt zur Entfernung von Ausgangsmaterial 3mal mit verd. NaOH aus, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat und etwas Tierkohle. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 800 mg (18,4%) eines Öls, das beim Anreiben mit Petroläther (PÄ) kristallisiert. Schmp. 93—94° (aus PÄ). Das Dünnschichtchromatogramm zeigt einen Fleck, R_F -Wert 0,57.

NMR-Spektrum: Triplett bei 8,6 τ (6 H) für CH_3 -Gruppen; Quartett bei 6,6 τ (4 H) für CH_2 der Äthoxygruppen; Singulett bei 0,6 τ (1 H) für das NH Proton und Multiplett (4 H) für arom. Protonen.



Umsetzung von **4** mit 3-Methyl-3-hydroxybuten-(1)

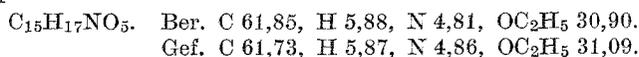
Ein Gemisch von 4,1 g (20 mMol) **4** 1,72 g (20 mMol) 3-Methyl-3-hydroxybuten-(1) und 50 ml absol. Benzol wird unter Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure solange an einem Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr übergeht. Nach Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand in Äther aufgenommen und 3mal mit 2*n*-NaOH ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 2,6 g (47,6%) eines Öls zurück, Sdp._{0,1} 130—140°.

Sein Dünnschichtchromatogramm und Infrarotspektrum sind mit der aus **4** und $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid hergestellten Verbindung identisch.

3-Methoxy-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (5)

1 g **4** werden in ein wenig Tetrahydrofuran bei Eiskühlung unter magnet. Rühren mit einer frisch bereiteten äther. Diazomethanlösung (etwa 10 mMol) bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. versetzt man mit Äther, schüttelt 3mal mit verd. NaOH, wäscht anschließend mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 600 mg (57% d. Th.) eines dunklen Rohproduktes zurück.

Durch Umkristallisieren aus Ligroin unter Zusatz von Kohle erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 91—93°. Der Mischschmelzpt. mit einem aus Indoxylester und Dimethylsulfat/Alkali hergestellten authent. Material zeigte keine Depressionen.



N-[3-Methyl-buten-(2)-yl]-phthalimid (8)

45 g (0,3 Mol) $\gamma\gamma$ -Dimethylallylbromid und 56 g (0,3 Mol) Phthalimid-K werden in trockenem Aceton 24 Std. unter Rückfluß gekocht. Man saugt

vom KBr ab, wäscht 3mal mit je 50 ml Aceton und erhält nach Abdestillieren des Acetons (zuletzt im Vak.) 62,5 g (97% d. Th.) einer kristallisierten Substanz, die für weitere Umsetzungen genügend rein ist. Schmp. 97—99° (2mal aus Äthanol).

$C_{13}H_{13}NO_2$. Ber. C 72,54, H 6,09, N 6,51.
Gef. C 72,49, H 5,99, N 6,58.

N-[3-Methyl-buten-(2)-yl]-urethan (9)

Man versetzt 64,5 g (0,3 Mol) rohes **8** mit einer Lösung von 67 g KOH in 300 ml Wasser und erhitzt das Gemisch 12 Stdn. unter Rühren zum Sieden.

Zur abgekühlten Lösung gibt man 250 ml Äther und tropft unter ständigem Rühren und Kühlen auf — 5° 33 g (0,3 Mol) Chlorameisensäureäthylester langsam innerhalb von 20 Min. zu. Anschließend wird noch 40 Min. im Eisbad weitergerührt. Die äther. Schicht trennt man in einem Scheidetrichter ab und äthert die alkal. wäbr. Lösung noch 3mal mit je 250 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wäscht man 2mal mit wenig Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt eine schwach hellbraune Flüssigkeit, Sdp._{0,1} 60°. Ausb. 30 g (63,5%). Zur Analyse wurde 2mal fraktioniert destilliert.

$C_8H_{15}NO_2$. Ber. C 61,12, H 9,62, N 8,91.
Gef. C 60,85, H 9,71, N 8,92.

N-Nitroso-*N*-[3-methyl-buten-(2)-yl]-urethan (10)

In eine Lösung von 15,7 g (0,1 Mol) **9** in 150 ml trockenem CCl_4 leitet man unter magnet. Rühren und Kühlen auf 0° solange nitrose Gase ein, bis eine Grünfärbung bestehen bleibt (Reaktionsdauer etwa 8 Stdn.). Man wäscht die CCl_4 -Lösung mit Eiswasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unterhalb 40° i. Vak. (Rotationsverdampfer) hinterbleiben 14,5 g eines hellroten Öles (78%), das für weitere Reaktionen genügend rein ist. Im IR-Spektrum darf keine NH-Bande mehr auftreten, sonst muß von neuem nitrosiert werden. Durch Destillation im Hochvak. (Badtemperatur nicht über 80°, Explosionsgefahr) läßt sich eine analysenreine Substanz vom Sdp._{0,1} 55° gewinnen.

$C_8H_{14}NO_3$. Ber. C 51,60, H 7,58, N 15,04.
Gef. C 51,70, H 7,69, N 15,13.

4-Diazo-2-methyl-buten-(2) (11)

Zu einer Lösung von 1,86 g (10 mMol) **10** in 40 ml absol. Äther gibt man unter Eiskühlung und magnet. Rühren innerhalb von 10 Min. eine Lösung von 0,6 g KOH in 5 ml Methanol und läßt weitere 10 Min. im Eisbad weiter-rühren. Nun dekantiert man die Ätherlösung von wenig Bodensatz ab und wäscht 3mal mit Eiswasser, um überschüss. Alkali zu entfernen. Die schwachrote Lösung von **1** wird sofort weiter verarbeitet.

Gehaltsbestimmung

1,22 g (10 mMol) Benzoesäure werden unter Umschütteln und Kühlen mit der aus 1,86 g **10** hergestellten äther. Lösung von **11** versetzt (N_2 -Entwicklung und sofortige Entfärbung). Nach Zugabe von Wasser titriert man gegen Phenolphthalein mit 0,1*n*-NaOH die nicht umgesetzte Benzoesäure zurück. Ber. 0 cm³, gef. 96,5 cm³. Gehalt an Diazoverbindung: 3,5% d. Th.

3-Oxo-2-[α -dimethylallyl]-indolin-carbonsäure-(2)-äthylester (2)

Eine aus 8,2 g (44 mMol) **10** dargestellte 4-Diazo-2-methyl-buten-(2)-Lösung gibt man auf einmal zu 6,2 g (30 mMol) **4**. Man läßt das Reaktionsgemisch, das heftig N₂ entwickelt, 1 Stde. bei Raumtemp. unter häufigem Umschütteln stehen. Die äther. Lösung wird nun 3mal mit verd. NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat/Tierkohle getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers bleibt ein rotbraunes Öl zurück. Die Ausb. an Rohprodukt (auf eingesetzten Indoxylester bezogen) beträgt im Durchschnitt 15%.

Aus der alkal. Lösung läßt sich durch Ansäuern das restliche Ausgangsmaterial fast vollständig wiedergewinnen.

Durch Säulenchromatographie (Trägermaterial: Kieselgel; Laufmittel: CHCl₃) von 3 g Rohprodukt erhält man etwa 1,4 g eines fluoreszierenden, gelbgrünen Öles, das im Kühlschrank nach einiger Zeit halbfest wird. Verreiben mit wenig P \ddot{A} (40°) führt zu einer schön kristallisierten Substanz; nach 3maligem Umkristallisieren aus P \ddot{A} (40°) schmilzt das farblose Produkt bei 84—87° (Ausb. maximal 5%). Die Verbindung ist im Dünnschichtchromatogramm einheitlich. R_F-Wert: 0,85.

C₁₆H₁₉NO₃. Ber. C 70,31, H 7,01, N 5,12, OC₂H₅ 16,68.

Gef. C 70,32, H 7,31, N 5,38, OC₂H₅ 16,56.

(3 Tage bei 40° i. Vak. getrocknet).

N-[3-Hydroxy-3-methyl-butyl]-phthalimid (12)

Man löst innerhalb 1 Stde. 50g (233 mMol) **8** unter Rühren bei —15° in 250 ml konz. Schwefelsäure. Die entstandene braune Lösung tropft man langsam unter Rühren auf etwa 1 kg fein zerstoßenes Eis. Nun schüttelt man die wäßr. Lösung 3mal mit je 500 ml Essigester, wäscht die vereinigten Essigesterauszüge zunächst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdstillieren des Lösungsmittels, zuletzt i. Vak., bleibt eine ölige halbfeste Substanz zurück; Ausb. 49 g (90%). Schmp. 67 bis 68° (aus P \ddot{A} , dann Wasser).

C₁₃H₁₅NO₃. Ber. C 66,94, H 6,48, N 6,00.

Gef. C 67,08, H 6,60, N 6,18.

N-[3-Methoxy-3-methyl-butyl]-phthalimid (13)

Man stellt zunächst eine Lösung von 10 g (46,5 mMol) N-[γ -Dimethylallyl]-phthalimid in 50 ml konz. Schwefelsäure, wie oben beschrieben, her und tropft diese langsam unter Rühren und Kühlen auf 0° zu etwa 200 ml Methanol. Das Gemisch wird anschließend auf Eiswasser gegossen und 3mal mit je 300 ml Essigester ausgeschüttelt. Ausb. 10,7 g (93%). Schmp. 63—65° (2mal aus P \ddot{A}).

C₁₄H₁₇NO₃. Ber. C 68,00, H 6,93, N 5,66.

Gef. C 67,91, H 6,69, N 5,96.

N-[3-Hydroxy-3-methyl-butyl]-urethan (14)

220 g **12** werden, wie bei **8** beschrieben, mit 220 g KOH in 750 ml Wasser hydrolysiert und mit 103 g (0,95 Mol) Chlorameisensäureäthylester umgesetzt. Ausb. 100 g (60%). Sdp._{0,1} 85—90° (farbloses Öl).

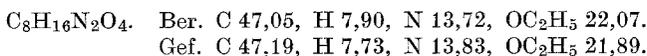
C₈H₁₇NO₃. Ber. C 54,84, H 9,76, N 7,99, OC₂H₅ 25,72.

Gef. C 54,86, H 9,80, N 8,04, OC₂H₅ 25,76.

Ein aus **13** mit KOH und Chlorameisensäureäthylester hergestelltes Urethan stimmte im IR-Spektrum und in der Elementaranalyse mit dem oben beschriebenen Produkt überein.

N-Nitroso-N-[3-hydroxy-3-methyl-butyl]-urethan

Die Nitrosierung von **14** verläuft wie bei **9** beschrieben. Ausb. 15,5 g (76%), Sdp._{0,1} 80°. (Vorsicht, kleine Ansätze.)

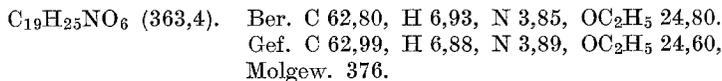


4-Diazo-3-methyl-3-äthoxycarbonyloxy-buten-(2)

Ausführung wie bei **11** beschrieben. Gehaltsbestimmung mit Benzoesäure: 40—45%.

3-[2-Äthoxycarbonyloxy-3-methyl-butyloxy]-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (17)

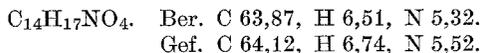
Die Darstellung folgt wie bei **11** beschrieben unter Verwendung von 20,4 g (0,1 Mol) N-Nitroso-N-[3-hydroxy-3-methyl-butyl]-urethan, 5,6 g (0,1 Mol) KOH in 20 ml Wasser und 10,25 g (50 mMol) **4**. Ausb. (Rohprodukt) 15 g (41,3%, bez. auf Nitrosourethan). Durch mehrfaches Umkristallisieren aus *PA* (40°) erhält man eine dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung vom Schmp. 78—79,5° als schwach gelbe Nadeln.



(3 Tage bei 40° i. Vak. über CaCl₂ und Paraffin.)

3-[3-Hydroxy-3-methyl-butyloxy]-indol-carbonsäure-(2) (18)

Man kocht 2,18 g (6 mMol) **17** mit 1,12 g (20 mMol) KOH in 15 ml 70proz. Äthanol 8 Stdn. unter Rückfluß und dampft im Vak. zur Trockene ein. Jetzt löst man den Rückstand in Wasser und schüttelt mit 100 ml Äther aus, um Ausgangsmaterial zu entfernen. Die wäßr. Phase wird mit 100 ml frischem Äther überschichtet und das Gemisch mit verd. HCl angesäuert. Man extrahiert die wäßr. Schicht 2mal mit 100 ml Äther, wäscht die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat unter Zusatz von Tierkohle und dampft ein, zuletzt im Vak. Ausb. 1,26 g (80%) eines kristallisierten Rohproduktes, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol bei 145—147° schmilzt (farblose filzige Nadeln).



(2 Tage im Vak. bei 70° über CaCl₂/Paraffin).

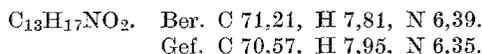
Der mit Diazomethan dargestellte *Methylester* schmilzt bei 115—117° (aus Benzol).

3-[3-Hydroxy-3-methyl-butyloxy]-indol (19)

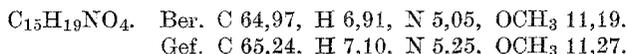
Man erhitzt 1 g (3,8 mMol) **18** in 20 ml N,N-Dimethyl-anilin 12 Stdn. unter N₂ zum Sieden. Jetzt destilliert man das Dimethylanilin im Hochvak. auf dem Wasserbad ab und nimmt den Rückstand in Äther auf. Zunächst wird mit verd. HCl, dann mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt und

zuletzt mit Wasser neutral gewaschen. Das Trocknen der Ätherlösung erfolgt über Natriumsulfat/Tierkohle. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 585 mg (70%) eines dunklen dicken Öles zurück.

Aus dem Dünnschichtchromatogramm [$\text{CHCl}_3/\text{Äther}$ (100 : 17)] ergibt sich für die Substanz mit einem R_F -Wert von 0,55 eine Reinheit von etwa 90%. Weitere Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mißlang.



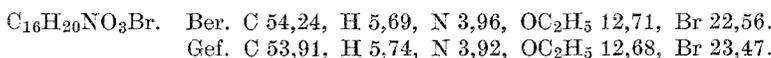
Der mit CH_2N_2 aus **18** dargestellte *Methylester 16* schmilzt bei 115—117° (aus Benzol); Ausb. 95%.



3-[3-Brom-3-methyl-butyl-oxy]-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (20)

1,46 g (4 mMol) Diester (**17**) wird mit 10 ml einer 40proz. Lösung von HBr in Eisessig versetzt (heftige CO_2 -Entwicklung). Die Lösung wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung (etwa $\frac{1}{4}$ Stde.) geschüttelt, wobei Kristalle ausfallen. Man gießt die Suspension auf Eis und äthert 3mal aus. Die Ätherlösung wird neutral gewaschen und über Natriumsulfat/Tierkohle getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 1,25 g (86%) eines gelblichen Rohproduktes. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan gelangt man zu 600 mg (42%) gelblicher Nadeln vom Schmp. 107—109°.

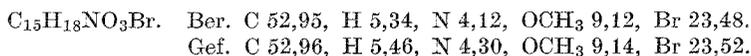
Die Verbindung ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. R_F -Wert: 0,78.



(2 Tage bei 60° im Vak. $\text{CaCl}_2/\text{Paraffin}$).

3-[3-Brom-3-methyl-butyl-oxy]-indol-carbonsäure-(2)-methylester

Die Darstellung erfolgt analog **20** durch Anlagerung von HBr/Eisessig an den Methylester **16b**. Ausb. 35% nach 2maligem Umkristallisieren aus viel $P\dot{A}$, Schmp. 98—100°, R_F -Wert: 0,77.



3-[3-Methyl-buten-(3)-yl-oxy]-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (22)

Man erhitzt 800 mg (2,26 mMol) **20**, 400 mg (4 mMol) wasserfr. Kaliumacetat und 20 ml destill. Dimethylsulfoxid 12 Stdn. unter magnet. Rühren auf 90°. Das Lösungsmittel wird anschließend auf dem Wasserbad im Hochvak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Äther versetzt. Die äther. Schicht trennt man ab, wäscht mehrere Male mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat/Tierkohle. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 500 mg (80%) eines gelbgrünen Öles zurück. Die Chromatographie an Kieselgel H, Merck (Laufmittel: CHCl_3) ergibt ein gelbes fluoreszierendes Öl, das nach kurzer Zeit fest wird. Durch Verreiben mit $P\dot{A}$ bei 0° gelangt man zu Kristallen vom Schmp. 25—40°. Wegen der leichten Löslichkeit in $P\dot{A}$ und des tiefen Schmelzpunktes kann man die Substanz nicht umkristallisieren.

Im Dünnschichtchromatogramm sieht man neben dem Hauptflecken bei R_F -Wert 0,83 einen zweiten vom R_F -Wert 0,78.

$C_{16}H_{19}NO_3$. Ber. C 70,31, H 7,01, N 5,12, OC_2H_5 16,68, Br 0,00.
Gef. C 69,15, H 6,78, N 5,12, OC_2H_5 16,09, Br 1,15.

Offensichtlich enthält die Analysensubstanz Spuren des Ausgangsmaterials, die sich nicht entfernen lassen.

Die Umsetzung von **20** mit Lithiumcarbonat/Lithiumbromid in Dimethylformamid oder Natriummethylat/Dimethylformamid ergibt ein Öl, das mit dem oben beschriebenen Produkt identisch ist. Auch hier zeigen sich zwei Flecken im Dünnschichtchromatogramm.

3-[3-Methyl-buten-(3)-yloxy]-indol-carbonsäure-(2) (23)

Die Darstellung aus **22** verläuft analog wie für **18** beschrieben, mit der Abänderung, daß 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird. Ausb. 344 mg (70%) Rohprodukt aus 547 mg (2 mMol) **22**.

Das Rohprodukt fällt zunächst als Öl an, das aber beim Anreiben mit $P\ddot{A}$ (40°) fest wird.

Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man weiße, filzige Nadeln vom Schmp. 107—109° (Ausb. 40%). Die Verbindung ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. Laufmittelgemisch: Benzol/Methanol/Eisessig (45 : 8 : 4), R_F -Wert: 0,63.

$C_{14}H_{15}NO_3$. Ber. C 68,56, H 6,16, N 5,71.
Gef. C 68,32, H 6,26, N 5,89.

3-[3-Methyl-buten-(3)-yloxy]-indol (24)

Die Decarboxylierung von **24** erfolgt wie bei **19** angegeben, nur diente als Lösungsmittel Dimethylanilin mit einer Spatelspitze Jod oder Tetralin unter Zusatz von Kieselsäure.

Die Ausbeuten an Rohprodukt sind in beiden Fällen etwa 90%. Destilliert man das Rohprodukt bei 0,05 Torr, so erhält man ein braungrünes Öl vom Sdp. 100°, das zu etwa 90% einheitlich ist, wie sich aus dem Dünnschichtchromatogramm ergibt (Laufmittel: $CHCl_3$).

$C_{13}H_{15}NO$. Ber. C 77,58, H 7,51, N 6,96.
Gef. C 74,79, H 7,33, N 7,19.

N-Nitroso-N-äthoxycarbonylamino-acetaldehyd-diäthylacetal

Die Nitrosierung des N-Äthoxycarbonylamino-acetaldehyd-diäthylacetals verläuft, wie für **10** beschrieben. Aus 39 g (0,19 Mol) Urethan erhält man 31 g (70%) der rohen Nitrosoverbindung, die für weitere Umsetzungen rein genug ist. Durch Destillation im Hochvak. (kleine Ansätze!) gelangt man zu einem hellroten, grünlich fluoreszierenden Öl vom Sdp._{0,1} 70°.

$C_9H_{18}NO_2$. Ber. C 46,15, H 7,75, N 11,96.
Gef. C 46,20, H 7,97, N 12,16.

3-[2,2-Diäthoxy-äthoxy]-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (25)

Die Darstellung aus **4** und dem Diazoacetal erfolgt wie bei **11** beschrieben unter Verwendung von 11,7 g (50 mMol) Nitrosourethan, 2,8 g (50 mMol) KOH in 25 ml Äthanol und 10,25 g (50 mMol) **4**; Ausb. 10,5 (65%, Rohprodukt bez.

auf Nitrosourethan). Das Rohprodukt fällt meistens als braunes Öl an und ist für die weiteren Umsetzungen rein genug. Es kann durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden (Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{Äther}$, 95 : 5). So erhält man ein gelbliches Produkt, das man durch Petrolätherextraktion im Soxhlet-Apparat weiter reinigt. Schmp. 51—53° (gelbliche verfilzte Nadeln). Dünnschichtchromatographisch einheitlich. R_F -Wert: 0,45, UV-Spektrum: λ_{max} . 230 m μ und 295 m μ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Ber. C 63,54, H 7,21, N 4,36.
Gef. C 63,25, H 7,00, N 4,59.

*Diazoacetaldehyd-diäthylacetal*¹⁷⁻¹⁹

Die Darstellung erfolgt analog **10**. Der mit Benzoesäure bestimmte Gehalt an Diazoverbindung entspricht einer Ausb. von etwa 60%.

3-[2,2-Diäthoxy-äthoxy]-indol (26)

Die Darstellung verläuft analog, wie bei **18** beschrieben (2 Tage unter Rückfluß kochen).

Aus 3,21 g (10 mMol) **25**, 0,56 g (10 mMol) KOH in 7 ml 70proz. Äthanol erhält man 1,82 g (62%) Rohprodukt als gelbliches Öl, das beim Anreiben erstarrt. Umkristallisieren aus Cyclohexan unter Zusatz von Tierkohle und nachfolgende Extraktion mit *PÄ* (40%) führt zu einer farblosen Verbindung, Schmp. 89—91°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Ber. C 61,42, H 6,53, N 4,78.
Gef. C 61,41, H 6,52, N 4,89.

3-Äthoxy-5-oxo-2,3-dihydro-5H, 6H-1,4-dioxepino[6,7-b]-indol (28)

Man destilliert 1 g (3,42 mMol) **26** mit 50 ml wasserfr. Xylol und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 5 Stdn., wobei man abdestilliertes Äthanol—Xylol-Gemisch durch Zugabe von frischem Xylol ersetzt. Das Xylol wird auf dem Wasserbad im Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung schüttelt man mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat/Tierkohle. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 500 mg (59,2%) schwachgelbe, in Alkali unlösliche Kristalle zurück. Schmp. 136—137° [nach Extraktion mit *PÄ* (40°)]. IR-Spektrum: Carbonylbande bei 1670/cm. NMR-Spektrum: 1 H(S) 0,6 τ = NH; 4 H(M) um 2,6 τ = Ringprotonen; 1 H(S) 4,5 τ = tert. H; 2 H(S) 5,5 τ = Ring CH_2 ; 2 H(M) um 6 τ und 3 H(T) 8,6 τ = 3 Protonen der Äthoxygruppe.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 63,15, H 5,30, N 5,66, OC_2H_5 18,22.
Gef. C 62,53, H 5,31, N 5,65, OC_2H_5 17,97.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Durch Erwärmen von **26** oder von **28** mit schwefelsaurer Dinitrophenylhydrazinlösung kommt man zum gleichen Dinitrophenylhydrazon vom Zersp. 164°. Die IR-Spektren der Hydrazone sind identisch.

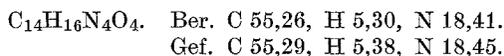
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$. Ber. C 53,40, H 4,01, N 16,39.
Gef. C 53,77, H 4,04, N 15,98.

¹⁸ Vgl. *F. Fischer* und *H. Riese*, *J. prakt. Chem.* **12**, 177 (1961).

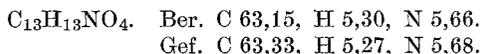
¹⁹ Brit. Pat. 584 918 (*J. Heilbron*); *Chem. Abstr.* **41**, 4176 (1947).

Semicarbazon von 27

Man löst 9 g (28 mMol) **25** in etwa 30 ml Äthanol, gibt Wasser hinzu, bis eine Trübung eintritt und kocht nach Zusatz von 9 g Semicarbazidhydrochlorid 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Anschließend stellt man die Lösung in ein Eisbad. Beim Anreiben fällt das Semicarbazon in Form von gelblichen Kristallen aus. Ausb. 4,5 g (52,8%), Schmp. 182—184° (mehrfach aus 75proz. Äthanol).

*3-[2-Oxo-äthoxy]-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (27)*

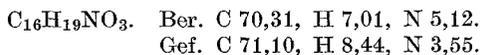
Man erhitzt 4,5 g (14,8 mMol) rohes Semicarbazon mit einer Lösung von 13,2 g (0,15 Mol) Brenztraubensäure, 60 ml Wasser und 3 g Eisessig im Wasserbad. Nach etwa 1/2 Stde. hat sich bis auf etwas Harz alles gelöst. Die heiße, filtrierte Lösung gießt man auf ein Eis—Kochsalz-Gemisch und äthert 3mal aus, möglichst bevor das Brenztraubensäuresemicarbazon ausfällt. Aus dem Äther wird die vorhandene Brenztraubensäure durch Ausschütteln mit verd. Na₂CO₃-Lösung entfernt, dann der Äther mit Wasser alkalifrei gewaschen und über Natriumsulfat/Tierkohle getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 2 g (54,5%) eines gelbbraunen Öles zurück, das manchmal auskristallisiert. Extrahiert man die rohe Substanz 12 Stdn. aus der Hülse mit P \bar{A} (40°), so erhält man schwachgelbe filzige Nadeln vom Schmp. 91—93°.

*Carbonyl-Olefinierungs-Reaktion von 27 mit Isopropyltriphenylphosphonium-glyd*

Man suspendiert 5,4 g (14 mMol) Isopropyl-triphenyl-phosphoniumbromid unter Reinstickstoff in 50 ml absol. Äther und rührt nach Versetzen mit 13,5 ml (13,25 mMol) 0,98 *n*-Phenyllithium 1 Stde. Das Salz geht unter Rotfärbung größtenteils in Lösung.

Unter kräftigem Rühren gibt man innerhalb von 5 Min. 1,82 g (7,4 mMol) **27** (Rohprodukt) in 20 ml absol. Tetrahydrofuran zu, wobei Entfärbung eintritt und ein gelber, käsiger Niederschlag ausfällt. Man läßt 12 Stdn. bei Raumtemp. rühren, dann 2 Stdn. bei 50—60°, ohne daß sich das Aussehen des Niederschlages ändert. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat nach Zusatz von 100 ml Äther mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung trocknet man mit Natriumsulfat/Tierkohle und dampft den Äther anschließend ab.

Es bleiben 340 mg (16,9%) eines Öls zurück, das im Dünnschichtchromatogramm (CHCl₃, Kieselgel) drei gleichstarke Flecken ergibt. Nach 2maliger präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CHCl₃) erhält man 50 mg (2,5%) eines Öls, das allmählich kristallisiert.



(5 Stdn. im Vak. bei 50°, unter Berücksichtigung von 0,2 mg Asche.)