

Umkristallisieren aus Wasser ergab lange Nadeln (IX), die bei 282–285° (Zers.) schmolzen. Ausb. 0.14 g (94% d.Th.).

2. Mit Chromsäure: 0.2 g I in 5 ccm Eisessig wurden mit 0.15 g Chromsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen wurde mit verd. Schwefelsäure versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Beim Ansäuern fiel das rohe Produkt aus; aus Wasser umkristallisiert, Nadeln (IX) vom Schmp. 282–285°. Ausb. 0.052 g (35% d.Th.).

3. Durch einfaches Erhitzen in Essigsäure: 0.1 g I in 5 ccm Eisessig wurden 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden 0.08 g unveränderter Ausgangsstoff (I) vom Schmp. 255–256° (Zers.) erhalten.

40. Hans Plieninger und Klaus Suhr: Die Synthese des [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyds, des 4-Cyanmethyl-indols und der Indolyl-(4)-essigsäure aus α -Naphthylamin

(Unter Mitarbeit von Gerhard Werst und Bernhard Kiefer)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 21. September 1955)

Herrn Professor Dr. Karl Freudenberg in Dankbarkeit gewidmet

Bei der Ozonisierung von 1-Acetamino-5,8-dihydro-naphthalin in Methanol wird ein Hydroperoxyd erhalten, das nach Hydrierung und Säurebehandlung in [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd übergeht. Über das Oxim werden daraus 4-Cyanmethyl-indol und Indolyl-(4)-essigsäure gewonnen. Als Zwischenstufe wird ein Carbinolamin angenommen.

In 4-Stellung substituierte Indolderivate beanspruchten besonderes Interesse im Zusammenhang mit Synthesemöglichkeiten für die Lysergsäure. Bekanntlich nimmt diese unter den Indolalkaloiden insofern eine Sonderstellung ein, als in ihr das Indolsystem in (cd)-Stellung¹⁾ anelliert ist, was einer Substitution des Indols in 3,4-Stellung gleichkommt. In die 3-Stellung des Indols lassen sich relativ leicht Substituenten einführen, dagegen müssen solche im „Benzolring“ schon vor der Cyclisierung zum Indol vorhanden sein. Der Ringschluß von der 3- in die 4-Stellung ist bisher nur einmal, bei einem Abkömmling des 5-Hydroxy-indols²⁾, gelungen, bei dem die 4-Stellung durch die Nachbarschaft der OH-Gruppe aktiviert war. Im Indolinsystem dagegen war eine solche Cyclisierung Ausgangspunkt der eleganten Lysergsäure-Synthese von R. B. Woodward und Mitarbeiter³⁾.

Ausschließlich in der 4-Stellung substituierte Indolkörper sind nur in geringer Zahl bekannt, weil die bis vor kurzer Zeit meist in Frage kommende Indolsynthese nach E. Fischer zu Gemischen der 4- und 6-Isomeren führt. So sind beschrieben:

¹⁾ Zur Nomenklatur siehe Ring-Index.

²⁾ H. Plieninger u. T. Suehiro, Chem. Ber. 88, 550 [1955].

³⁾ R. B. Woodward, E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. Bruce Kline, M. J. Mann u. R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc. 76, 5256 [1954].

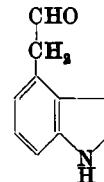
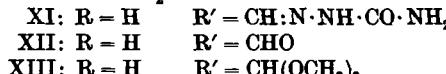
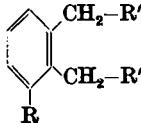
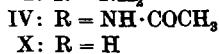
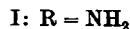
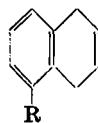
4-Methyl-indol⁴⁾, 4-Chlor-, 4-Cyan-, 4-Carboxy-indol⁵⁾, 4-Brom-, 4-Amino-indol⁶⁾, 4-Jod-indol⁷⁾, 4-Hydroxymethyl-, 4-Formyl-indol⁸⁾; alle diese Verbindungen wurden im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese der Lysergsäure gewonnen.

Es war aber bisher nicht gelungen, in die 4-Stellung eine Gruppe mit mehr als einem C-Atom einzuführen; diese Arbeit berichtet über einen Weg zur Darstellung solcher Verbindungen.

Der Versuch, die Seitenkette des 4-Carboxy-indols über das 4-Hydroxymethyl-indol und das 4-Chlormethyl-indol zum 4-Cyanmethyl-indol zu verlängern, scheiterte an der Unmöglichkeit der Darstellung des 4-Chlormethyl-indols aus dem etwa gleichzeitig mit E. Hardegger und H. Corrodi⁹⁾ erhaltenen 4-Hydroxymethyl-indol.

Die Arndt-Eistert-Synthese stieß schon am Anfang auf Schwierigkeiten, da sich das Chlorid der Indol-carbonsäure-(4) nicht darstellen ließ.

Eine neue Synthesemöglichkeit für 4-substituierte Indolderivate liegt in der oxydativen Aufspaltung der isolierten Doppelbindung im 5.8-Dihydro-naphthylamin-(1) (I), das durch Reduktion von α -Naphthylamin leicht zugänglich ist⁹⁾.



Der hierbei intermediär auftretende Dialdehyd (II) sollte sogleich Ringschluß zum Indolyl-(4)-acetaldehyd (III) eingehen. Wir haben die Doppelbindung nach sechs verschiedenen Methoden angegriffen, wobei wir nach anfänglichen Mißerfolgen im wesentlichen die N-Acetyl-Verbindung (IV) einsetzten.

Die Ergebnisse sind die folgenden:

1. Kaliumpermanganat dehydriert zu 1-Aacetamino-naphthalin.
2. Die Behandlung mit Brom führt zu 1-Aacetamino-6.7-dibrom-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin, aus dem durch Umsetzung mit Silbercarbonat in geringer Menge 1-Aacetamino-6.7-dihydroxy-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin erhalten wird, dessen weitere Reaktionen wegen der schlechten Ausbeuten nicht weiter verfolgt wurden.

⁴⁾ Isoliert aus Steinkohlenteer: O. Kruber, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2877 [1929].

⁵⁾ F. C. Uhle, J. Amer. chem. Soc. **71**, 761 [1949].

⁶⁾ H. Plieninger, Chem. Ber. **88**, 370 [1955].

⁷⁾ Privatmitteilung von Hrn. Dr. E. Hardegger, Zürich.

⁸⁾ E. Hardegger u. H. Corrodi, Helv. chim. Acta **37**, 1826 [1954].

⁹⁾ F. M. Rowe u. E. Levin, J. chem. Soc. [London] **117**, 1576 [1920].

3. Bei der Oxydation mit Perameisensäure konnten keine Reaktionsprodukte isoliert werden.

4. Die Einwirkung von Perbenzoësäure führt in 40-proz. Ausbeute zum erwarteten Epoxyd, das bei saurer Hydrolyse das Glykol liefert.

5. Die Reaktion mit Hypochlorit ergibt ein öliges Chlorhydrin, das bei alkalischer Behandlung in das Epoxyd übergeht. Diese Methode ist von den bisher geschilderten die beste.

6. Die Ozonisierung bringt präparativ brauchbare Ergebnisse, die genauer beschrieben werden sollen.

Läßt man Ozon bei -70° auf eine Lösung von 1-Acetamino-5,8-dihydro-naphthalin in reinen Chlorkohlenwasserstoffen einwirken, so fällt ein heller Niederschlag aus, der nach Absaugen und Trocknen beim Reiben ohne Brisanz verpufft. Das Ozonisierungsprodukt ist unlöslich in Äther und Benzol, löslich in Methanol und offenbar polymer. Mit einer heißen wäßrig-methanolischen Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat kann man unter Hydrolyse der Peroxydbindungen, analog einer von J. P. Wibaut¹⁰⁾ angegebenen Methode, ein gut kristallisiertes Semicarbazon erhalten, das die Zusammensetzung $C_{13}H_{14}O_2N_4$ hat. Wie weiter unten gezeigt wird, handelt es sich um das [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd-semicarbazone. Die hydrierende Spaltung der Peroxydbindungen unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle oder Calciumcarbonat als Katalysator ergibt ein zähes Öl, das erst nach Behandlung mit verd. Säuren (wir verwendeten meist Oxalsäure) in der Wärme das gleiche Semicarbazon liefert.

Die so erhaltenen Ausbeuten an Semicarbazone schwanken jedoch stark, auch ist das Umkristallisieren bis zur Reinheit der Substanz schwierig. Bessere Ergebnisse werden bei der Ozonisierung in Methanol erhalten. Beim Eindampfen der mit Ozon behandelten methanolischen Lösung kristallisiert eine farblose Verbindung der Zusammensetzung $C_{13}H_{17}O_5N$ aus; sie enthält eine Methoxygruppe, macht aus Kaliumjodidlösung Jod frei und entwickelt mit Bleitetraacetat in Eisessig Sauerstoff. Es liegt also ein Methoxy-hydroperoxyd vor, was nach den von R. Criegee¹¹⁾ entwickelten Vorstellungen über den Mechanismus der Ozonisierungsreaktion auch zu erwarten ist. Danach sollte die Ozonolyse im vorliegenden Fall folgendermaßen verlaufen.

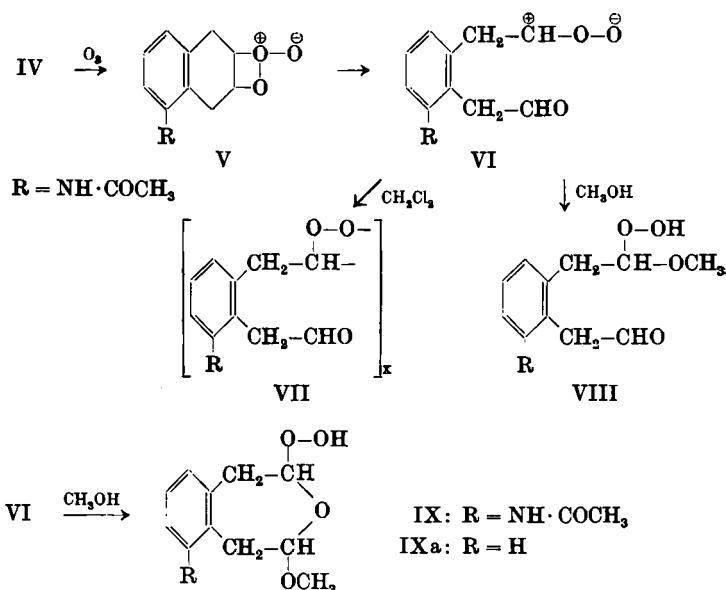
Über das hypothetische „Molozonid“ (V) bildet sich das Zwitterion (VI), das sich im unpolaren Medium (Chlorkohlenwasserstoffe) polymerisiert (VII), in Methanol OCH_3^{\ominus} und H^{\oplus} unter Bildung eines Methoxyhydroperoxyds (VIII) addiert. Die Entstehung eines cyclischen Perhalbacetals (IX) soll auch in Betracht gezogen werden.

Nach der katalytischen Hydrierung (Palladiumträgerkatalysator), bei der 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wird, und anschließender Säurebehandlung entsteht wieder [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd, der sich als Semicarbazone

¹⁰⁾ J. P. Wibaut u. L. W. F. Kampschmidt, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **78**, 431 [1954].

¹¹⁾ R. Criegee u. G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **564**, 9 [1949], und spätere Arbeiten.

bestimmen läßt. Die Ausbeute liegt hier wesentlich höher (65 % d. Th.) und ist gut reproduzierbar. Der Aldehyd wurde auch als 2,4-Dinitro-phenylhydra-zon und als Oxim charakterisiert und konnte schließlich auch in kristalli-sierter Form isoliert werden (Schmp. 65–67°).



Es ist auffällig, daß immer nur Mono-semicarbazone, -oxim usw., aber niemals Bis-semicarbazone, -oxim usw. gebildet wird, was nach Formel VIII zu erwarten wäre. Wir prüften deshalb die Verhältnisse am 1,4-Dihydro-naphthalin (X) als Modellsubstanz. Ozonisiert man 1,4-Dihydro-naphthalin in Methanol unter gleichen Bedingungen, so erhält man ein öliges Produkt mit Peroxydeigenschaften, dessen Infrarotspektrum eine kräftige Carbonylbande aufweist. Das spricht gegen die cyclische Acetalform IXa und damit wird die entsprechende Form mit Acetaminogruppe (IX) auch unwahrscheinlich.

Hydriert man mit Palladiumträgerkatalysator und erwärmt die wäßrige-methanolische Lösung mit Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat, so bildet sich das sehr schwerlösliche Disemicarbazone des 1,2-Phenylen-diacet-aldehyds (XI), das sich mit einer von H. Plieninger und G. Werst¹²⁾ auf anderem Wege hergestellten Probe als identisch erwies. Die schon von S. Cof-fey¹³⁾ vergeblich versuchte Isolierung des 1,2-Phenylen-diacetaldehyds (XII) gelang uns wegen der Unbeständigkeit dieser Verbindung nicht. Nimmt man die Ozonolyse des 1,4-Dihydro-naphthalins in Hexan vor und hydriert in der von F. G. Fischer¹⁴⁾ angegebenen Weise in Methanol unter Druck, wobei Acetale entstehen, so erhält man ein (nicht ganz reines) Öl, das etwa 4 Methoxygruppen enthält (XIII).

¹²⁾ Chem. Ber. 88, 1956 [1955].

¹³⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 42, 414 [1923].

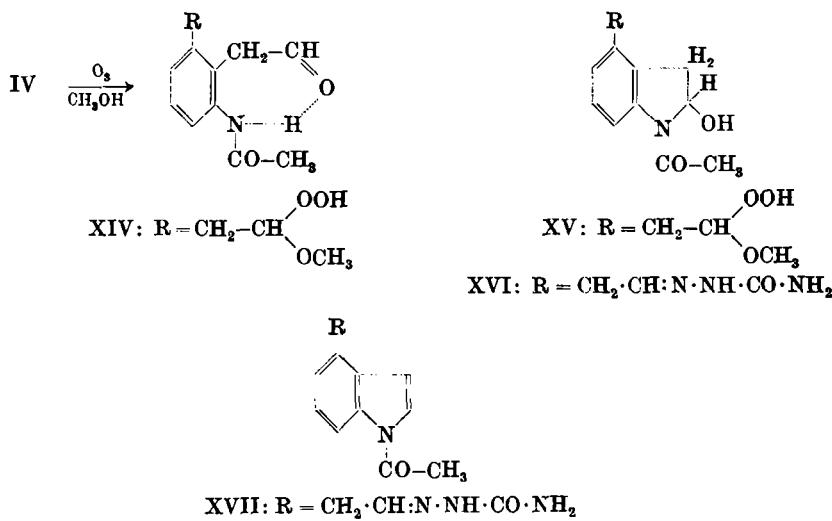
¹⁴⁾ F. G. Fischer, H. Düll u. L. Ertel, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1467 [1932].

Der Grund dafür, daß die zweite Aldehydgruppe bei unseren Verbindungen mit Acetaminogruppe nicht mit Semicarbazid reagiert, muß in der Nachbarschaft der Aldehydfunktion zu der Säureamidgruppe liegen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß unmittelbar nach Sprengung der Doppelbindung bereits eine sterisch und energetisch begünstigte Wasserstoffbrücke (XIV) zwischen dem Stickstoffatom der Acetaminogruppe und dem Sauerstoffatom der Aldehydgruppe ausgebildet wird. Diese Protonenbrücke dürfte dann sofort zur Bildung des Carbinolamins (XV) führen, in dem die eine Carbonylfunktion maskiert ist. Für diese Annahmen sprechen die folgenden Beobachtungen:

1. Es gelang uns, durch schonende Umsetzung mit Semicarbazid aus dem Hydrierungsprodukt des Methoxy-hydroperoxyds ein Semicarbazon der Zusammensetzung $C_{13}H_{16}O_3N_4$ zu gewinnen, dem wir die Strukturformel XVI zuteilen. Durch Säurebehandlung, auch schon beim Erhitzen mit Wasser, geht es unter Wasserabspaltung über in das oben erwähnte Semicarbazon des [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyds¹⁵⁾ (XVII).

2. Reduziert man das Hydroperoxyd mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man eine Lösung, die mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure die für Indolverbindungen charakteristische Rotfärbung zeigt. Das ist nur zu verstehen, wenn ein Carbinolamin vorgelegen hat.

Aus dem [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldoxim stellten wir durch Kochen mit Acetanhydrid das 1-Acetyl-4-cyanmethyl-indol dar; bei beiden Verbindungen



läßt sich die Acetylgruppe leicht durch kurzes Kochen mit Natriumcarbonatlösung abspalten. Das Indolyl-(4)-acetaldoxim entsteht auch, wenn der Aldehyd mit Hydroxylamin in der Siedehitze behandelt wird. Durch alkalische Verseifung des Nitrils erhält man die Indolyl-(4)-essigsäure, die durch

¹⁵⁾ Über die Bildung von Carbinolaminen aus Säureamiden und Carbonylverb. vergl. B. Witkop, Vortrag auf dem Internationalen Kongreß für reine und angew. Chem. 1955.

Erhitzen mit Resorcin unter Decarboxylierung in 4-Methyl-indol übergeht. Das Debye-Scherrer-Diagramm vom Pikrat des Decarboxylierungsprodukts war identisch mit dem einer Vergleichsprüfung¹⁶⁾.

Damit ist die Konstitution der oben beschriebenen Indolverbindungen bewiesen.

Nach dem angegebenen Verfahren gelingt es, das 1-Acetyl-4-cyanmethyl-indol ohne Isolierung der Zwischenstufen aus 1-Aacetamino-5.8-dihydro-naphthalin in kurzer Zeit und in einer Ausbeute von 35 % d. Th. zu synthetisieren. Damit sind eine Anzahl von Indolverbindungen mit Substituenten in 4-Stellung bequem zugänglich geworden.

Der Badischen Anilin- & Soda-fabrik, Ludwigshafen, sind wir für die Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet, dem Fonds der Chemie für eine finanzielle Zuwendung.

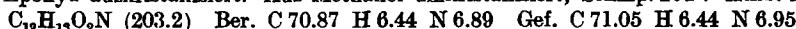
Beschreibung der Versuche

1-Aacetamino-5.8-dihydro-naphthalin (IV): Für die Darstellung des Ausgangsmaterials wurde die von F. M. Rowe und E. Levin⁹⁾ angegebene Vorschrift folgendermaßen abgeändert:

588 g absol. Xylool, 147 g absol. Alkohol und 50 g α -Naphthylamin werden unter Rückfluß auf 90–110° erhitzt. Innerhalb von 2 Stdn. setzt man portionsweise 36.6 g Natrium unter Rühren zu. Danach wird das noch etwa 60–70° heiße Gemisch in 600 ccm Eiswasser gegossen, die Xyloschicht abgetrennt und mit 200 ccm Wasser mehrmals gewaschen. Aus der gewaschenen Lösung fällt man das 5.8-Dihydro-naphthylamin-(1) mit einer Mischung von 150 ccm Wasser und 55 ccm konz. Salzsäure als Hydrochlorid. Dieses wird abgesaugt, in der Siedehitze in 450 ccm Wasser gelöst und mit 20-proz. Kalilauge in die freie Base verwandelt. Das Amin nimmt man in Benzol auf und stellt daraus mit einem Überschuß (etwa 40 g) Acetanhydrid die 1-Aacetamino-Verbindung her. Aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 164°; Ausb. 45 g.

1-Aacetamino-6.7-epoxy-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin

a) Über das Chlorhydrin: 3 g des 1-Aacetamino-5.8-dihydro-naphthalins werden in 40 ccm Tetrahydrofuran mit 20 ccm einer Lösung von Unterchloriger Säure (0.0638 g/ccm) bei 5° geschüttelt. Nachdem kein Hypochlorit mehr nachweisbar ist, gibt man erneut 20 ccm der Lösung zu und lässt 30 Min. stehen. Man extrahiert zweimal mit Äther, schüttelt mit Hydrogensulfatlösung und Wasser und trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 4 g eines Öls. Das ölige Chlorhydrin wird mit 15 ccm 2n NaOH kurze Zeit auf 40° erwärmt, wobei das Epoxyd auskristallisiert. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 204°. Ausb. 1 g.



b) Mit Benzopersäure: 5 g des Dihydroderivates werden mit überschüss. Benzopersäure-Chloroformlösung bei 20° 10 Tage stehengelassen. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms zurückbleibende Kristallbrei wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 204°, Ausb. 2 g.

1-Aacetamino-6.7-dihydroxy-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin

a): 1.8 g des Epoxyds werden mit 20 ccm 2 n Essigsäure 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Verbindung nach und nach in Lösung geht. Die Essigsäure wird i. Vak.

¹⁶⁾ Wir danken der Gesellschaft für Teerverwertung, Duisburg, für die Überlassung einer Probe 4-Methyl-indol.

abdestilliert und der sehr gut wasserlösliche Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert. Schmp. 186–187°. Ausb. 860 mg.

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221.3) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.32 Gef. C 65.40 H 6.80 N 6.23

b): 5 g 1-Aacetamino-6.7-dibrom-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin (Schmp. 179–180°) werden mit 1000 ccm Wasser und 4.5 g Silbercarbonat 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung mit Tierkohle gekocht, filtriert und i. Vak. auf 50 ccm eingedampft. Beim Stehenlassen scheiden sich einige Kristalle des Ausgangsmaterials ab, die abgesaugt werden. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 185–187°. Ausb. 0.8 g.

Ozonisierung in Methylenechlorid

7 g des Acetylamin IV werden in 700 ccm reinem Methylenchlorid gelöst und bei –70° mit 4% Ozon enthaltendem Sauerstoff behandelt; nach Einleiten der auf eine Doppelbindung berechneten Menge Ozon färbt sich die Mischung blau, die Ozonisierung wird abgebrochen. Beim Absaugen des ausgefallenen hellen Niederschlages bleibt ein amorphes Pulver zurück, das sich an der Luft schnell verändert und, besonders in Gegenwart von Feuchtigkeit, in dunkelbraune Schmieren übergeht. Aus wäßrig-methanolischer Kaliumjodidlösung scheidet eine Probe der Substanz Jod aus. Wegen der Labilität der Verbindung war keine Elementaranalyse durchführbar.

Die Darstellung des Semicarbazons des [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyds aus diesem polymeren Ozoneinwirkungsprodukt durch hydrolytische oder hydrierende Spaltung liefert schlechte Ausbeuten und oft unreine Produkte¹⁷⁾. Diese Reaktionen werden hier nicht eingehend beschrieben, weil die Ozonolyse in Methanol, die später ausführlich abgehandelt wird, bedeutend bessere Resultate liefert. Identität der verschiedenen Semicarbazone, die sich in ihren Analysendaten oft recht erheblich unterscheiden, ergab das Debye-Scherrer-Diagramm.

Ozonisierung in Methanol: 10 g 1-Aacetamino-5.8-dihydro-naphthalin werden in 700 ccm Methanol gelöst und bei –70° mit etwa 4% Ozon enthaltendem Sauerstoff behandelt. Damit das Ausgangsmaterial nicht wieder auskristallisiert, wird anfangs nicht so intensiv gekühlt. Bei beginnender Blaufärbung der Lösung wird die Ozonisierung beendet.

Beim Abdampfen des Methanols i. Vak. bleibt ein gelblicher Sirup zurück, der nach kurzer Zeit kristallisiert. Die zweimal aus Methanol umkristallisierten farblosen Nadeln schmelzen bei 138°. Ausb. etwa 6 g.

Eine Probe des Methoxy-hydroperoxyds setzt aus wäßrig-methanolischer Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit und entwickelt mit Bleitetraacetat in Eisessig Sauerstoff.

$C_{13}H_{17}O_5N$ (267.3) Ber. C 58.42 H 6.46 N 5.24 OCH_3 11.62
Gef. C 58.63 H 6.63 N 5.42 OCH_3 11.82

Überführung des Hydroperoxyds in [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd: Ohne Isolierung des Hydroperoxyds überführt man die nach der Ozonisierung erhaltene noch kalte methanol. Lösung in einen Dreihalskolben und röhrt sie in Gegenwart von Palladium auf Calciumcarbonat oder besser auf Kohle in Wasserstoffatmosphäre intensiv bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1200 ccm). Die methanol. Lösung wird dann bei 30° i. Vak. bis auf 300 ccm eingedampft. Nach Zugabe von 20 g Oxalsäure und 300 ccm Wasser kocht man 15 Min. auf dem Wasserbad. Durch Zusatz von weiteren 500 ccm Wasser wird der Aldehyd als Öl gefällt und in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird mit Wasser und verdünnter Natriumcarbonatlösung gewaschen, wobei geringe Mengen saurer Bestandteile entfernt werden. Nach dem Eindampfen der benzolischen Lösung hinterbleibt ein öliger Rückstand. Ausb. 8 g.

Eine Probe des Öls wird in verd. Methanol gelöst und mit Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat versetzt; es fällt sofort das gut kristallisierte Semicarbazone (XVII) aus. Nach dem Umkristallisieren zeigt es einen Schmelzpunkt von 210–211°.

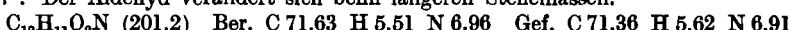
$C_{13}H_{14}O_2N_4$ (258.3) Ber. C 60.50 H 5.58 N 21.70 Gef. C 60.47 H 5.54 N 21.43

¹⁷⁾ K. Suhr, Diplomarb. Heidelberg 1955.

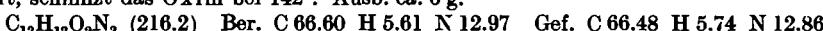
Eine weitere Probe wird mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 50-proz. Essigsäure erwärmt. Beim Abkühlen scheidet sich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazen ab. Schmp. 188°.



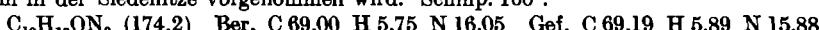
Zur Darstellung des krist. Aldehyds wird der rohe ölige Aldehyd in peroxydfreiem Äther gelöst und mit wenig Petroläther versetzt; dabei fallen geringe Mengen Verunreinigungen aus. Nach dem Filtrieren dampft man i. Vak. ein und löst den Rückstand in 20 ccm Äthanol. Beim Abkühlen auf -40° scheidet sich der Aldehyd sirupös aus; man gießt den überstehenden Alkohol ab und beläßt die Probe einige Zeit bei 0°, wobei ein Teil kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt der Aldehyd bei 65-67°. Der Aldehyd verändert sich beim längeren Stehenlassen.



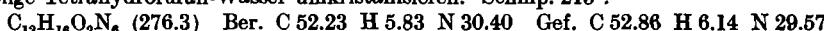
[1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldoxim und Indolyl-(4)-acetaldoxim: 8 g des rohen, nicht kristallinen Aldehyds werden mit einer Mischung von 9 g Natriumcarbonat, 9 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 250 ccm Methanol und 120 ccm Wasser geschüttelt. Nach kurzer Zeit fällt ein schweres Öl aus, das in Chloroform aufgenommen wird. Die Chloroformlösung wird gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Stehenlassen größtenteils. Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt das Oxim bei 142°. Ausb. ca. 6 g.



Das Indolyl-(4)-acetaldoxim wird erhalten, wenn die Umsetzung mit Hydroxylamin in der Siedehitze vorgenommen wird. Schmp. 160°.



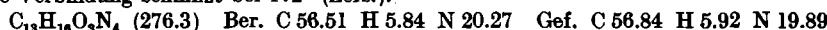
1,2-Phenylen-bis-[acetaldehyd-semicarbazone]: 2 g 1,4-Dihydro-naphthalin¹⁸⁾ werden in Methanol gelöst und bei -70° ozonisiert. Danach wird die Lösung mit Natriumacetat und der berechneten Menge Semicarbazid-hydrochlorid versetzt und kurz auf dem Wasserbad aufgekocht. Nach mehrstündigem Aufbewahren wird von den ausgefallenen farblosen Kristallen abgesaugt. Das Bis-semicarbazone ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln extrem schwerlöslich und läßt sich nur aus einer größeren Menge Tetrahydrofuran-Wasser umkristallisieren. Schmp. 215°.



1,2-Phenylen-bis-[acetaldehyd-dimethylacetal]: 2 g 1,4-Dihydro-naphthalin werden in 150 ccm n-Hexan gelöst und bei -70° mit der (auf eine Doppelbindung) berechneten Menge Ozon behandelt. Die durch Absaugen vom Hexan befreite farblose Masse wird in Methanol aufgeschlämmt und in einem kleinen Autoklaven nach der Methode von F. G. Fischer¹⁴⁾ hydriert. Das nach dem Verdampfen des Methanols zurückbleibende Öl wird in Äther aufgenommen und mit einer wäßrigen Lösung von Natriumacetat und Semicarbazid-hydrochlorid von Aldehydbeimengungen gereinigt. Das Öl hat einen Sdp. von 110°/0.02 Torr und zersetzt sich beim Destillieren teilweise. Die Verbindung konnte deshalb nicht rein erhalten werden.



Semicarbazone $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_4$ (XVI): 2 g des rohen Materials, wie es nach der Ozonisierung und anschließenden Hydrierung nach dem Eindampfen i. Vak. anfällt, werden in 5 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 500 mg Natriumcarbonat und 500 mg Semicarbazid-hydrochlorid in 5 ccm Wasser vermischt; nach einigen Minuten fällt ein krist. Niederschlag aus, der abgesaugt und mehrfach mit Wasser gewaschen wird. Die Verbindung schmilzt bei 172° (Zers.).



In der Hitze löst sich die Verbindung in Wasser, kann aber daraus nicht unverändert umkristallisiert werden; kocht man mit 0.02 n H_2SO_4 , so erhält man beim Erkalten das Semicarbazone vom Schmp. 210°.

Reduktion des Methoxy-hydroperoxyds mit Lithiumaluminiumhydrid: 1 g Peroxyd wird in der hinreichenden Menge warmen Tetrahydrofurans gelöst und diese

¹⁸⁾ H. G. Derx, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 41, 337 [1922].

Lösung in eine Aufschämmung von 500 mg (Überschuß) Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter kräftigem Rühren eingetropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, dann zuerst mit feuchtem Tetrahydrofuran und darauf mit starker Natronlauge das überschüssige LiAlH₄ zersetzt. Die Tetrahydrofuranschicht wird über Kaliumhydroxyd getrocknet und eingedampft. Es bleibt ein braunes Öl zurück, das starke Ehrlich-Reaktion zeigt. Die Untersuchung der Verbindung ist im Gange.

1-Acetyl-4-cyanmethyl-indol und **4-Cyanmethyl-indol**: 8 g des rohen [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldoxims (Kristalle und Öl) werden mit 200 ccm Acetanhydrid 1 Stde. in Stickstoffatmosphäre gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 30 ccm Methanol gelöst. Nach längerem Stehenlassen fallen 5.2 g Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 150–152° haben.

$C_{12}H_{10}ON_2$ (198.1) Ber. C 72.72 H 5.05 N 14.15 Gef. C 72.89 H 5.31 N 14.10

1 g des 1-Acetyl-nitrils wird mit 20 ccm Alkohol und 20 ccm 2n Na₂CO₃, 1 Stde. gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein Öl aus, das in der Kälte kristallisiert. Aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert, schmilzt das 4-Cyanmethyl-indol bei 115°.

$C_{10}H_8N_2$ (156.2) Ber. C 76.90 H 5.13 N 17.95 Gef. C 76.86 H 5.19 N 18.13

Indolyl-(4)-essigsäure: Die Verseifung des Nitrils erfolgt in bekannter Weise mit starker wäßrig-alkohol. Kalilauge. Aus der auf p_H 3–4 angesäuerten Mischung wird die Säure mit Äther erschöpfend extrahiert (die Säure ist gut löslich in wäßrigem Alkohol). Nach dem Umkristallisieren aus wenig Alkohol liegt der Schmp. bei 205°; die farblosen Nadeln färben sich an der Luft schnell braun.

$C_{10}H_8O_2N$ (175.2) Ber. C 68.50 H 5.15 N 8.01 Gef. C 68.41 H 5.40 N 8.04

4-Methyl-indol: Eine Probe der Indolyl-(4)-essigsäure wird $\frac{1}{2}$ Stde. mit der zehnfachen Menge Resorcin auf 230° erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Äther gelöst und das Resorcin durch Ausschütteln mit Alkali entfernt. Nach dem Verdampfen des Äthers bleibt ein braunes Öl zurück, das sich durch Wasserdampfdestillation reinigen lässt. Es wird in absol. Äther aufgenommen und als Pikrat gefällt. Rote Nadeln. Sein Debye-Scherrer-Diagramm ist identisch mit dem einer Vergleichsprüfung.

41. Bror Holmberg: Cumarone und Thioglykolsäure

[Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule Stockholm und der Organisch-Chemischen Abteilung des Nobelinstitutes der Kgl. Akademie der Wissenschaften, Stockholm]

(Eingegangen am 22. September 1955)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei Erwärmen des Cumarons mit Thioglykolsäure und verd. Salzsäure entsteht hauptsächlich ein amorphes, anscheinend hochmolekulares Produkt. In geringer Menge wird dabei auch [9-(2-Hydroxyphenyl)-äthylliden]-bis-thioglykolsäure gebildet; diese Säure wird in guter Ausbeute bei Arbeiten bei gewöhnlicher Temperatur erhalten. – Das 3-Hydroxy-cumaron liefert dagegen sowohl in der Wärme wie bei Zimmertemperatur *S*-(Cumaronyl-(3))-thioglykolsäure, welche zu den entsprechenden Sulfoxid- und Sulfon-Derivaten oxydiert werden kann. Aus dem Sulfoxid-Derivat lässt sich das Cumaronyl-(3)-mercaptan darstellen.

Als substituierter Benzyläther¹⁾ liefert die Erdtmansche Säure (I) beim Erhitzen mit Thioglykolsäure in verd. Salzsäure gemäß dem Schema auf S. 279

¹⁾ Vergl. G. Ax:son Berg u. B. Holmberg, Svensk kem. Tidskr. 47, 257 [1935].