

HANS PLIENINGER und KLAUS SUHR

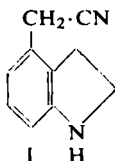
Indolderivate, III¹⁾DIE UMSETZUNGEN DES 4-CYANMETHYL-INDOLS MIT
OXALSÄURE-DIÄTHYLESTER

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 10. Mai 1957)

Die Darstellung des 4-Cyanmethyl-indols wurde vereinfacht und verbessert. Während die Kondensation mit Oxalsäure-diäthylester in der Hitze zu einem Benz(cd)indol-Derivat (II) führt, dessen Struktur diskutiert wird, bildet sich in der Kälte ein Ketoester; sein Oxim (V) läßt sich mit Zink/Ameisensäure glatt zum Aminosäureester reduzieren.

Die Darstellung des 4-Cyanmethyl-indols²⁾ läßt sich weiter vereinfachen, wenn die Ozonisierung des 1-Acetamino-5,8-dihydro-naphthalins in einem Gemisch von Eisessig und Benzol vorgenommen wird. Nach katalytischer Hydrierung erhält man hierbei ohne weitere Säureeinwirkung in 70-proz. Ausbeute [1-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd, der über sein Oxim in das Nitril (I) verwandelt werden kann.



Mit diesem Nitril wurden eine Reihe Umsetzungen durchgeführt mit dem Ziel, von der $-\text{CH}_2-\text{CN}$ -Seitenkette einen Ring in die 3-Stellung des Indolkerns zu schließen.

Die Umsetzung des 4-Cyanmethyl-indols mit Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Natriumäthylat und Pyridin in der Hitze führt mit sehr guter Ausbeute zu einer gelbbraunen, über 300° schmelzenden Verbindung; sie hat die Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$, sublimiert oberhalb 250° unzersetzt und zeigt keine Carbonylreaktionen. Das Kondensationsprodukt löst sich bereits in verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und erleidet mit Alkalien keine Säurespaltung; in starken Mineralsäuren ist es gleichfalls löslich, ist also amphoter.

Diese ungewöhnlichen Eigenschaften lassen sich deuten, wenn man annimmt, daß Ringschluß in die 3-Stellung des Indolkerns stattgefunden hat und das entstandene Benz(cd)indol-Derivat in der tautomeren Form (IIb) vorliegt, die durch die unpolare „Ketoenol“- und die polare Benz(cd)indol-Grenzstruktur gekennzeichnet ist. Letztere erklärt zwanglos das amphotere Verhalten und den hohen Schmelzpunkt. Die Verbindung wäre somit als 3-Keto-4-hydroxy-5-cyan-1.3-dihydro-benz(cd)indol zu bezeichnen.

Die Formulierung von II als Zwitterion ist in der Chemie der Benz(cd)indol-Verbindungen nicht ohne Parallele. So werden von C. A. GROB und B. HOFER für das 5-Keto-1.5-dihydro-benz(cd)indol³⁾ und das 4-Amino-5-keto-1.3.4.5-tetrahydro-benz(cd)indol⁴⁾ polare Formeln diskutiert.

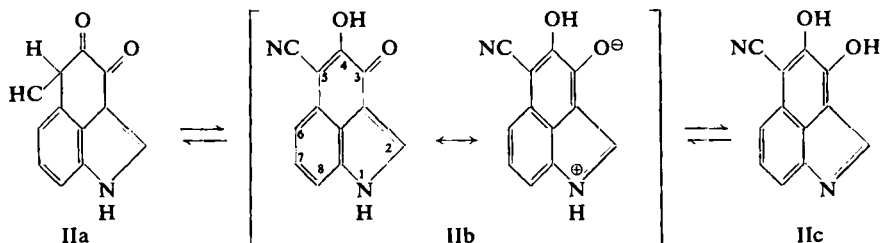
¹⁾ II. Mitteil.: H. PLIENINGER und T. SUEHIRO, Chem. Ber. **88**, 550 [1955].

²⁾ H. PLIENINGER und K. SUHR, Chem. Ber. **89**, 270 [1956].

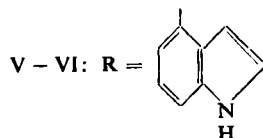
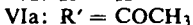
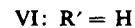
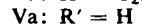
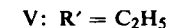
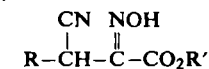
³⁾ C. A. GROB und B. HOFER, Helv. chim. Acta **35**, 2095 [1952].

⁴⁾ C. A. GROB und B. HOFER, Helv. chim. Acta **36**, 848 [1953]; Herrn Prof. GROB sei auch an dieser Stelle für wertvolle Auskünfte vielmals gedankt.

Durch die Mesomerie zwischen Ketoenol- und Benz(cd)indol-Struktur wird die Bereitschaft des Enol-hydroxyls zu Kondensationsreaktionen so stark herabgemindert, daß z. B. die Verwandlung in ein Enamin nicht gelang. Dadurch scheidet die Verbindung als Zwischenprodukt der Synthese von Ergolinen aus.



Läßt man Oxalester und Natriumäthylat in der Kälte auf 4-Cyanmethyl-indol einwirken, so erhält man ein stark saures, gelbes, öliges Reaktionsprodukt in sehr guter Ausbeute, das ein schön kristallisiertes Oxim V gibt. Die Löslichkeit in Natriumcarbonatlösung beweist, daß die Kondensation ähnlich wie beim Benzylcyanid an der reaktionsfähigen Methylengruppe zwischen Indolkern und Cyangruppe eingetreten ist.



Schonende alkalische Hydrolyse des Oxims führt zur Carbonsäure Va, die äußerst leicht schon beim Umkristallisieren aus Wasser zu VI decarboxyliert.

Erhitzt man die Oximinosäure Va kurze Zeit mit Acetanhydrid, so erhält man das ausgezeichnet kristallisierte *O*-Acetylderivat des Oxims (VIa).

4-Cyanmethyl-indol (I) läßt sich auch mit Essigsäure-äthylester, allerdings nicht so glatt wie mit Oxalsäure-diäthylester, kondensieren.

Gelingt es, den Oximinoester V unter Erhaltung der Nitrilgruppe zum Aminosäureester zu reduzieren, so ergeben sich von hier aus Möglichkeiten zur Cyclisierung in die 3-Stellung des Indolrings.

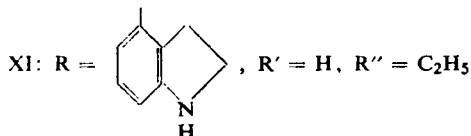
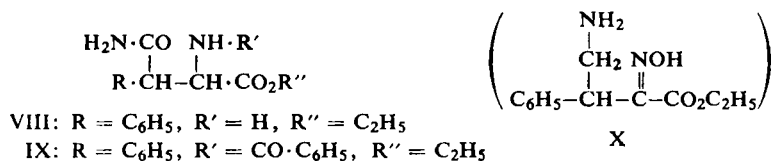
Trotz wenig ermutigender Resultate von W. RIED und H. SCHILLER⁵⁾ sowie von W. TREIBS und H. REINHECKEL⁶⁾ bei der Reduktion von α -Oximinosäureestern zu Aminosäureestern konnten wir ein einfacheres Modell, das Oxim des Phenyl-cyanbrenztraubensäure-esters (VII), mittels Zinks in 99-proz. Ameisensäure recht glatt in den Aminosäureester VIII verwandeln.

Die Verbindung wurde als Benzoyl- und Acetyl-Derivat isoliert. Aus den Analysen und dem IR-Spektrum ergab sich, daß die Nitrilgruppe zur Säureamidgruppe hydrolysiert wurde.

⁵⁾ Chem. Ber. 86, 730 [1953].

⁶⁾ Chem. Ber. 89, 51 [1956].

Im Spektrum finden sich sowohl die Banden eines primären als auch die eines sekundären Säureamids. So sind die Absorptionen bei 3310, 3185 und 1410 cm^{-1} typisch für primäre Amide, während die Banden bei 3415 und 1530 cm^{-1} ein sekundäres Amid anzeigen. In der breiten Bande um 1660 cm^{-1} fallen die Carbonylabsorptionen beider Typen zusammen.



Das Benzoylderivat IX haben wir zur freien Carbonsäure verseift. Diese Carbonsäure decarboxyliert nicht leicht, woraus geschlossen werden kann, daß dem zugrunde liegenden Reduktionsprodukt VIII diese und nicht die Konstitution X zukommt. X sollte ebenso wie Va sehr leicht CO₂ abspalten.

Entsprechende Umsetzungen haben wir jetzt an dem Indoloxim V vorgenommen. Die Reduktion mit Zink und Ameisensäure ergibt ein wasserlösliches Salz des Aminosäureesters XI, der als Pikrat isoliert wurde.

Herrn Dr. H. v. DIETRICH danken wir für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Acetyl-4-cyanmethyl-indol und 4-Cyanmethyl-indol (I) (vereinfachte Methode): 10 g *1-Acetamino-5,8-dihydro-naphthalin* werden in einem Gemisch von 300 ccm Benzol mit 300 ccm Eisessig bei 0° während 110 Min. mit 4-proz. *Ozon* behandelt. Die Lösung wird unter Kühlung mit Palladiumkohle hydriert. 1200 ccm *Wasserstoff* werden aufgenommen. Nach dem Filtrieren wird i. Vak. eingedampft.

Zu dem Rückstand gibt man ein Gemisch von 150 ccm Methanol, 5 g Natriumcarbonat, 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 60 ccm Wasser. Man läßt 4 Stdn. stehen und verdünnt mit 300 ccm Wasser. Das Oxim wird hierauf in 100 ccm Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Oximlösung wird i. Vak. eingedampft und mit 100 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. gekocht. Schließlich wird das Acetanhydrid i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 15 ccm Methanol versetzt, wobei nach längerer Zeit 4 g *1-Acetyl-4-cyanmethyl-indol* auskristallisieren, welche nach l. c.²⁾ in I übergeführt werden.

3-Keto-4-hydroxy-5-cyan-1,3-dihydro-benz(cd)indol (II): Zu einer Lösung von 0.3 g Natrium in 3 ccm absol. Alkohol gibt man 0.75 ccm trockenes Pyridin, 1.05 ccm *Oxalsäurediäthylester* und 1 g *4-Cyanmethyl-indol*. Die Mischung wird 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend kühlt man die dunkelbraune Lösung auf Zimmertemperatur ab und rührt sie in ein Gemisch von 4.5 g Eis und 12 ccm 2*N* H₂SO₄ ein. Man filtriert und kristallisiert

den Rückstand aus Eisessig um. Der Schmelzpunkt liegt über 300° (bei 250° Sublimation).
Ausb. 1.4 g.

$C_{12}H_6O_2N_2$ (210.2) Ber. C 68.58 H 2.86 N 13.32 OC_2H_5 0.00
Gef. C 68.78 H 2.75 N 13.62 OC_2H_5 0.00

α -Oximino- β -cyan- β -[indolyl-(4)]-propionsäure-äthylester (V): Zu einer Lösung von 1 g Natrium in 50 ccm absol. Alkohol gibt man bei 10° 15 ccm *Oxalsäure-diäthylester* und unterhalb von 10° eine Lösung von 1.6 g 4-Cyanmethyl-indol in 10 ccm Alkohol. Nach 15 Min. dampft man den Alkohol unterhalb von 30° so gut wie möglich ab und löst den Rückstand in Eiswasser. Den überschüssigen Oxalester extrahiert man mit Äther. Nach dem Abtrennen wird die wäßr. Phase mit Eisessig angesäuert und dreimal mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft, wobei 3 g eines gelben Öls zurückbleiben.

Dieses Öl löst man in 10 ccm 60-proz. Essigsäure, gibt 2 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 2 g Natriumacetat zu und läßt das Gemisch 10 Stdn. bei 40° stehen. Hierbei scheiden sich 1.8 g einer gelblichen schön kristallisierten Verbindung vom Schmp. 182° ab. Schmp. 185° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ (271.3) Ber. C 62.01 H 4.80 N 15.51 OC_2H_5 16.61
Gef. C 62.13 H 4.88 N 15.59 OC_2H_5 17.17

Bei der Oximierung fällt außer dem in Alkohol schwerlöslichen Oxim nach Zusatz von Wasser ein leichter lösliches Produkt vom Schmp. 111–113° aus, dessen Konstitution noch unbekannt ist.

α -Oximino- β -cyan- β -[indolyl-(4)]-propionsäure (Va): 250 mg reines Oxim V werden mit 2.5 ccm 2*n* NaOH und 2.5 ccm Alkohol 1 Min. im Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand auf 0° gekühlt und mit 10-proz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden in wenig Alkohol gelöst und bei 0° mit wenig Wasser wieder ausgefällt. Schmp. 138° (Zers.). Ausb. 200 mg.

α -[Indolyl-(4)]- β -oximino-propionitril (VI): Beim Umkristallisieren der im letzten Versuch beschriebenen Carbonsäure aus heißem Wasser spaltet sich Kohlendioxyd ab. Man erhält eine Verbindung vom Schmp. 180–183°.

$C_{11}H_9ON_3$ (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.10 Gef. C 66.25 H 4.68 N 20.94

α -[Indolyl-(4)]- β -acetoximino-propionitril (VIa): 100 mg VI werden 1 Min. in *Acetanhydrid* gekocht. Es wird mit etwas Äther verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft. Schmp. 234° (aus Alkohol).

$C_{13}H_{11}O_2N_3$ (241.2) Ber. C 64.72 H 4.56 N 17.42 Gef. C 64.71 H 4.53 N 17.24

2-[Indolyl-(4)]-acetacetonitril: Man kocht die Lösung von 0.5 g Natrium in 8 ccm absol. Methanol mit 2 g I und 2.7 g *Essigsäure-äthylester* 4 Stdn. unter Rückfluß, verdampft dann den Alkohol i. Vak., löst den Rückstand in Eiswasser und befreit mit Äther vom Ausgangsmaterial. Nach Ansäuern auf pH 2 extrahiert man mehrmals mit Äther, trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat und dampft ein. Das zurückbleibende Öl liefert beim Anreiben mit wenig Benzol 1.5 g einer krist. Verbindung vom Schmp. 91–92°.

$C_{12}H_{10}ON_2$ (198.1) Ber. C 72.70 H 5.05 N 14.12 Gef. C 72.25 H 4.85 N 14.02

Das in der üblichen Weise hergestellte *Semicarbazon* schmilzt bei 180–182°.

3-Phenyl-N-benzoyl-asparagin-äthylester (IX): 2.5 g *Phenyl-cyanbrenztraubensäure-äthylester-oxim (VII)*, in 50 ccm 99-proz. Ameisensäure gelöst, werden mit 5 g Zinkstaub 30 Min. im Wasserbad erhitzt. Vom Zink wird abfiltriert, der Rückstand mit Ameisensäure gewaschen

und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein schwach gelbes Öl, wird in 20 ccm Wasser aufgenommen, mit Natriumacetat übersättigt und nach und nach mit 1.3 ccm *Benzoylchlorid* versetzt. Wenn der Geruch nach *Benzoylchlorid* verschwunden ist, werden weitere 15 ccm Wasser zugesetzt und die Mischung 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird von Ungelöstem abgesaugt und dieses aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 205°. Ausb.: 68 % d. Th.

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340.2) Ber. C 67.12 H 5.89 N 8.24 OC_2H_5 13.23

Gef. C 67.71 H 6.20 N 8.55 OC_2H_5 13.24

3-Phenyl-N-benzoyl-asparagin: Die freie Säure wird aus dem Ester durch kurzes Erwärmen mit 2*n* NaOH bis zur Lösung und Ansäuern mit Salzsäure erhalten. Schmp. 207–210° (aus verd. Methanol).

$C_{17}H_{16}O_4N_2$ (312.3) Ber. C 65.38 H 5.16 Gef. C 65.65 H 5.65

Das entsprechende *N-Acetyl*derivat schmilzt bei 210°.

3-[Indolyl-(4)]-asparagin-äthylester (XI): 1.6 g *V* werden unter Zusatz von 6 g Zinkstaub in einer Mischung von 50 ccm 100-proz. Ameisensäure und 0.5 ccm Wasser 1 Stde. im siedenden Wasserbad gerührt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit etwas Äther und filtriert. Der Rückstand wird zweimal mit 30 ccm Äther ausgewaschen. Die gesammelten Filtrate werden i. Vak. eingedampft, wobei ein helles wasserlösliches Öl zurückbleibt. Eine Probe dieses Öls wird in Wasser gelöst und mit Pikrinsäure ausgefällt. Ausbeute 80 % d. Th. an *Pikrat* von XI.

$C_{14}H_{17}O_3N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (504.6) Ber. C 47.65 H 3.97 N 16.70

Gef. C 47.94 H 4.07 N 16.46

HANS PLIENINGER und KLAUS SUHR

Indolderivate, IV¹⁾

NOTIZ ZUR DARSTELLUNG DER INDOL-DIESSIGSÄURE-(3.4) UND EINIGER IHRER DERIVATE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 10. Mai 1957)

Aus 4-Cyanmethyl-indol (I) wurde über die Mannich-Base II das 3.4-Bis-cyanmethyl-indol dargestellt. Umsetzung von I mit Diazoessigester ergab 4-Cyanmethyl-indol-essigsäure-(3)-ester. Bei Cyclisierungsversuchen wurden unbeständige Produkte erhalten.

Im Zuge unserer Bemühungen, vom 4-Cyanmethyl-indol (I) zu Benz(cd)-indol-Derivaten zu gelangen, haben wir schon früher begonnene Versuche²⁾ einer Esterkondensation von Abkömmlingen der Indol-diessigsäure-(3.4) fortgesetzt. Mit Dimethylamin und Formaldehyd geht I in das 3-Dimethylaminomethyl-4-cyanmethyl-indol (II) über.

¹⁾ III. Mitteil.: H. PLIENINGER und K. SUHR, Chem. Ber. **90**, 1980 [1957], vorstehend.

²⁾ H. PLIENINGER, Chem. Ber. **87**, 228 [1954].