

THEODOR WIELAND und DIETER GRIMM¹⁾

Indole zum Vergleich mit Amanitagiften, V²⁾

**Thioäthersynthesen in der
Oxindol-, Indolin- und Indolreihe**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

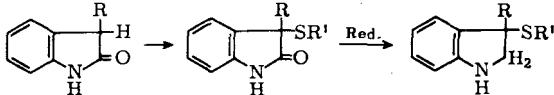
(Eingegangen am 26. November 1964)

In 3-substituierte Oxindole wurde entweder über die 3-Bromverbindungen durch Reaktion mit Mercaptid oder durch direkte Substitution von H mit Sulfensäurechloriden die Thioäthergruppierung eingeführt. Die so erhaltenen 3-Thioäther der Oxindole konnten nicht zu den entsprechenden Indolinen reduziert werden, da durch Reduktionsmittel (LiAlH_4) der S-haltige Substituent abgespalten wurde. In 6-Methoxy-indole gelang bei besetzter 3-Stellung die Einführung von Thioäthergruppen in die 2-Stellung mit Sulfenylchloriden. Die so erhaltenen Verbindungen zeigen zum Amanitin sehr ähnliche UV-Spektren.

Als Vergleichssubstanzen mit dem lichtabsorbierenden System der Amanitine³⁾ kommen im Benzolring monohydroxylierte schwefelhaltige Indole in Betracht, wobei in letzter Zeit als Position des Sauerstoffsubstituenten die 6-Stellung gesichert wurde⁴⁾. Als Verknüpfungspunkt des Schwefels wurde vor kurzem die 3-Stellung für wahrscheinlicher als die 2-Stellung des Indolrings erachtet. Da jedoch 3-Thioäther des Indols gegenüber den S-freien Indolen keine spektralen Unterschiede im Sinn des Amanitinspektrums ($\lambda_{\text{max}} 300 \text{ m}\mu$) aufweisen²⁾, andererseits beim 6-Methoxy-N-acetyl-indolin ein Amanitin-ähnlicher Verlauf der UV-Absorptionskurve zu erkennen war⁵⁾, sollte nun versucht werden, die Klasse der Indolin-3-thioäther zu erschließen. Obwohl diese Bemühungen im letzten Schritt nicht zum Erfolg führten, seien doch die neu dargestellten Verbindungen kurz beschrieben. Als eine Indolinstruktur des Amanitinchromophors dann im Lauf der weiteren Untersuchungen am Naturstoff immer weniger in Betracht kam, wandten wir uns den bisher nicht behandelten 2-Thioäthern von 6-Methoxy-indolen zu, wovon in dieser Abhandlung ebenfalls berichtet wird.

VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON INDOLIN-3-THIOÄTHERN

Der allgemeine Syntheseplan für die noch nicht bekannte Verbindungsklasse bestand in der Einführung eines schwefelhaltigen Substituenten in die 3-Stellung eines 3-substituierten Oxindols und nachträglicher reduktiver Entfernung des Sauerstoffs.



¹⁾ Dissertat. D. GRIMM, Univ. Frankfurt a. M. 1964, D 30.

²⁾ IV. Mitteil.: TH. WIELAND und K. RÜHL, Chem. Ber. **96**, 260 [1963].

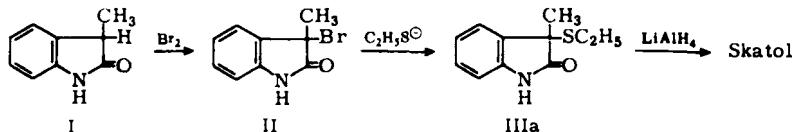
³⁾ Siehe z. B. bei TH. WIELAND, Helv. chim. Acta **44**, 919 [1961].

⁴⁾ Dissertat. U. GEBERT, Univ. Frankfurt a. M. 1964.

⁵⁾ TH. WIELAND und O. UNGER, Chem. Ber. **96**, 253 [1963].

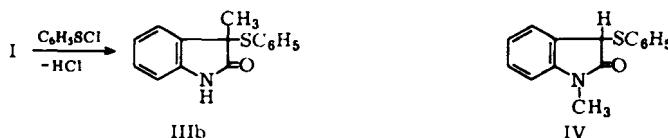
Wegen der Empfindlichkeit der Thioäthergruppe gegenüber Reduktionsmitteln ließ sich der letzte Schritt nicht vollziehen. Die Synthese von Oxindolthioäthern (III) gelang vom jeweiligen Oxindol ausgehend auf zwei Wegen.

1. Bromierung von 3-Methyl-oxindol (I)⁶⁾ und Substitution des Broms im 3-Brom-3-methyl-oxindol (II) durch Äthylmercaptid.



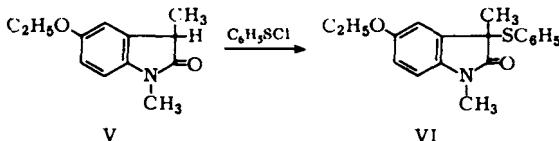
Mit Lithiummalanat, das zum Versuch einer milden Reduktion von IIIa angewandt wurde⁷⁾, entstand unter Hydrogenolyse Skatol.

2. Einführung des schwefelhaltigen Restes mit Sulfensäurechlorid, das mit dem aktiven Wasserstoff in 3-Stellung von I leicht unter elektrophiler Substitution reagiert.



Das Sulfensäurechlorid wurde aus dem Mercaptan in Chloroform mit *N*-Chlorsuccinimid erhalten⁸⁾ und ohne Isolierung sogleich weiter verwendet. Läßt man Phenylsulfonylchlorid auf in 3-Stellung unsubstituierte Oxindole einwirken, so werden ebenfalls 3-Thioäther gebildet. Aus *N*-Methyl-oxindol z. B. erhielten wir 3-Phenyl-mercapto-*N*-methyl-oxindol (IV).

Diese besonders günstige Synthese von Oxindol-3-thioäthern erlaubte auch die Einführung des Phenylmercaptorests in Oxindole, deren Benzolring — wie bei den Amanitinen — einen Sauerstoffsubstituenten enthält. In Unkenntnis der 6-Stellung⁴⁾ wählten wir die 5-Äthoxyverbindung, die als *N*-Methylderivat (V)⁹⁾ eingesetzt wurde. V reagierte mit Phenylsulfenylchlorid in 60-proz. Ausbeute zum Thioäther VI.



Wie die Thioäther IIIa und IIIb verlor auch VI bei der Behandlung mit Lithiummalanat den Phenylmercaptorest; Versuche, den Oxosauerstoff in VI mit Phosphorpentasulfid durch Schwefel zu ersetzen, um nach SUGASAWA¹⁰⁾ durch kathodische Reduktion zum Indolin zu kommen, scheiterten.

⁶⁾ A. S. ENDLER und E. J. BECKER, Org. Syntheses 37, 60 [1957].

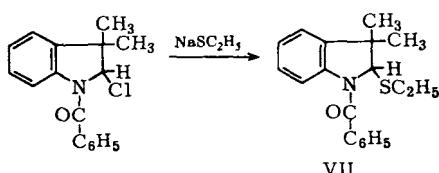
7) 3,3-Dimethyl-oxindol lässt sich mit Lithiumalanat in 82-proz. Ausbeute zum Indolin reduzieren: L. MARION und M. KATES, Canad. J. Chem. 29, 37 [1951].

8) TH. WIELAND, K. FRETER und E. GROSS, Liebigs Ann. Chem. 626, 154 [1959].

9) P. L. JULIAN und J. PIKL, J. Amer. chem. Soc. **57**, 563 [1935].

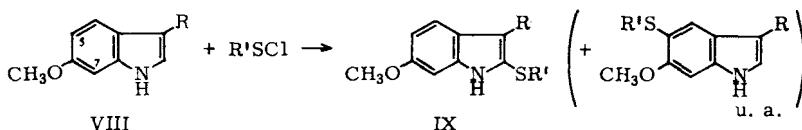
10) S. SUGASAWA, J. SATODA und J. YANGISAWA, J. pharmac. Soc. Japan **58**, 139 [1938].

Bevor die Indolinhypothese des Amanitinchromophors fallengelassen wurde, prüften wir in Vorversuchen die Möglichkeit des Aufbaus von 2-Thioäthern des Indolins aus 3,3-Dimethyl-indolenin. Das Additionsprodukt von Benzoylchlorid an die C=N-Doppelbindung, dessen Chlor nucleophil substituierbar ist^{11,12}, ließ sich mit Natriumäthylmercaptid zu einem bei 0.01 Torr destillierbaren Öl umsetzen, das nach Analyse und NMR-Spektrum eindeutig der gewünschte Thioäther VII war. Dessen UV-Spektrum (Anilintyp) zeigt jedoch mit dem der Amanitine keine Ähnlichkeit.



2-THIOÄTHER DER INDOLREIHE

2-Thioäther von 3-substituierten Indolen mit freiem Benzolkern sind in einfacher Weise durch Reaktion mit Sulfensäurechloriden zugänglich¹³⁾. Diese Reaktion war bisher noch nicht auf im Benzolkern substituierte Indole angewendet worden; im Fall des 6-Methoxy-indols (VIII) bestand dabei die Möglichkeit einer elektrophilen Substitution in den *o*-Stellungen (5 oder 7) zur Methoxygruppe.



Die zuerst am 6-Methoxy-gramin¹⁴⁾ (VIII, $R = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) mit Äthylsulfonylchlorid oder mit dem *S*-Chlorid des Trifluoracetylcysteins¹⁵⁾ ($R' = \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NHCOCF}_3) - \text{CO}_2\text{H}$) ausgeführten Versuche^{8,15)} verließen insofern ermutigend, als bei der chromatographischen Aufarbeitung einige Fraktionen das UV-Absorptionsspektrum der neuen Thioäther ergaben, doch erwiesen sich die Produkte dünnenschichtchromatographisch als sehr komplexe Mischungen. Neben den Thioäthern waren außer unverändertem Methoxygramin noch mehrere Substanzen vorhanden, die mit Zimtaldehyd in HCl-Atmosphäre die typisch violettblaue Farbreaktion der Amanitine¹⁶⁾ zeigten.

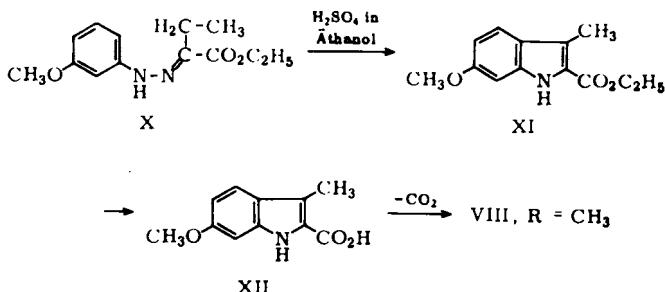
Diese Farbreaktion wird auch vom 6-Methoxy-gramin gegeben, und zwar wesentlich empfindlicher als die braune Farbe, die die Stammverbindung und deren β -Derivate (Skatol, Gramin, Tryptophan usw.) erzeugen. Da 2,3-substituierte Indole mit Zimtaldehyd/HCl nur

- 11) H. LEUCHS, G. WULKOW und H. GERLAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1588 [1932].
 - 12) H. LEUCHS und A. SCHLÖTZER, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1572 [1934].
 - 13) TH. WIELAND, O. WEIBERG, E. FISCHER und G. HÖRLEIN, Liebigs Ann. Chem. **587**, 146 [1954]; TH. WIELAND, O. WEIBERG, W. DILGER und E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **592**, 69 [1955].
 - 14) N. N. SUWOROW, M. V. FEDOTOWA, O. B. OGAREWA und E. G. BALASCHEWA, Zhur. Obschei Khim. **30**, 3118 [1960], C. A. **55**, 17620 [1961].
 - 15) TH. WIELAND und R. SARGES, Liebigs Ann. Chem. **658**, 181 [1962].
 - 16) TH. WIELAND, L. WIRTH und E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **564**, 152 [1949].

unter nicht sehr intensiver Rot- bis Braunfärbung reagieren, selbst wenn sie in 6-Stellung hydroxyliert sind²⁾, nehmen wir an, daß die intensiv violette Farbe nur bei freier 2-Stellung des 6-Methoxy-indol-Systems erzeugt wird. Ihr Auftreten bei den 2-Thioäthern wird wohl durch eine sehr rasche hydrolytische Abspaltung des Schwefelsubstituenten aus der 2-Stellung ermöglicht.

Für die Vielfalt der Reaktionsprodukte des 6-Methoxy-gramins und für die damit verbundenen Schwierigkeiten der Isolierung des gewünschten Stoffs mag die positiv geladene (protonierte) Dimethylammoniumgruppierung verantwortlich sein, die den elektrophilen Angriff auf die 2-Stellung erschwert, wodurch die Substitution der 5- und 7-ständigen Wasserstoffe durch die Alkylmercaptogruppe ins Gewicht fällt. Deshalb wurden die Versuche mit neutralen β -Derivaten des 6-Methoxy-gramins fortgesetzt. Als einfachstes kam hier das 6-Methoxy-skatol (VIII, R = CH₃) in Betracht.

Dessen Synthese wurde ähnlich wie die des 5-Methoxy-3-äthyl-indols¹⁷⁾ durch E. FISCHER-Ringschluß eines nach JAPP-KLINGEMANN erhaltenen Phenylhydrazons erreicht. Hierzu kuppelten wir diazotiertes *m*-Anisidin mit α -Äthyl-acetessigester und unterwarfen das *m*-Methoxy-phenylhydrazon des α -Keto-buttersäure-äthylesters (X) der H⁺-katalysierten Indolsynthese, wobei von den beiden möglichen Isomeren (4- und 6-OCH₃) nur 6-Methoxy-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-indol (XI) entstand. Verseifung und Decarboxylierung führten zum gewünschten Produkt.

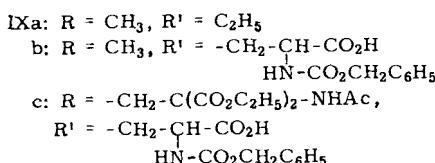
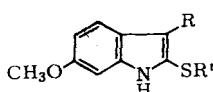


6-Methoxy-3-methyl-indol (VIII, R = CH₃) gab bei der Thioäthersynthese mit Äthylsulfenylchlorid unter Grünfärbung des Ansatzes ein Produkt, das sich aus Methanol/Wasser umkristallisierte ließ. Die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel zeigte auch nach mehrmaligem Umkristallisieren zwei Zimtaldehyd/HCl-positive (blauviolette) Flecken, davon einen am Start. Daß es sich hierbei um eine Zersetzung auf der Dünnschichtplatte handelt, erkannte man dadurch, daß man nach der ersten Chromatographie die Platte trocknete und nun senkrecht zur ersten Richtung noch einmal chromatographierte: Die Stelle der zuerst gewanderten Substanz zeigte wiederum eine positive Farbreaktion. Bei der Dünnschichtchromatographie des Thioäthers auf Polyamid war nur ein Fleck nachzuweisen, so daß das Produkt einheitlich sein mußte. Sein UV-Spektrum ist mit den Spektren analoger

¹⁷⁾ R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, A. LE HIR, H. CORRODI und V. PRELOG, *Helv. chim. Acta* 37, 1805 [1954].

Verbindungen und verwandter Indole in den Abbild. 1–3 wiedergegeben. Die Struktur des 6-Methoxy-2-äthylmercapto-3-methyl-indols (IXa) wurde durch NMR-Spektroskopie gesichert¹⁸.

Um den Einfluß der Natur der verschiedenen Reste auf den Verlauf der UV-Absorptionskurven kennenzulernen, haben wir in die 2-Stellung des 6-Methoxy-skatols auch den Schwefel des Benzyloxycarbonylcysteins zum Thioäther IXb eingeführt. Schließlich erhielten wir durch Reaktion von Acetamino-[6-methoxy-indolyl-(3)-methyl]-malonester mit S-Chlor-N-benzyloxycarbonyl-cystein den Thioäther IXc, in dem der vermutliche Chromophor der (Methyl)-Amanitine zwischen zwei peptidähnlichen Seitenketten eingebaut ist. Die UV-Spektren der Thioäther IXa-c stimmen in allen wesentlichen Punkten überein.



ULTRAVIOLETT-SPEKTREN

Die UV-Spektren des 6-Hydroxy-indols und des entsprechenden Dimethyltryptamins sind bekannt¹⁹⁾, das im Typ sehr ähnliche Spektrum des 6-Methoxy-skatols (VIII, R = CH₃) ist in Abbild. 1 wiedergegeben. Das der 2-Äthylmercaptoverbindung IXa (Abbildung. 1) zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf; das Hauptmaximum ist jedoch von ca. 293 m μ nach 303 m μ verschoben. Diese Erscheinung stimmt genau mit der am Tryptophan beobachteten überein, bei dem ebenfalls die Einführung des Thioäthersubstituenten in 2-Stellung eine Verschiebung des Indolmaximums von 280 auf 292 m μ bewirkt¹³⁾. Außerdem werden in beiden Fällen die Extinktionskoeffizienten durch die Einführung des Schwefels in die 2-Stellung mehr als verdoppelt (s. Tab.).

Extinktionskoeffizienten von Indolverbindungen (in Methanol)

	ϵ	λ_{\max} (m μ)
Tryptophan	5400	280
[2-Methylmercapto-indolyl-(3)]-essigsäure	12200	292
6-Methoxy-skatol (VIII, R = CH ₃)	4300	293
6-Methoxy-2-äthylmercapto-skatol (IX a)	11360	303

Eine langwellige Verschiebung des Maximums wird, jedenfalls im Fall des 6-Methoxy-skatols, nicht allein von einem schwefelhaltigen Substituenten in 2-Stellung bewirkt, auch die Äthoxycarbonylgruppe (und die Carboxylgruppe) wirkt im gleichen Sinn. Aus Abbild. 2 ist ersichtlich, daß außer einer beträchtlichen Verschiebung um mehr als 20 μ im Spektrum der 6-Methoxy-skatol-carbonsäure-(2) (XII) auch eine

¹⁸⁾ Fehlen eines schwierig zuzuordnenden Signals für den C-2-Wasserstoff, das im 6-Methoxy-3-methyl-indol (VIII, R = CH₃) vorhanden ist und auch im 6-Methoxy-2,3-dimethoxy-indol fehlt. Einzelheiten s. l. c.¹⁾. Wir sind Herrn Dr. P. PFAENDER für die Messungen (Varian A-60) und Interpretationen sehr zu Dank verpflichtet.

19) F. TROXLER, F. SEEMANN und A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* **42**, 2073 [1959].

Deformation des Kurvenverlaufs eingetreten ist. Die hyperchrome Wirkung der 2-ständigen Carboxylgruppe ist noch stärker als die des Schwefels: die Carbonsäure XII hat $\epsilon_{320} = 6.27 \times 10^4$. Die Absorptionskurven des peptidartigen Thioäthers IXc und des α -Amanitins (Abbild. 3) stimmen im Maximum genau überein und weisen im absteigenden Ast bei derselben Wellenlänge (312 m μ) eine Schulter auf, die allerdings beim Amanitin stärker ausgeprägt ist. Die bei der Modellsubstanz im aufsteigenden Ast vorhandene Schulter ist beim Naturstoff kaum angedeutet. Die Übereinstimmung zeigt, daß beide chromophore Systeme sehr ähnlich sein müssen.

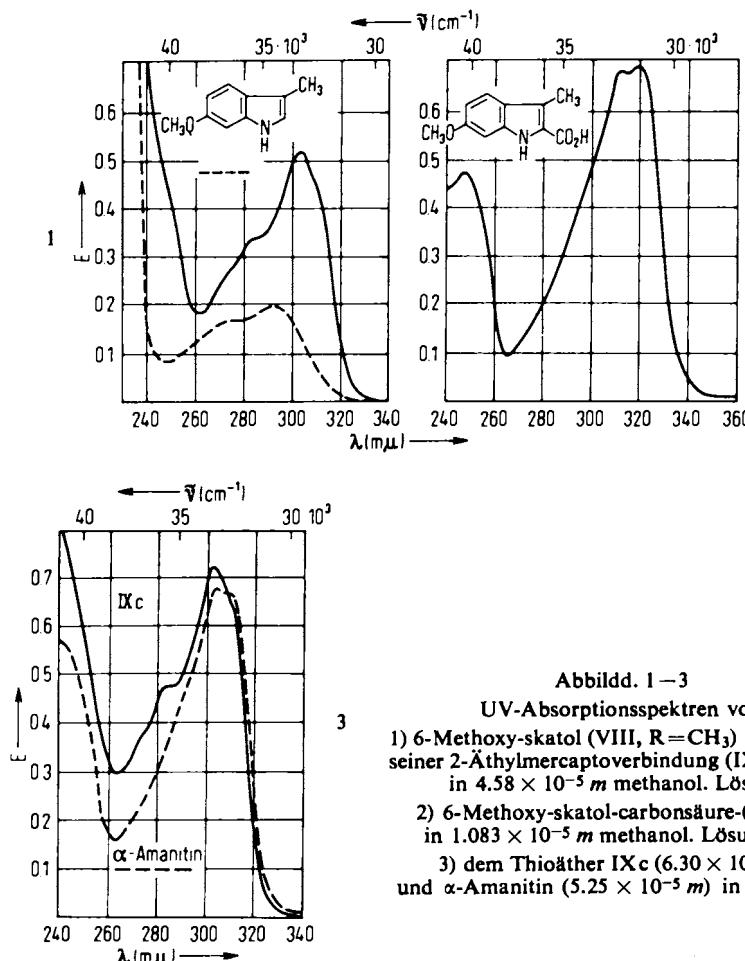


Abbildung 1-3
UV-Absorptionsspektren von
1) 6-Methoxy-skatol (VIII, R=CH₃) —— und
seiner 2-Äthylmercaptoverbindung (IX a) ——
in $4.58 \times 10^{-5} \text{ m}$ methanol. Lösung,
2) 6-Methoxy-skatol-carbonsäure-(2) (XII)
in $1.083 \times 10^{-5} \text{ m}$ methanol. Lösung und
3) dem Thioäther IXc ($6.30 \times 10^{-5} \text{ m}$)
und α -Amanitin ($5.25 \times 10^{-5} \text{ m}$) in Methanol

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Brom-3-methyl-oxindol (II): 7.3 g *3-Methyl-oxindol*⁶⁾ werden in 200 ccm CCl_4 in der Wärme tropfenweise mit 8 g *Brom* in 400 ccm CCl_4 versetzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt aus wenig CCl_4 umkristallisiert. Ausb. 10 g (88 %), Schmp. 220–222° (Zers.).

3-Äthylmercapto-3-methyl-oxindol (IIIa): Die Lösung von 5.65 g *3-Brom-3-methyl-oxindol* in 40 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Rückfluß mit 2.10 g *Natriumäthylmercaptid* (Darstellung siehe anschließend) 2 Stdn. erwärmt. Nach Aufbewahren über Nacht wird das Tetrahydrofuran i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit absol. Äther aufgenommen und von Natriumbromid abfiltriert. Das nach Abdampfen des Äthers erhaltene Rohprodukt wird mit Petroläther zur Entfernung von Diäthyldisulfid gewaschen und mehrere Male aus Äthanol/Wasser umgefällt. Ausb. 4.0 g (80 %) vom Schmp. 74°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (207.3) Ber. C 63.73 H 6.31 S 15.47 Gef. C 63.51 H 6.25 S 15.04

Natriumäthylmercaptid: 4.6 g *Natriumdraht* werden in absolutem Äther mit 12.4 g *Äthylmercaptan* über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das *Mercaptid* wird abfiltriert und mit Petroläther zur Entfernung von Diäthyldisulfid gewaschen.

Umsetzung von 3-Äthylmercapto-3-methyl-oxindol (IIIa) mit Lithiumalanat: 2.07 g *IIIa* in 30 ccm absolutem Dioxan und 0.37 g LiAlH_4 in 10 ccm absolutem Äther wurden 3 Stdn. erwärmt. Nach Zugabe von 10 ccm Methanol/Wasser (10:1) wurde der Niederschlag abzentrifugiert und mit Äther gewaschen. Die Extrakte ergaben nach Eindampfen i. Vak. einen Rückstand, der aus Methanol/Wasser wie *Skatol* bei 86–88° schmolz.

Phenylsulfonylchlorid: Zu einer Suspension von 1.34 g *N-Chlor-succinimid* in 2 ccm absolutem Chloroform und 3 ccm absolutem Tetrahydrofuran gibt man unter Kühlung mit Eiswasser 1.1 g (10 mMol) *Thiophenol* ($d = 1.078$) langsam zu. Man läßt stehen, bis der Geruch nach Thiophenol verschwunden ist, und benutzt die Lösung des *Sulfonylchlorids* direkt zur Umsetzung.

3-Phenylmercapto-3-methyl-oxindol (IIIb): Zur vorstehenden Lösung des *Phenylsulfonylchlorids* gibt man auf einmal eine Lösung von 1.47 g (10 mMol) *3-Methyl-oxindol* in Tetrahydrofuran. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abgedampft und der Rückstand mehrere Male aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (80 %), Schmp. 163°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (255.4) Ber. C 70.55 H 5.13 S 12.54 Gef. C 71.01 H 5.25 S 12.14

3-Phenylmercapto-1-methyl-oxindol: Zu einer Lösung von *Phenylsulfonylchlorid* (aus 1.02 ccm Thiophenol und 1.35 g *N-Chlor-succinimid*) gibt man eine Lösung von 0.7 g *1-Methyl-oxindol*²⁰⁾ in absolutem Tetrahydrofuran. Nach 2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur dampft man die Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Wasser um. Ausb. 1.0 g (76 %), Schmp. 118°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (255.4) Ber. C 70.55 H 5.13 N 5.48 S 12.54
Gef. C 70.10 H 4.94 N 5.41 S 11.90

5-Äthoxy-3-phenylmercapto-1,3-dimethyl-oxindol (VI): 2.0 g *5-Äthoxy-1,3-dimethyl-oxindol*⁹⁾ in 10 ccm Tetrahydrofuran gibt man zu einer aus 1.02 ccm Thiophenol und 1.35 g *N-Chlor-succinimid* bereiteten Lösung von *Phenylsulfonylchlorid*. Nach 2 stdg. Stehenlassen

²⁰⁾ R. STOLLÉ, J. prakt. Chem. [2] 128, 1 [1930]; s. auch M. W. RUTENBERG und E. C. HORNIG, Org. Syntheses 30, 62 [1950].

bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, und der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (60%), Schmp. 60°.

$C_{18}H_{19}NO_2S$ (313.5) Ber. C 68.96 H 6.13 N 4.47 S 10.21
Gef. C 68.71 H 5.95 N 4.21 S 9.86

2-Äthylmercapto-3,3-dimethyl-N-benzoyl-indolin (VII): 4.34 g des trimeren *3,3-Dimethyl-indolentins*²¹⁾ löst man in 60 ccm Benzol, gibt 3.44 ccm *Benzoylchlorid* zu¹²⁾ und läßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0.69 g *Natrium* in 15 ccm *Äthylmercaptan* reagieren. Der Überschuß des Äthylmercaptans wird i. Vak. abgezogen, die Benzollösung mit $KHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt und der ölige Rückstand i. Hochvak. destilliert. Bei 165 bis 168°/0.01 Torr gehen 7.0 g (70%) über.

$C_{19}H_{21}NOS$ (311.4) Ber. C 73.27 H 6.80 N 4.50 S 10.30
Gef. C 73.26 H 6.84 N 4.63 S 9.72

6-Methoxy-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-indol (XI): 40 g *a-Äthyl-acetessigester* werden bei -15° in der Mischung von 190 ccm 20-proz. *Natronlauge* und 190 ccm Äthanol gelöst. Dazu wird unter heftigem Rühren eine bei 0° aus 30.9 g *m-Anisidin*, 17.5 g $NaNO_2$ und 209 ccm 4n HCl bereitete Diazoniumsalzlösung gegeben, wobei die Temperatur auf -10° gehalten werden muß. Die tiefrote Lösung wird nach beendeter Zugabe noch $1/2$ Stde. bei -4° gerührt, dann mit 4n HCl angesäuert und ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdampfen der Ätherlösung wird das ölige *Hydrazon* (65 g = 90%) sogleich weiter umgesetzt.

60 g rohes *Hydrazon* werden mit 300 ccm absol. Äthanol und 45 ccm konz. *Schwefelsäure* 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit 1250 ccm Wasser. Das ölige Produkt wird nach einiger Zeit fest, wird abgesaugt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 21 g (40%) vom Schmp. 122°.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 66.78 H 6.67 N 5.88

6-Methoxy-3-methyl-indol-carbonsäure-(2) (XII): 15 g *XI* werden mit 187 ccm 10-proz. *Natronlauge* und 50 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten äthert man aus und säuert mit 4n HCl an. Die *Säure XII* wird filtriert und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 14 g vom Schmp. 202° (Lit.²²⁾: 200—202°.

6-Methoxy-3-methyl-indol (VIII, R = CH_3): *XII* wird durch $1/2$ stdg. Erhitzen auf 220° (Ölbadtemperatur) decarboxyliert. Man nimmt in Äther auf, wäscht mit verd. *Natronlauge* und Wasser, entfärbt mit Carboraffin und kristallisiert den Ätherrückstand aus Methanol/Wasser oder Petroläther um oder reinigt durch Vakuumsublimation. Ausb. ca. 70%, Schmp. 127° (Lit.²²⁾: 125°).

6-Methoxy-2-äthylmercapto-3-methyl-indol (IXa): Zu 1.92 g *6-Methoxy-3-methyl-indol* (VIII, R = CH_3) in 20 ccm absol. Äther tropft man bei 0° langsam unter Röhren und Durchleiten von trockenem O_2 -freiem Stickstoff eine Lösung von 1.2 g frisch hergestelltem und dest. *Äthylsulfenylchlorid*²³⁾ in 20 ccm absol. Chloroform. Nach 2 Stdn. bei 0° und 2 Stdn. bei Raumtemperatur wird zur Entfernung des gebildeten Chlorwasserstoffs mit $NaHCO_3$ -Lösung geschüttelt und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand kann durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser oder durch Sublimation bei 0.005 Torr und 130—140° (Ölbadtemperatur) gereinigt werden. Ausb. 1.42 g (53%) vom Schmp. 138°.

$C_{12}H_{15}NOS$ (221.3) Ber. C 65.12 H 6.83 N 6.33 S 14.46
Gef. C 65.29 H 6.71 N 6.42 S 14.34

²¹⁾ K. BRUNNER, Mh. Chem. 16, 849 [1895].

²²⁾ W. O. KERMACK, W. H. PERKIN JR. und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1921, 1602.

²³⁾ H. BRINTZINGER und M. LANGHECK, Chem. Ber. 86, 560 [1953].

N-Benzylloxycarbonyl-S-[6-methoxy-3-methyl-indolyl-(2)]-cystein (IXb): 1.61 g *6-Methoxy-3-methyl-indol* (VIII, R = CH₃) werden mit dem *S*-Chlor-Derivat aus 2.55 g *N-Benzylloxycarbonyl-cystein* und 1.35 g *N-Chlor-succinimid* nach 1. c.¹⁵⁾ umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mehrmals mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der NaHCO₃-Lösung mit 2*n* HCl wird der *Thioäther* in Essigester aufgenommen. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther gibt 2.5 g (60%). Zers. ab 90°.

C₂₁H₂₂N₂O₅S (414.5) Ber. C 60.85 H 5.35 N 6.76 S 7.74
Gef. C 60.66 H 5.45 N 7.04 S 8.45

N-Benzylloxycarbonyl-S-[6-methoxy-3-(2-acetamino-2,2-diäthoxycarbonyl-äthyl)-indolyl-(2)]-cystein (IXc): 0.752 g *Acetamino-[6-methoxy-indolyl-(3)-methyl]-malonester*²⁴⁾ in 8 ccm trockenem Tetrahydrofuran werden mit dem *S*-Chlor-Derivat aus 0.51 g *N-Benzylloxycarbonyl-cystein* und 0.27 g *N-Chlor-succinimid* in 6 ccm absol. Chloroform und 4 ccm absol. Tetrahydrofuran nach 1. c.¹⁵⁾ umgesetzt. Der *Thioäther* wird durch vielfaches Ausschütteln der Essigesterlösung des Ansatzes mit NaHCO₃-Lösung extrahiert und durch Ansäuern ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther erhält man 1.0 g (80%) vom Schmp. 103°.

C₃₀H₃₅N₃O₁₀S (629.6) Ber. C 57.22 H 5.60 N 6.67 S 5.09
Gef. C 57.11 H 5.69 N 6.69 S 5.35

²⁴⁾ Präparat mit Schmp. 145° von Dr. P. PFAENDER. Veröffentlichung erfolgt an anderer Stelle.