

55. Umwandlungsprodukte der 4-Chlorindol-2-carbonsäure und des 4-Chlorindols

von E. Hardegger und H. Corrodi.

(25. I. 55.)

Die Umwandlungsprodukte, von denen im folgenden die Rede ist, waren bisher grösstenteils unbekannt. Sie wurden von uns seinerzeit neben anderen 4-Halogen-Derivaten des Indols, über die später berichtet werden soll, im Zusammenhang mit synthetischen Versuchen¹⁾ zum Aufbau von Verbindungen der Ergolin-Reihe hergestellt, dann aber nicht mehr weiter bearbeitet.

Die Reaktionsfolge zur Bereitung des 4-Chlor-tryptophans (IV) erforderte zunächst die thermische Decarboxylierung der leicht zugänglichen 4-Chlorindol-2-carbonsäure (I)¹⁾ zum 4-Chlorindol (II), welches bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen in ca. 90-proz. Ausbeute erhalten wurde. Die von F. C. Uhle²⁾ empfohlene Decarboxylierung der Säure I in Chinolin in Gegenwart von Kupfer-I-chlorid ist umständlicher und gab in unseren Händen nie mehr als 60 % 4-Chlorindol (II). Die Umsetzung von II mit Piperidinomethylformamino-malonester zum N α -Formyl-4-chlor- α , α -dicarbäthoxy-tryptamin (III) und die Verseifung und Decarboxylierung von III zum 4-Chlor-tryptophan (IV) verlief analog der Tryptophan-Synthese von Butenandt und Mitarb.³⁾ Unser Präparat IV dürfte mit dem von R. G. Jones & E. C. Kornfeld⁴⁾ aus 4-Chlor-gramin hergestellten, nicht näher charakterisierten 4-Chlor-tryptophan identisch sein.

Während aus 4-Chlorindol-2-carbonsäure-äthylester⁵⁾ (Ia) das 4-Chlor-2-carbäthoxy-gramin (VI) ohne Schwierigkeiten erhalten werden konnte, bewährte sich beim 4-Chlorindol (II) die stabilere und leichter zu reinigende Mannich-Base VII als Zwischenprodukt zur Herstellung des 4-Chlor-skatols (XI). Die Decarboxylierung der schon von C. Hansch & J. C. Godfrey⁶⁾ aus 4-Chlor-gramin und von uns aus der Mannich-Base VII hergestellten 4-Chlor-indolyl-(3)-essigsäure (X) zum 4-Chlor-skatol (XI) wurde in Resorcin nach H. Plöninger⁷⁾ durchgeführt. Die Herstellung des 4-Chlor-skatolylacetons (XII) erfolgte

¹⁾ Vgl. dazu A. Romeo, H. Corrodi & E. Hardegger, Helv. **38**, 463 (1955).

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **71**, 761 (1949).

³⁾ A. Butenandt, H. Hellmann & E. Renz, Z. physiol. Chem. **284**, 175 (1949).

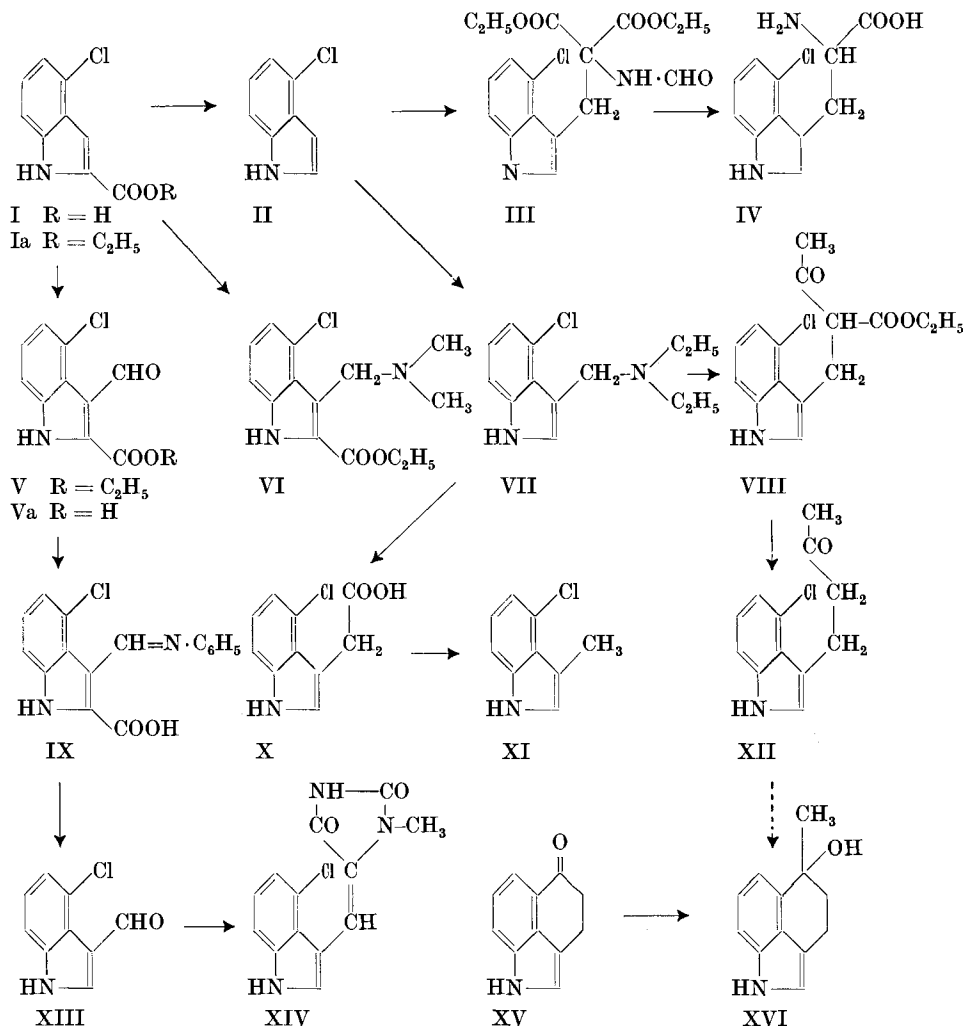
⁴⁾ Chem. Abstr. **47**, 10557 (1953), bzw. USP. 2.621.187 vom 9.12.52 (Eli Lilly & Co.).

⁵⁾ A. Romeo, H. Corrodi & E. Hardegger, Helv. **38**, 463 (1955).

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 3518 (1951); vgl. auch S. W. Fox & M. W. Bullock, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2756 (1951).

⁷⁾ Chem. Ber. **87**, 228 (1954).

aus der *Mannich*-Base VII über den als Rohprodukt weiter verarbeiteten 4-Chlor-skatolyl-acetessigester (VIII) analog der Umwandlung von Gramin in Skatolylaceton nach *D. O. Holland & J. H. C. Naylor*¹⁾.



Alle Versuche, das 4-Chlor-skatolylaceton (XII) über eine metallorganische Zwischenstufe zum 5-Methyl-5-oxy-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (XVI) zu cyclisieren, verliefen ergebnislos. Wie uns Herr *Pleninger* später freundlicherweise mitteilte, lassen sich z. B. mit den N-Benzyl-Derivaten des 4-Bromindols *Grignard*'sche Umsetzungen durchführen, so dass weiterhin die Aussicht besteht, das Chlor-keton XII mit dem aus 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol XV mit

¹⁾ J. chem. Soc. 1953, 280.

Methylmagnesiumjodid hergestellten tricyclischen Indol-Derivat XVI zu verknüpfen. Die Konstitution des tert. Methylcarbinols XVI scheint nach Untersuchungen von *C. A. Grob & P. Payot*¹⁾ am entsprechenden tert. Äthyl- und Isopropyl-alkohol gesichert.

Die Herstellung der dem 4-Chlor-tryptophan (IV) bzw. dem 4-Chlor-abrin²⁾ nahestehenden Verbindung XIV aus 4-Chlor-2-carbäthoxy-indol (Ia) über die Zwischenstufen V, Va und IX bis zum 4-Chlorindol-3-aldehyd (XIII) erfolgte nach einer Vorschrift von *A. C. Shabica, E. E. Howe, J. B. Ziegler & M. Tishler*³⁾ zur Umwandlung von Indol-2-carbonsäure zum Indol-3-aldehyd. Der Chlor-aldehyd XIII, der als Oxim und Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde, verfärbte sich in kristallisiertem Zustand wie in Lösung langsam bläulich; er scheint im Vergleich zum Indol-3-aldehyd gegen Luft-sauerstoff weniger beständig zu sein. In Gegenwart von Piperidin kondensierte der 4-Chlorindol-3-aldehyd (XIII) mit 1-Methyl-hydan-toin zum gelben, schwerlöslichen, hochschmelzenden Kondensations-produkt XIV, dessen chlorfreies Analogon ein Zwischenprodukt der Abrin-Synthese von *E. C. Miller & W. Robson*⁴⁾ darstellt.

Experimenteller Teil⁵⁾.

4-Chlorindol (II aus I): Abweichend von der Vorschrift von *F. C. Uhle*⁶⁾ wurde wie folgt decarboxyliert: Die 4-Chlorindol-2-carbonsäure (I) wurde 1 Std. im Salzbad (Badtemperatur $255 \pm 5^\circ$) wenig über den Smp. erhitzt, bis die CO_2 -Entwicklung aufhörte. Das zurückbleibende braune Öl wurde in Äther aufgenommen und saure Anteile durch Ausschütteln mit verd. Natronlauge entfernt. Nach üblicher Aufarbeitung blieb das 4-Chlor-indol zurück, das im Vakuum bei $130^\circ/11$ mm destilliert wurde. Ausbeute bis 90 % d. Th.

Das Präparat wurde als Pikrat charakterisiert. Smp. $175-176^\circ$, aus Methanol⁷⁾.

N_α -Formyl-4-chlor- α,α -dicarbäthoxy-tryptamin (III aus II)⁸⁾. 2,0 g 4-Chlorindol (II), 4,0 g Piperidinomethyl-formamino-malonester⁹⁾ und 0,18 g fein pulverisiertes Natriumhydroxyd wurden unter Durchleiten von Stickstoff in 11 cm³ wasserfreiem Xylol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Feine Nadelchen vom Smp. $200-201^\circ$, zur Analyse im Hochvakuum bei 65° 24 Std. getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ Ber. C 55,66 H 5,22% Gef. C 55,61 H 5,22%

4-Chlor-tryptophan (IV aus III)⁹⁾. 1,5 g N_α -Formyl-4-chlor-dicarbäthoxy-tryptamin (III) wurden mit 7,5 cm³ 10-proz. Natronlauge 6 Std. auf 125° erhitzt. Nach $\frac{1}{4}$ Std. löste sich die Substanz vollständig auf. Nach Zugabe von 1,4 cm³ Eisessig wurde

¹⁾ *Helv.* **36**, 839 (1953).

²⁾ N_α -Methyl-tryptophan wird als Abrin bezeichnet.

³⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1156 (1946).

⁴⁾ *J. chem. Soc.* **1938**, 1910; vgl. *F. F. Blicke & P. E. Norris*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3213 (1954).

⁵⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

⁶⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949).

⁷⁾ *F. C. Uhle*, l. c., Smp. des 4-Chlorindol-pikrats $171-173^\circ$.

⁸⁾ Vgl. *A. Butenandt, H. Hellmann & E. Renz*, *Z. physiol. Chem.* **284**, 175 (1949).

⁹⁾ Auf anderem Weg hergestellt: *R. G. Jones & E. C. Kornfeld (Eli Lilly & Co.) USP.* 2.621.187 (9. 12. 52.).

ungeachtet des weissen Niederschlags nochmals 2 Std. auf 130° erhitzt. Dabei trat Decarboxylierung ein. Das unlösliche weisse Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus viel Eisessig umkristallisiert. Weisse Nadelchen vom Smp. 277° (Zers.), welche zur Analyse im Hochvakuum 100 Std. bei 80° getrocknet wurden.

$C_{11}H_{11}O_2N_2Cl$ Ber. C 55,35 H 4,53 N 11,74 Cl 14,86%
Gef. „ 55,15 „ 4,53 „ 11,71 „ 14,87%

4-Chlor-2-carbäthoxy-gramin (VI aus Ia). 1,07 g 4-Chlor-carbäthoxy-indol (Ia) wurden in 5 cm³ Eisessig suspendiert und mit 0,70 cm³ 33-proz. wässrigem Dimethylamin und 0,41 cm³ 38-proz. wässrigem Formaldehyd versetzt. Die Mischung wurde auf dem Wasserbad 6 Std. erhitzt, wobei nach 1 ½ Std. vollständige Lösung eintrat. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 20 cm³ Wasser versetzt, die entstehende Trübung durch Ausäthern entfernt und die wässrige Lösung mit Pottasche alkalisch gemacht. Das auskristallisierende Produkt wurde abfiltriert, gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,92 g Substanz vom Smp. 100–101°. Zur Analyse wurde das Präparat bei 70° 5 Tage im Hochvakuum getrocknet.

$C_{14}H_{17}O_2N_2Cl$ Ber. C 59,89 H 6,10% Gef. C 59,40 H 5,93%

Pikrat, aus Methanol, Smp. 163–164°.

$C_{20}H_{20}O_9N_5Cl$ Ber. C 47,11 H 3,95% Gef. C 47,01 H 3,91%

3-Diäthylaminomethyl-4-chlorindol (VII aus II). 3 g 4-Chlorindol (II), 1,8 cm³ 38-proz. Formaldehydlösung, 1,6 g Diäthylamin und 5 cm³ 60-proz. Essigsäure wurden unter Kühlen zusammengegeben. Das Chlorindol ging unter Erwärmung in Lösung. Nach 2stündigem Stehen wurde mit Pottasche alkalisch gemacht, die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Grosse Prismen vom Smp. 125–126°. Zur Analyse wurde das Präparat VII 24 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{13}H_{17}N_2Cl$ Ber. C 65,95 H 7,24% Gef. C 65,68 H 7,27%

4-Chlor-skatolylaceton (XII)¹⁾ (VII → VIII → XII), 5,20 g Acetessigester wurden zu einer Lösung von 0,46 g Natrium in 20 cm³ abs. Äthanol gegeben. Dann wurden 4,72 g 4-Chlor-3-diäthylaminomethyl-indol (VII) zugefügt. Unter Eiskühlung wurden nun innert ½ Std. 4,0 g Dimethylsulfat unter gutem Rühren zugetropft, wobei das Amin langsam in Lösung ging. Nachdem 4 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt worden war, wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Chloroform und Wasser behandelt. Die Chloroformauszüge wurden neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 7,2 g bräunliches Öl zurück, ein Gemisch aus Acetessigester und 4-Chlor-skatolyl-acetessigester (VIII).

Das rohe Produkt wurde durch Erwärmen mit 50 cm³ 40-proz. Natronlauge verseift. Nach dem Ansäuern schied sich ein Öl aus, das beim Abkühlen kristallisierte. Durch Behandeln mit Norit und mehrfaches Umlösen aus Methanol-Wasser wurde das Produkt in weissen Nadeln vom Smp. 118–119° erhalten, die zur Analyse im Hochvakuum bei 140° sublimiert wurden.

$C_{12}H_{12}ONCl$ Ber. C 65,01 H 5,46 N 6,32 Cl 15,98%
Gef. „ 64,92 „ 5,38 „ 6,56 „ 16,09%

Dinitrophenylhydrazon. Aus Methylcellosolve, Smp. 231°. Zur Analyse 50 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{18}H_{16}O_4N_5Cl$ Ber. C 53,80 H 4,01% Gef. C 53,89 H 4,01%

4-Chlor-skatol (XI aus X). 4,5 g 4-Chlor-indolyl-3-essigsäure (X)²⁾ wurden gut mit 20 cm³ Resorcin vermischt und 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit war die Kohlendioxyd-Entwicklung beendet. Das braune Öl wurde in Äther aufgenommen und das Resorcin durch Ausschütteln mit 2-n. Natronlauge entfernt. Der ölige Rückstand wurde im Hochvakuum bei 110° im Kugelrohr destilliert. Im Eisschrank erstarrte das

¹⁾ Vgl. D. O. Holland & J. H. C. Naylor, J. chem. Soc. **1953**, 280.

²⁾ Hergestellt aus VII analog der Vorschrift von C. Hansch & J. C. Godfrey, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3518 (1951).

Destillat vollständig und zeigte nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther einen Smp. von 39°. An der Luft färbte sich das anfangs farblose Präparat bald braun. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum bei 110° destilliert.

C_9H_9NCl Ber. C 65,26 H 4,87% Gef. C 65,32 H 4,97%

Pikrat, aus Methanol, rote Nadeln vom Smp. 182°. Zur Analyse wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$C_{18}H_{11}O_7N_4Cl$ Ber. C 45,64 H 2,81% Gef. C 45,68 H 2,69%

4-Chlor-2-carbäthoxy-indol-3-aldehyd (V aus Ia)¹⁾. 6,2 g N-Methylformanilid und 7,0 g Phosphoroxychlorid wurden ¼ Std. unter Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Dann wurde mit 9,0 g 4-Chlor-2-carbäthoxy-indol (Ia) und 35 cm³ 1,2-Dichloräthan versetzt und die Mischung 1 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei starke Chlorwasserstoff-Entwicklung auftrat. Die heisse, tiefrote Lösung wurde auf 37 g Natriumacetat, gelöst in 75 cm³ Eiswasser, gegossen. Nach 4 Std. wurde das Wasser dekantiert, das ausgefallene halbfeste Produkt zweimal mit Wasser digeriert und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 7,4 g (85%) reiner Aldehyd in gelblichen Plättchen vom Smp. 202°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$C_{12}H_{10}O_3NCl$ Ber. C 57,27 H 4,01% Gef. C 57,35 H 4,08%

4-Chlorindol-3-aldehyd (XIII) (V → IX → XIII). 7,2 g 4-Chlor-2-carbäthoxy-indol-3-aldehyd (V) wurden in einer Lösung von 2,1 g Natriumhydroxyd in 50 cm³ Wasser und 80 cm³ Äthanol durch kurzes Erhitzen unter Rückfluss verseift. Die Lösung²⁾ wurde noch heiss mit 2,9 g Anilin versetzt, mit 300 cm³ Wasser verdünnt, mit Eis auf 0° gekühlt und mit 1-n. Salzsäure auf Kongo angesäuert. Der grüne voluminöse Niederschlag des Anils IX wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet.

Das trockene Anil IX wurde mit 100 cm³ Dimethylanilin 20 Min. zum Sieden erhitzt (193°), bis die Kohlendioxyd-Entwicklung aufhörte. Die erkaltete Lösung wurde mit 500 cm³ Wasser versetzt und das Dimethylanilin durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde von harzigen Bestandteilen abgetrennt, mit Norit aufgekocht, filtriert und auf die Hälfte eingengt. Beim Abkühlen kristallisierte der 4-Chlor-indol-3-aldehyd (XIII) in bläulichen Nadeln aus. Das Produkt wurde dann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Wasser gereinigt. Die sich bei längerem Stehen an der Luft immer bläulich färbenden Kristalle zeigten einen Smp. von 164°. Zur Analyse wurde das Präparat im Vakuum bei 125° sublimiert.

C_9H_6ONCl Ber. C 60,18 H 3,37% Gef. C 60,05 H 3,49%

Oxim: aus Methanol, Smp. 221–222°. Zur Analyse 48 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_9H_6ON_2Cl$ Ber. C 55,54 H 3,63% Gef. C 55,36 H 3,56%

Dinitrophenylhydrazon: aus Methylcellosolve, Smp. 311°. Zur Analyse 24 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{10}O_4N_3Cl$ Ber. C 50,08 H 2,80% Gef. C 50,77 H 3,17%

Kondensationsprodukt XIV von 4-Chlorindol-3-aldehyd (XIII) mit 1-Methyl-hydantoin. 1 g Aldehyd XIII wurden mit 0,9 g 1-Methyl-hydantoin und 5 cm³ Piperidin 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 cm³ Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert. Die sich ausscheidende gelbe Masse wurde aus Pyridin-Wasser umgelöst. Smp. 350°. Zur Analyse wurden die gelben Nadeln 4 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{13}H_{10}O_2N_3Cl$ Ber. C 56,63 H 3,66% Gef. C 56,94 H 3,63%

¹⁾ A. C. Shabica, E. E. Howe, J. B. Ziegler & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1156 (1946).

²⁾ Eine Probe der Lösung gab beim Ansäuern den 4-Chlor-2-carboxy-indol-3-aldehyd (Va), der aus Methanol umkristallisiert bei 265° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum bei 165° sublimiert wurde.

$C_{10}H_6O_3NCl$ Ber. C 53,71 H 2,70% Gef. C 54,26 H 2,95%

5-Methyl-5-oxy-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (XVI aus XV)¹⁾. 0,43 g 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol²⁾ wurden in 15 cm³ abs. Tetrahydro-furan gelöst und unter gutem Rühren und Kühlen mit Eis innerhalb einer Std. zu einer *Grignard*-Lösung aus 0,60 g Magnesium und 3,64 g Methyljodid in 50 cm³ abs. Äther zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch eine halbe Std. bei 0° und 12 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Der entstandene gelbe Niederschlag wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung vorsichtig zersetzt, die ätherische Schicht abgetrennt und die wässrige Lösung nochmals gut mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 0,40 g braunes Öl zurück, das in Petroläther aufgenommen und an Alox II chromatographiert wurde. Die Äther-Benzol-3:1-Eluat kristallisierten. Die aus Äther-Petroläther umkristallisierte Substanz schmolz bei 130°. Ausbeute 0,30 g. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

C₁₂H₁₃ON Ber. C 76,97 H 7,00% Gef. C 76,81 H 7,08%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Totalsynthese von Verbindungen der Ergolinreihe wurde, ausgehend von 4-Chlorindol-2-carbonsäure (I) bzw. deren Äthylester Ia, die Herstellung einer grösseren Anzahl bisher wenig oder unbekannter 4-Chlorindol-Derivate, wie des 4-Chlor-tryptophans (IV), des 4-Chlor-skatols (XI), des 4-Chlor-skatolyl-acetons (XII), des 4-Chlorindol-3-aldehyds (XIII) u. a., beschrieben. Die Darstellung der neuen Derivate erfolgte meist nach bewährten und teilweise verbesserten Vorschriften zur Bereitung der bekannten chlorfreien Analoga obiger Verbindungen. Aus dem sog. *Uhle*-Keton XV wurde ein neues Tetrahydro-benz(cd)indol-Derivat XIV hergestellt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

56. Untersuchungen an Schütt- und Wirbelschichten

von A. Guyer, E. Graf und A. Guyer jr.

(24. I. 55.)

Im Anschluss an verschiedene Veröffentlichungen der letzten Jahre soll im nachfolgenden über den Einfluss der Stoffcharakteristiken auf die Wirbelschicht sowie über eine Methode zur Berechnung der zur Erzeugung einer Wirbelschicht notwendigen Gas-massengeschwindigkeit berichtet werden. Letztere ist besonders bei der Dimensionierung von Wirbelschichtreaktoren von praktischer Bedeutung.

¹⁾ Vgl. dazu C. A. Grob & P. Payot, *Helv.* **36**, 839 (1953).

²⁾ Hergestellt nach F. C. Uhle, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949).