

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4

0,2 mol 3 und 0,22 mol Formamidinacetat wurden in 250 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und während 5–15 h bei 30–50° und 12–18 at im Autoklaven umgesetzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der hellgelbe, ölige Rückstand mit Wasser versetzt, 4 durch mehrmalige Chloroformextraktion isoliert und die Chloroformphase getrocknet und eingedampft. Das verbleibende hellgelbe Öl kristallisierte beim Anreiben mit wenig Äther.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Saarstr. 21, 6500 Mainz

[Ph 726]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 385–389 (1977)

Uwe Kuckländer

Acylwanderungen IV¹⁾**Versuch der Synthese eines 4-Acetoxy-5-hydroxy-indol-3-carbonsäure-Derivates**

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin und der Philipps-Universität Marburg
(Eingegangen am 21. Juni 1976)

Die versuchte Synthese des 4-Acetoxy-5-hydroxy-indols 7 durch selektive Benzylierung von 9 zu 5, Acetylierung zu 6 und Hydrogenolyse führt zum 5-Acetoxy-4-hydroxy-indol 8.

Attempted Synthesis of a Derivative of 4-Acetoxy-5-hydroxyindole-3-carboxylic Acid

An attempt to synthesize 4-acetoxy-5-hydroxyindole 7 by selective benzylation of 9 to 5, acetylation to 6 and hydrogenolysis resulted in the formation of 5-acetoxy-4-hydroxyindole 8.

Zu spektroskopischen Vergleichszwecken, sowie zur Untersuchung der Acylwanderung bei Monoacyl-Derivaten von 4,5-Dihydroxy-indolen war die Synthese des 4-Acetoxy-5-hydroxy-indols 7 geplant. Der Versuch der Herstellung von 7 aus 1²⁾ über

1 Acylwanderungen III. U. Kuckländer, Publikation in Vorbereitung.

2 G. Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. 92, 3244 (1959).

2a, 3, 4 und 5 mißlang, da das Amin 4³⁾ nicht in das Phenol 5 überführt werden konnte. Bei der Herstellung von 2a fällt 2b als Nebenprodukt an.

Die Synthese der gewünschten Substanz 5 gelang schließlich durch Hydrolyse von 8⁴⁾ zu 9 und Benzylierung⁵⁾ in methanolischer Methanolat-Lösung mit Benzylbromid bei gleichzeitiger Umesterung⁶⁾ zu 5b.

Die 5-Benzyloxy-indol-Struktur des Benzylierungsproduktes 5b ergab sich aus dem IR-Spektrum mit einer OH-Absorption bei 3000 cm⁻¹ und einer Carbonylbande bei 1640/1620 cm⁻¹, das nach früheren Untersuchungen⁴⁾ eindeutig einer chelatisierten 4-Hydroxy-indol-3-carbonester-Struktur zugeordnet werden muß.

Die selektive Benzylierung in 5-Stellung ist durch die infolge der Chelatisierung verminderte Reaktivität der Hydroxylgruppe in 4-Stellung zu erklären.

Das NMR-Spektrum in CDCl₃ belegt die Struktur 5b durch das Auftreten eines durch D₂O austauschbaren Signals bei 11,4 ppm und einem Signal für eine Benzyläther-Gruppe bei 5,12 ppm, einem Methoxycarbonyl-Signal bei 3,87 ppm, sowie dem AB-System der Protonen H₆ und H₇ bei 6,46 d und 6,81 d ppm (J = 9 Hz). Im Massenspektrum (108°) bildet sich der Basispeak m/e 278 nach Abspaltung von C₇H₇ und Methanol: 401 (M⁺, 11 %), 310 (36 %).

5b konnte zu 6b acetyliert werden. Die Carbonylbande des Esters in 3-Stellung bei 1700 cm⁻¹ hat sich bei 6b durch den Wegfall der Chelatisierung erwartungsgemäß zu größeren Wellenzahlen verschoben. Die Schutzgruppe in 6b kann durch katalytische Hydrierung bei Normaldruck und Raumtemperatur abgespalten werden, wie aus der spektroskopischen Untersuchung des Reaktionsproduktes hervorgeht. Hierbei fällt im NMR-Spektrum (CDCl₃) das durch D₂ austauschbare Signal der OH-Gruppe bei 11,62 ppm und im IR-Spektrum die OH-Absorption bei 2900–3000 cm⁻¹ auf. Die Carbonylschwingungen werden bei 1650/1635 (3-COOR) und 1755 (CH₃COOR) beobachtet. Dieser Befund spricht nach den bisherigen Erfahrungen⁴⁾ eindeutig für die Struktur 8. In Übereinstimmung hiermit liefert die Umsetzung des N-Benzylaminocrotonsäuremethylesters mit p-Benzochinon in Eisessig nach bekanntem Verfahren⁴⁾ das identische Reaktionsprodukt 8b.

3 An der Carbonylabsorption des Esters bei 1655 cm⁻¹ ist das Vorliegen einer im Vergleich zu 4 schwächeren Wasserstoff-Brücke erkennbar.

4 U. Kuckländer, *Tetrahedron* 31, 1631 (1975).

5 Bei der Benzylierung entsteht ein gelbes Nebenprodukt, über dessen Strukturaufklärung gesondert berichtet wird.

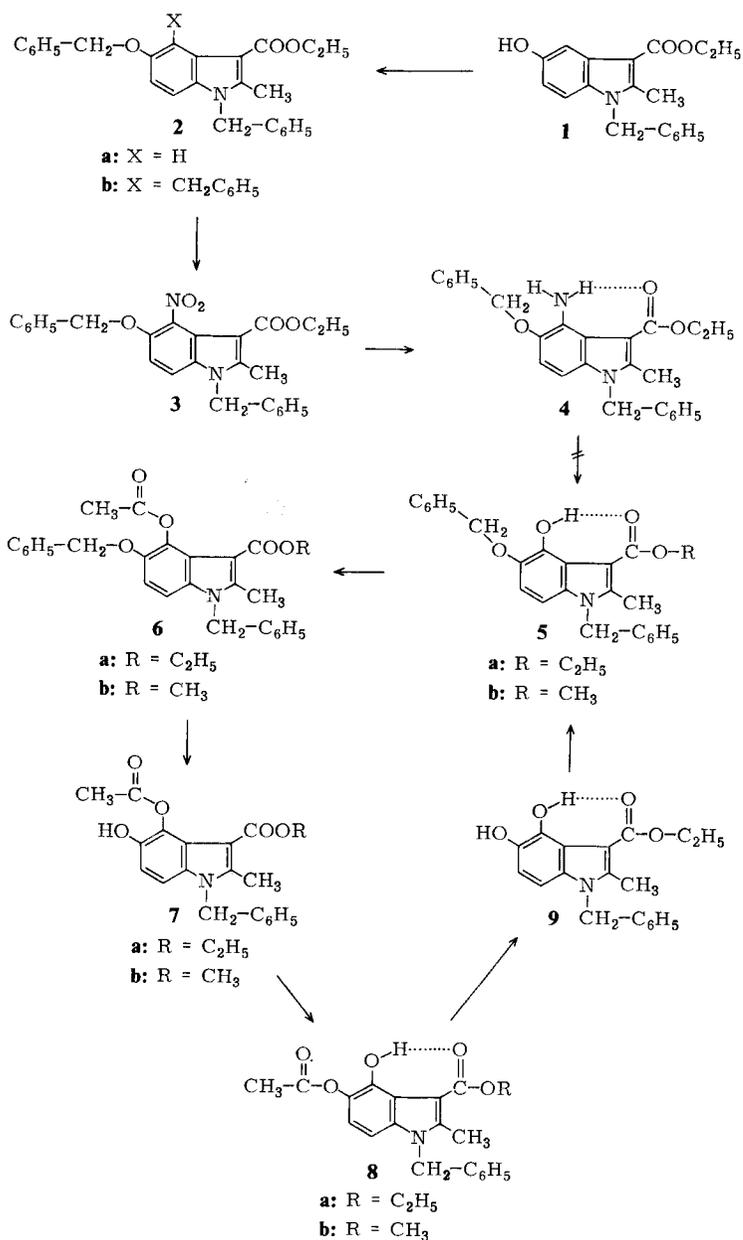
6 5-Hydroxy-indol-3-carbonester-Derivate können sonst nur durch Alkalischmelze⁷⁾⁸⁾ verseift werden. Bei der Benzylierung von 1 zu 2a unter gleichen Bedingungen war demgemäß auch keine Umesterung beobachtet worden. Die leichte Umesterung bei 9 bzw. 5 ist durch die Chelat-Struktur zu erklären. vgl. 9) 10).

7 G. Domschke und H. Fürst, *Chem. Ber.* 93, 2097 (1960).

8 A. N. Grinev, V. I. Shvedov und E. K. Panisheva, *Khim. Geterotsikel. Soedin.* 1967, 1055; *C. A.* 69, 86753 g (1968).

9 M. L. Bender, F. J. Kezdy und B. Zerner, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3017 (1963).

10 T. Suehiro und K. Eimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42, 737 (1969).



Demnach lagert sich das intermediär gebildete Indol 7 sogar bei diesen milden Reaktionsbedingungen durch vermutlich intramolekulare Acylwanderung um.

Die durchgeführte Untersuchung demonstriert die Instabilität der 4-Acetoxy-5-hydroxy-indol-3-carbonester und die früher postulierte⁴⁾ Möglichkeit der Acylwanderung am intakten aromatischen 4,5-Dihydroxy-indol-System, die bei der modifizierten *Nenitzescu*-Reaktion¹¹⁾⁴⁾ zur Bildung der pharmakologisch interessanten 5-Acetoxy-4-hydroxy-indol-Derivate führt.

Experimenteller Teil

1-Benzyl-2-methyl-5-benzyloxy-indol-3-carbonsäureäthyl-ester 2a und 1,4-Dibenzyl-2-methyl-5-benzyloxy-indol-3-carbonsäureäthylester 2b

0,2 Mol 1 werden in einer Lösung von 5 g Na in 1 l Methanol unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten unter Rühren mit 35 g Benzylbromid versetzt. Nach 1 stdg. Rühren wird 1 h zum Sieden erhitzt und der nach dem Abkühlen auftretende Niederschlag aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 60 % 2a. Schmp. 100°. $C_{26}H_{25}NO_3$ (399,5) Ber.: N 3,51; Gef.: N 3,41. IR (KBr): 1685 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (t; $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2,70 (s; 2- CH_3), 4,40 (q; $\text{O-CH}_2\text{-C}$), 5,16 (s; $\text{O-CH}_2\text{-Aryl}$), 5,25 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 6,7–7,4 (m; 12 H arom.), 7,80 (d; H_4 ; $I = 2\text{ Hz}$). MS (125°): $m/e = 399$ (20 % M^+), 354 (2 % ($\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$)), 308 (28 % $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$), 91 (100 % C_7H_7).

Durch fraktionierte Kristallisation der eingengten Mutterlauge erhält man in geringer Ausbeute 2b (Schmp. 115°). $C_{33}H_{31}NO_3$ (489,7). IR (KBr): 1680 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,17 (t; $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2,50 (s, 2- CH_3), 4,18 (q; $\text{O-CH}_2\text{-C}$), 4,70 (s; 4- $\text{CH}_2\text{-Aryl}$), 4,97 (s; $\text{O-CH}_2\text{-Aryl}$), 5,25 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 7,0–7,4 (m; 17 H arom.). MS (120°): $m/e = 489$ (14 % M^+), 443 (2 % $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 444 (2 % $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$), 398 (19 % $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$), 370 (7 % 398-CO), 352 (14 %), 324 (11 % 352-CO), 91 (100 % C_7H_7).

1-Benzyl-2-methyl-5-benzyloxy-4-nitro-indol-3-carbonsäureäthylester 3

0,02 Mol 2a werden in 70 ml Eisessig suspendiert und langsam mit einer 30proz. Lösung von HNO_3 conc. in Eisessig versetzt bis die Substanz in Lösung gegangen ist. Das Gemisch wird noch kurz gerührt, in Wasser gegossen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 90 % 3 (Schmp. 135°). $C_{26}H_{24}N_2O_5$ (444,5). Ber.: N 6,30; Gef.: N 6,22. IR (KBr): 1700, 1520 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,37 (t; $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2,60 (s; 2- CH_3), 4,32 (q; $\text{O-CH}_2\text{-C}$), 5,15 (s; $\text{O-CH}_2\text{-Aryl}$), 5,25 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 6,8–7,3 (m; 12 H arom.). – MS (190°): $m/e = 444$ (M^+), 414 ($\text{M}^+\text{-NO}$), 399 ($\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$), 323 (414- C_7H_7).

1-Benzyl-2-methyl-5-benzyloxy-4-amino-indol-3-carbonsäureäthylester 4

0,01 Mol 3 wird in 200 ml Eisessig suspendiert und bei gelindem Erwärmen und Rühren mit Zinkpulver versetzt, bis die gelbe Farbe verschwunden ist. Das Lösungsmittel wird nach Filtration i. Vak. abgezogen und das verbleibende Öl zur Kristallisation gebracht und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 4 in 65proz. Ausbeute (Schmp. 110°). $C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,5) Ber.: C 75,33 H 6,32 N 6,76; Gef.: C 75,19 H 6,37 N 6,70. IR (KBr): 3320/3440 (NH_2), 1655 (Ester)

cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,40 (t; $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2,60 (s; 2-CH_3), 4,27 (q, $\text{O-CH}_2\text{-C}$), 5,07 (s; $\text{O-CH}_2\text{-Aryl}$); 5,22 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 5,80 (s; NH_2), 6,47 (d, H_7 , $I = 9$ Hz), 6,85 (d; H_6 , $I = 9$ Hz), MS (150°): $m/e = 414$ (15 % M^+), 323 (100 % $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$), 277 (74 % $323\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

1-Benzyl-2-methyl-4-hydroxy-5-benzyloxy-indol-3-carbonsäuremethylester 5b

0,01 Mol 9^4) wird bei Raumtemp. unter Stickstoff in einer Lösung von 0,01 Mol Na in 1,5 l absol. Methanol gelöst. Das Gemisch wird zunächst bei Raumtemp. eine h, nach Zugabe von 2 g Benzylbromid eine weitere h und schließlich 6 h bei gelindem Erwärmen gerührt. Der Reaktionsansatz wird in Eis gegossen, der Niederschlag getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. **5b** wird in 45proz. Ausbeute erhalten (Schmp. 128°). $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (401,5) Ber.: C 74,80 H 5,77 N 3,48; Gef.: C 74,97 H 5,82 N 3,45.

1-Benzyl-2-methyl-4-acetoxy-5-benzyloxy-indol-3-carbonsäureäthylester 6b

5b wird etwa 5 h in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. zur Trockne eingengt. Der kristalline Rückstand wird aus Toluol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 134° . $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (443,6) Ber.: C 73,12 H 5,68 N 3,16; Gef.: C 73,23 H 5,69 N 3,03. IR (KBr): $1700, 1765 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,36 (s; CH_3CO), 2,58 (s; 2-CH_3), 3,83 (s; CH_3OOC), 5,07 (s; $\text{O-CH}_2\text{-Aryl}$), 5,22 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 7,0–7,4 (m; 12 H arom.). – MS (200°): $m/e = 443$ (7 % M^+), 401 (14 % $\text{M}^+\text{-Keten}$), 310 (36 % $401\text{-C}_7\text{H}_7$), 278 (71 % 310-MeOH), 250 (4 % 278-CO), 91 (100 % C_7H_7).

1-Benzyl-2-methyl-4-hydroxy-5-acetoxy-indol-3-carbonsäuremethylester 8b

a.) 0,01 Mol **6b** wurden in Dioxan gelöst, mit 100 mg Palladium-Kohle versetzt und in einer Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Aufnahme eines Äquiv. H_2 geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird eingengt und der Rückstand aus Isopropanol oder Toluol umkristallisiert. – Beim Versetzen des filtrierten Reaktionsansatzes mit Petroläther entsteht das gleiche Produkt.

b.) Die Umsetzung von *p*-Benzochinon mit β -Aminocrotonsäureäthylester nach 4) in absol. Eisessig in der Siedehitze führt zum identischen Reaktionsprodukt, wie aus der IR-, NMR-, MS- und DC-Untersuchung beider Reaktionsprodukte hervorgeht.

Schmp. 194° . $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (353,4) Ber.: C 67,97 H 5,42 N 3,97; Gef.: C 68,21 H 5,38 N 3,98. IR (KBr): $1755, 1635/1650 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,33 (s; CH_3CO), 2,53 (s; 2-CH_3), 3,90 (s; $\text{CH}_3\text{-OOC}$), 5,18 (s; $\text{N-CH}_2\text{-}$), 6,65 (d; H_7 $I = 9$ Hz), 6,90 (d; H_6 $I = 9$ Hz), 7,2 (m; 7 H arom.), 11,25 (s; OH). – MS (130°): $m/e = 353$ (8 % M^+), 311 (18 % $\text{M}^+\text{-Keten}$), 279 (100 % 311-MeOH).