

Lactone, 11. Mitt.¹⁾

Synthese von 4.9-Dihydropyrano[3.4-*b*]indol-1(3*H*)-onen aus α -Ethoxalyl- γ -lactonen

Jochen Lehmann^{*)}), Khadiga M. Ghoneim, Bothaina Abd El-Fattah und Adel A. El-Gendy

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1. – Dept. of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Cairo Univ., Cairo, Egypt.

Eingegangen am 9. Dezember 1985

Nach Öffnung und Decarboxylierung der α -Ethoxalyl- γ -lactone **1a–d** können durch Umsetzung mit Phenylhydrazinen die Hydrazone **4a–l** und daraus Indololactone des Typs **5** hergestellt werden. Überträgt man die Reaktionsfolge auf die analogen δ -Lactone **6** und **10**, so gelingt die Indolsynthese, nicht jedoch der Lacton-Ringschluß.

Lactones, XI: Syntheses of 4.9-Dihydropyrano[3.4-*b*]indol-1(3*H*)-ones from α -Ethoxalyl- γ -lactones

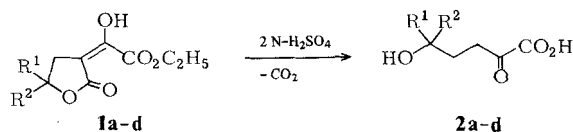
Cleavage and decarboxylation of the α -ethoxalyl- γ -lactones **1a–d** followed by treatment with phenylhydrazines yield the hydrazones **4a–l**, which can be rearranged to the indololactones **5a–m**. Starting from the δ -lactones **6** and **10**, the same reactions lead to indoles without lactone ring closure.

α -Ethoxalyl-lactone reagieren unterschiedlich mit wäßriger Mineralsäure. Bei Raumtemp. werden sie zu α -Oxalyl-lactonen hydrolysiert oder unterliegen der Acyl-lacton-Umlagerung²⁾. In der Siedehitze postuliert man Ringöffnung und Decarboxylierung zu ω -Hydroxy- α -ketosäuren, die nie isoliert werden konnten und erst nach Umsetzung mit Phenylhydrazin definierte Produkte liefern^{2, 3)}. So konnte die Absicht *Plieningers*, die Ketosäure **2a** als Edukt zur Synthese von α -Aminosäuren zu isolieren nicht verwirklicht werden. Mit Phenylhydrazin ließ sich jedoch **4a** erhalten, dessen Struktur durch Umlagerung zu **5a** abgesichert wurde³⁾.

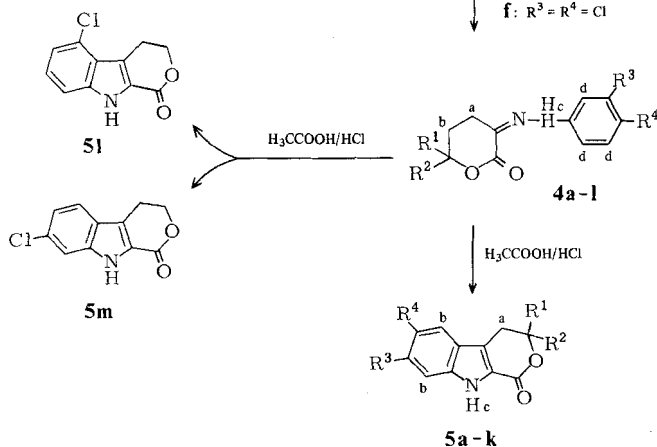
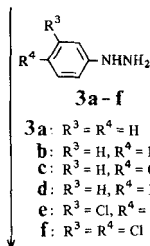
Ausgehend von dieser Beobachtung setzten wir uns die Synthese von Indololactonen des Typs **5** auf breiterer Basis zum Ziel. Einmal, weil Indol-2-carbonsäuren interessante Wirkstoffe sind^{4, 5)}, was für die lactonisierten Derivate möglicherweise auch gilt und zum anderen, weil wir in den Indololactonen Synthesebausteine sehen, die einen neuen, sehr einfachen Zugang zum β -Carbolin-Ringgerüst ermöglichen⁶⁾.

Ohne Isolierung der intermediären Ketosäuren **2a–d** lassen sich **1a–d** mit den Phenylhydrazinen **3a–f** in guten Ausbeuten (Tab. 1) zu den Hydrazone- δ -lactonen **4a–l** umsetzen. Während die Indolisierung der para-substituierten Hydrazone eindeutig verläuft, muß für **4e** und **l** mit der Bildung von Stellungsisomeren gerechnet werden. Tat-

^{*)} Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstraße 45, D-2000 Hamburg 13.



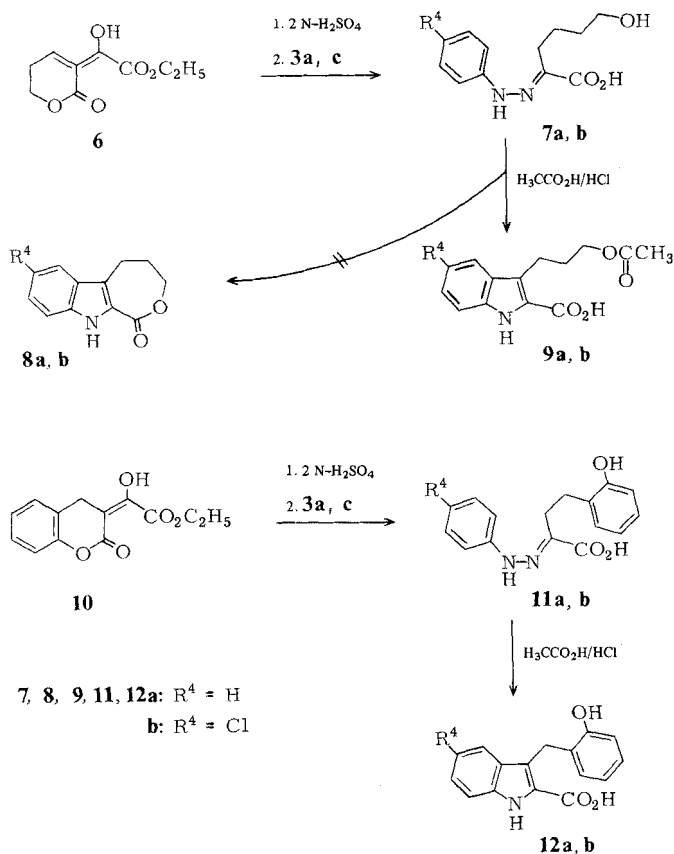
- 1, 2a:** $R^1 = R^2 = H$
b: $R^1 = H, R^2 = CH_3$
c: $R^1 = R^2 = CH_3$
d: $R^1 = H, R^2 = C_6H_5$



sächlich erhält man aus **4l** ein Gemisch aus etwa gleichen Anteilen **5l** und **m**. Doppelte Signalsätze in den 1H -NMR- und IR-Spektren sowie die analytische Auftrennung im Gaschromatographen belegen dies. Versuche einer präparativen Auftrennung durch Säulenchromatographie oder fraktionierte Kristallisation blieben erfolglos.

Die Umsetzung des Dichlor-Derivates **4e** verläuft dagegen innerhalb der Erfassungsgrenzen regioselektiv. Zwei Singulettsignale im Aromatenbereich des 1H -NMR-Spektrums beweisen die Struktur **5e** des Reaktionsproduktes. Die spektroskopischen Daten aller Hydrazono- und Indololactone sind in Tab. 1 aufgeführt.

Unterwirft man α -Ethoxalyl- δ -lactone der gleichen Reaktionsfolge, so gelangen Lactonöffnung, Decarboxylierung, Hydrazonbildung und Indolisierung, nicht jedoch der erneute Lacton-Ringschluß. Aus **6** erhält man nicht tricyclisches **8**, sondern über **7** acetyliertes **9**. Bei der analogen Überführung von **10** in **12** wurde diese begleitende Acetylierung nicht beobachtet.



Pharmakologie

Die Lactone **5a, b** und **f** ändern die Kontraktion des elektrisch gereizten Meer-schweinchenherzens, interessanterweise in entgegengesetzter Weise. **5f** wirkt schwach, **5a** mäßig positiv inotrop, **5b** dagegen schwach negativ inotrop.

Wir danken dem DAAD und der Regierung der Arabischen Republik Ägypten, die diese Arbeit im Rahmen des Channel-Systems förderten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunkttapp. nach Gallenkamp, nicht korrt.; *IR-Spektren*: Beckmann IR 33; *¹H-NMR*: Varian EM 360 A, TMS als Stand.; *Elementaranalysen*: Dr. F. und E. Pascher, Bonn und CHN-Auto-analyzer Chem. Inst. d. Univ. Bonn.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der α -Phenylhydrazono- δ -valerolactone 4a–l und 4,9-Dihydropyrano[3,4-b]indol-1-(3H)-one 5a–k, $^1\text{H-NMR(TMS } \delta = 0 \text{ ppm in DMSO-}d_6\text{)}$, IR (cm^{-1} , in KBr)

Verb.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	IR
4a	H ^e	H ^e	H ^d	H ^d	2.61 t	2.05 m	10.1 ¹⁾	6.7–7.6 ²⁾	4.24 t		3250, 1690
b	H ^e	H ^e	H ^d	F	2.63 t	2.06 m	10.0 ¹⁾	6.9–7.6 ²⁾	4.27 t		3225, 1690
c	H ^e	H ^e	H ^d	Cl	2.68 t	2.10 m	10.2 ¹⁾	7.38 mc	4.32 t		3220, 1690
d	H ^e	H ^e	H ^d	Br	2.61 t	2.06 m	10.1 ¹⁾	7.34 mc	4.29 t		3240, 1690
e	H ^e	H ^e	Cl	Cl	2.60 t	2.02 m	10.2 ¹⁾	7.1–7.6 ²⁾	4.29 t		3262, 1698
f	H ^e	CH ₃	H ^d	H ^d	1.7–2.3 ²⁾	1.7–2.3 ²⁾	10.0 ¹⁾	6.7–7.5 ²⁾	4.50 m	1.31 d	3240, 1690
g	H ^e	CH ₃	H ^d	Cl	1.7–2.3 ²⁾	1.7–2.3 ²⁾	10.1 ¹⁾	7.30 mc	4.48 m	1.31 d	3237, 1690
h	H ^e	C ₆ H ₅	H ^d	H ^d	2.3–2.8 m	2.0–2.3 m	10.0 ¹⁾	6.7–7.5 ²⁾	5.3–5.6 m		3230, 1690
i	H ^e	C ₆ H ₅	H ^d	Cl	2.4–2.9 m	2.1–2.4 m	10.0 ¹⁾	7.31 mc 7.38 mc	5.3–5.7 m		3240, 1690
j	CH ₃	CH ₃	H ^d	H ^d	2.61 t	1.98 t	10.0 ¹⁾	6.7–7.5 ²⁾	1.33 s 1.36 s		3230, 1688
k	CH ₃	CH ₃	H ^d	Cl	2.60 t	1.98 t	10.0 ¹⁾	7.31 mc	1.30 s 1.33 s		3220, 1690
l	H ^e	H ^e	Cl	H ^d	2.63 t	2.05 m	10.1 ¹⁾	6.8–7.4 ²⁾	4.29 t		3240, 1695
5a	H ^d	H ^d	H ^b	H ^b	3.12 t	6.9–7.8 ²⁾	12.0 ¹⁾	4.62 t			3280, 1700
b	H ^d	H ^d	H ^b	F	3.02 t	6.9–7.6 ²⁾	12.0 ¹⁾	4.61 t			3300, 1700
c	H ^d	H ^d	H ^b	Cl	3.11 t	6.9–7.9 ²⁾	12.1 ¹⁾	4.65 t			3300, 1685
d	H ^d	H ^d	H ^b	Br	3.12 t	7.3–7.9 ²⁾	12.1 ¹⁾	4.61 t			3295, 1680
e	H ^d	H ^d	Cl	Cl	3.11 t	7.55 s 7.95 s	12.2 ¹⁾	4.62 t			3345, 1715
f	H ^d	CH ₃	H ^b	H ^b	2.7–3.2 m	6.9–7.8 ²⁾	11.9 ¹⁾	4.83 m	1.51 d		3295, 1680
g	H ^d	CH ₃	H ^b	Cl	2.7–3.2 m	7.2–7.8 ²⁾	12.1 ¹⁾	4.87 m	1.52 d		3285, 1685
h	H ^d	C ₆ H ₅	H ^b	H ^b	3.2–3.6 m	6.9–7.9 ²⁾	12.0 ¹⁾	5.82 dd			3295, 1675
i	H ^d	C ₆ H ₅	H ^b	Cl	3.2–3.6 m	6.9–7.9 ²⁾	12.1 ¹⁾	5.87 dd			3280, 1675
j	CH ₃	CH ₃	H ^b	H ^b	3.15 s	7.0–7.8 ²⁾	11.8 ¹⁾		1.52 s		3295, 1675
k	CH ₃	CH ₃	H ^b	Cl	3.16 s	7.1–7.8 ²⁾	11.9 ¹⁾		1.52 s		3265, 1680

1) Mit D₂O austauschbar; 2) Überlagerte Signale

Tab. 2: Analytische Daten der dargestellten *a*-Phenylhydrazono- δ -valerolactone 4a–l und 4,9-Dihydropyrano[3,4-b]indol-1(3H)-one 5a–k

4 H-pyran-2-on	Ausb. %	Schmp. ^o	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
5,6-Dihydro-3-(phenylhydrazono)- (4a)	74 ¹⁾	207 ²⁾	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204.1)		59.4	5.00	12.6
3-(4-Fluorphenylhydrazono)-5,6-dihydro- (4b)	79	190–191	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O ₂ (222.2)		59.4	5.19	12.6
3-(4-Chlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro- (4c)	82	195–197	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (238.7)		55.3	4.65	11.7
3-(4-Bromphenylhydrazono)-5,6-dihydro- (4d)	85	199	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (283.1)		55.3	4.51	11.5
3-(3,4-Dichlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro- (4e)	74	213	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ (273.1)		46.7	3.92	9.9
5,6-Dihydro-6-methyl-3-(phenylhydrazono)- (4f)	72	217–218	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218.3)		46.8	3.79	10.0
3-(4-Chlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro-6-methyl- (4g)	72	221–223	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (252.7)		48.4	3.70	10.3
5,6-Dihydro-6-phenyl-3-(phenylhydrazono)- (4h)	49	204–206	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280.4)		48.2	3.67	10.5
3-(4-Chlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro-6-phenyl- (4i)	43	214–215	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (314.8)		66.0	6.48	12.8
5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-3-(phenylhydrazono)- (4j)	86	203–204	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232.3)		66.1	6.38	13.1
3-(4-Chlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro-6,6-dimethyl- (4k)	92	225	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (266.8)		57.0	5.19	11.1
3-(3-Chlorphenylhydrazono)-5,6-dihydro- (4l)	89	192–194	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (238.7)		56.8	5.04	11.0
					72.8	5.76	10.0
					72.5	5.72	10.3
					64.9	4.81	8.9
					64.7	4.92	8.9
					67.2	6.96	12.1
					66.8	7.13	12.2
					58.5	5.68	10.5
					58.1	5.70	10.7
					55.3	4.65	11.7
					55.0	4.42	11.8

[3,4-b]indol-1(3H)-on	Ausb. %	Schmp. ^o	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
4,9-Dihdropyrano (5a)	73 ³⁾	195 ⁴⁾	C ₁₁ H ₉ NO ₂ (187.1)				
6-Fluor-4,9-dihdropyrano (5b)	72	222–223	C ₁₁ H ₈ FO ₂ (205.2)		64.4 64.3	3.94 3.87	6.8 6.8
6-Chlor-4,9-dihdropyrano (5c)	95	258–260	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ (221.7)		59.6 59.9	3.65 3.49	6.3 6.3
6-Brom-4,9-dihdropyrano (5d)	68	246–248	C ₁₁ H ₈ BrNO ₂ (266.1)		49.7 49.6	3.04 2.86	5.3 5.4
6,7-Dichlor-4,9-dihdropyrano (5e)	73	> 300	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ NO ₂ (256.1)		51.6 51.4	2.76 2.79	5.5 5.8
4,9-Dihydro-3-methyl-pyrano (5f)	72	163–166	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ (201.2)		71.6 71.4	5.52 5.40	7.0 6.8
6-Chlor-4,9-dihydro-3-methyl-pyrano (5g)	89	216	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₂ (235.7)		61.2 61.0	4.29 4.24	5.9 6.0
4,9-Dihydro-3-phenyl-pyrano (5h)	68	214–215	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ (263.3)		77.6 77.6	4.99 5.11	5.3 5.4
6-Chlor-4,9-dihydro-3-phenyl-pyrano (5i)	73	267–269	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₂ (297.8)		68.6 68.6	4.07 4.11	4.7 4.7
4,9-Dihydro-3,3-dimethyl-pyrano (5j)	78	187–188	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ (215.3)		72.5 72.4	6.10 6.20	6.5 6.8
6-Chlor-4,9-dihydro-3,3-dimethyl-pyrano (5k)	86	232	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₂ (249.7)		62.5 62.1	4.85 4.96	5.6 5.9

1) Lit. ³⁾: keine Angabe; 2) Lit. ³⁾: Schmp. 207^o; 3) Lit. ³⁾: keine Angabe; 4) Lit. ³⁾: Schmp. 195^o.

α -Ethoxallyllactone 1a–d, 6 und 10

Die Darstellung von **1a**⁷⁾, **1c**⁸⁾ und **10**⁹⁾ ist in der Literatur beschrieben, auch **6** wurde bereits erwähnt^{10, 11)}, allerdings ohne Angabe analytischer Daten. Wir stellten die Ethoxylyllactone wie folgt her: Zu einer Suspension von 23.0 g (1.0 mol) Natrium in 600 ml wasserfreiem Ether gibt man 2 ml Ethanol und rührt 1 h. Anschließend tropft man unter Rühren eine Lösung von 1.0 mol Lacton und 146.1 g (1.0 mol) Oxalsäurediethylester in 350 ml wasserfreiem Ether zu – Selbsterwärmung zeigt das Anspringen der Reaktion an –, rührt noch 5 h und lässt über Nacht stehen. Das gelbliche Natriumsalz wird abgetrennt, zur Vernichtung von Natriumresten mit 20 ml Ethanol digeriert und in 400 ml Wasser aufgenommen. Man filtriert, säuert unter Kühlung mit verd. Schwefelsäure an und extrahiert mit 3 × 200 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein, fraktioniert und erhält das Produkt als farbloses, teilweise kristallisierendes Öl.

Tetrahydro-5-methyl- α ,2-dioxo-3-furanessigsäureethylester (1b): 114 g (57 % d. Th.), Sdp_{0.7} 112–115°. IR (NaCl-Film): 3400, 1735, 1700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, 3H, CH₂-CH₃), 4.38 (q, 2H, CH₂-CH₃), 4.83 (m, 1H, CH-CH₃), 1.46 (d, 3H, CH-CH₃), 10.88 (s, 1H, OH), 2.78 (dd, 1H) und 3.47 (dd, 1H, CH₂-C). C₉H₁₂O₅ (200.2) Ber. C 54.0 H 6.04 Gef. C 53.9 H 6.12.

Tetrahydro- α ,2-dioxo-5-phenyl-3-furanessigsäureethylester (1d): 97 g (37 % d. Th.), Sdp_{2.5} 143–147°. IR (NaCl-Film): 3450, 1800, 1755 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 4.32 (q, 2H, CH₂-CH₃), 5.52 (dd, 1H, CH-Ph), 7.34 (s, 5H, arom.), 3.10 (dd, 1H) und 3.70 (dd, 1H, CH₂), 10.8 (s, 1H, OH). C₁₄H₁₄O₅ (262.2) Ber. C 64.1 H 5.38 Gef. C 64.3 H 5.35.

Tetrahydro- α ,2-dioxo-2H-pyran-3-essigsäureethylester (6): 126 g (63 % d. Th.), Sdp_{0.5} 130–133°, Schmp. 91–93° (Ether). IR (KBr): 3450, 1735, 1705 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (t, 3H, CH₂-CH₃), 4.34 (q, 2H, CH₂-CH₃), 1.96 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂), 2.82 (t, 2H, =C-CH₂), 4.41 (t, 2H, O-CH₂), 13.54 (s, 1H, OH). C₉H₁₂O₅ (200.2) Ber. C 54.0 H 6.04 Gef. C 54.1 H 5.98.

 α -Phenylhydrazonolactone 4a–l

0.13 mol **1** werden in 60 ml 2N-H₂SO₄ bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung (1 h) zum Sieden erhitzt. Bei **1d** gibt man zur besseren Lösung noch Ethanol hinzu und erhitzt 10 h. Anschließend versetzt man mit 11 g Natriumacetat, 0.13 mol des entsprechenden Phenylhydrazins, 2 ml Eisessig und erhitzt weitere 20–30 min zum Sieden. Man lässt abkühlen und fällt das Hydrazon durch Zugabe von 200 ml 2N-HCl aus. Es wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Analyt. Daten der gelblichen Feststoffe s. Tab. 1 und 2.

6-Hydroxy-2-phenylhydrazono-hexansäure (7): Analog der Darstellung von **4** aus **1** setzt man 8.0 g (0.04 mol) **6** mit Phenylhydrazin um. Das ölige Hydrazon wird durch Rühren mit Ether/Diisopropylether 1:2 zur Kristallisation gebracht. Aus Benzol 5.0 g (53 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 99°. IR (KBr): 3360, 3310, 2740, 2420, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.51 (m, 4H, C-CH₂-CH₂-C), 2.55 (m, 2H, =C-CH₂), 3.40 (m, 2H, O-CH₂), 4.5 (t, 1H, OH), 6.7–7.5 (m, 5H, arom.), 9.9 (s, 1H, NH), 11.9 (s, 1H, COOH). C₁₂H₁₆N₂O₃ (236.3) Ber. C 61.0 H 6.83 N 11.9 Gef. C 60.8 H 6.51 N 11.6.

2-(4-Chlorphenylhydrazono)-6-hydroxy-hexansäure (7b): Analog **7a** aus **6** und 4-Chlorphenylhydrazin. 7.25 g (67 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 133° (Benzol). IR (KBr): 3360, 3310, 2800, 2300, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.51 (m, 4H, C-CH₂-CH₂-C), 2.60 (m, 2H, =C-CH₂), 3.48 (m, 2H, O-CH₂), 4.5 (t, 1H, OH), 7.37 (mc, 4H, arom.), 10.00 (s, 1H, NH), 12.00 (s, 1H, COOH). C₁₂H₁₅ClN₂O₃ (270.7) Ber. C 53.2 H 5.59 N 10.4 Gef. C 53.2 H 5.64 N 10.2.

4-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenylhydrazono-butansäure (11a): 6.2 g (0.025 mol) **10** werden analog **1d** mit Phenylhydrazin umgesetzt. 3.1 g (43 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 168° (Benzol). IR (KBr): 3390, 3265, 2860, 2340, 1705 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.8 (mc, 4H, CH₂-CH₂), 6.6–7.5

(m, 9H, arom.), 9.8 (s, 1H, NH), 11.8 (s, 2H, OH). $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.3) Ber. C 67.6 H 5.67 N 9.9 Gef. C 68.0 H 5.67 N 9.5.

2-(4-Chlorphenylhydrazono)-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure (11b): Analog **11a** aus **10** und 4-Chlorphenylhydrazin. 3.0 g (38 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 172° (Benzol). IR (KBr): 3375, 3250, 2710, 2320, 1715 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 2.8 (mc, 4H, CH_2-CH_2), 6.6–7.5 (m, 8H, arom.), 9.9 (s, 1H, NH), 11.8 (s, 2H, OH). $C_{16}H_{15}ClN_2O_3$ (318.7) Ber. C 60.3 H 4.74 N 8.8 Gef. C 60.2 H 4.86 N 8.7.

4,9-Dihydropyranol[3,4-b]indol-1(3H)-one 5a-m: Durch eine Lösung oder Suspension von 5.0 g Hydrazon in 25 ml Eisessig leitet man 10–15 min bei 50° (zum Teil Selbsterwärmung) trockenes HCl. erhitzt dann noch etwa 5 min zum Sieden und gießt in 200 ml Wasser. Der entstandene Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Aus Ethanol farblose bis bräunlich gefärbte Indole (Tab. 1 und 2).

Die Umsetzung von **4l** führt zu einem Gemisch der isomeren Indole **5l** und **m**. Ausb. 3.6 g (76 % d. Th.), Schmp. 178°. IR (KBr): 3340, 3280, 1735, 1690 cm^{-1} . $C_{11}H_8ClNO_2$ (221.6) Ber. C 59.6 H 3.64 N 6.3 Gef. C 59.3 H 3.54 N 6.3.

3-(3-Acetoxypropyl)-2-indolcarbonsäure (9a): Analog **5** aus 5.0 g **7a** 2.3 g (42 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 183–184°. IR (KBr): 3340, 2700–2140 (breit), 1710, 1660 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.96 (m, 2H, $C-CH_2-C$), 3.13 (t, 2H, $=C-CH_2$), 3.98 (t, 2H, $O-CH_2$), 2.03 (s, 3H, CH_3), 7.0–7.6 (m, 4H, arom.), 11.6 (s, 1H, NH). $C_{14}H_{15}NO_4$ (261.3) Ber. C 64.4 H 5.79 N 5.4 Gef. C 64.2 H 5.67 N 5.3.

3-(3-Acetoxypropyl)-5-chlor-2-indolcarbonsäure (9b): Analog **9a** aus **7b** 3.2 g (58 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 219°. IR (KBr): 3320, 2840–2320 (breit), 1710, 1668 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.94 (m, 2H, $C-CH_2-C$), 3.10 (t, 2H, $=C-CH_2$), 3.98 (t, 2H, $O-CH_2$), 2.03 (s, 3H, CH_3), 7.1–7.8 (m, 3H, arom.), 11.6 (s, 1H, NH). $C_{14}H_{14}ClNO_4$ (295.6) Ber. C 56.9 H 4.73 N 4.7 Gef. C 56.8 H 4.88 N 4.7.

3-(2-Hydroxyphenylmethyl)-2-indolcarbonsäure (12a): Analog **5** aus 5.0 g **11a** 2.2 g (46 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 158°. IR (KBr): 3400, 3260, 2900–2230 (breit), 1655 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 4.39 (s, 2H, CH_2), 6.5–7.7 (m, 9H, arom., OH), 9.8 (s, 1H, COOH), 11.5 (s, 1H, NH). $C_{16}H_{13}NO_3$ (267.3) Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2 Gef. C 71.9 H 5.04 N 5.4.

5-Chlor-3-(2-hydroxyphenylmethyl)-2-indolcarbonsäure (12b): Analog **5** aus 5.0 g **11b** 2.5 g (53 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 230–231°. IR (KBr): 3400, 3260, 2910–2300 (breit), 1655 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 4.33 (s, 2H, CH_2), 6.5–7.7 (m, 8H, arom., OH), 9.6 (s, 1H, COOH), 11.7 (s, 1H, NH). $C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301.7) Ber. C 63.7 H 4.01 N 4.7 Gef. C 63.7 H 3.98 N 4.6.

Literatur

10. Mitt.: J. Lehmann und Th. Rasche, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 727 (1986).
- 2 F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959) und dort zit. Literatur.
- 3 H. Plieninger, Chem. Ber. 83, 271 (1950).
- 4 T. Kariya, J. M. Grisar, N. L. Wiech und T. R. Blohm, J. Med. Chem. 15, 659 (1972).
- 5 C. W. Whitehead und C. A. Whitesitt, J. Med. Chem. 17, 1298 (1974).
- 6 J. Lehmann, K. M. Ghoneim und A. A. El-Gendy, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 30 (1987).
- 7 F. Korte und H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2150 (1957).
- 8 F. Korte, K. H. Büchel, D. Scharf und A. Zschocke, Chem. Ber. 92, 884 (1959).
- 9 F. Korte und K. H. Büchel, Chem. Ber. 93, 1025 (1960).
- 10 G. M. Ksander, J. E. McMurry und M. Johnson, J. Org. Chem. 42, 1180 (1977).
- 11 K. H. Büchel und F. Korte, Z. Anal. Chem. 190, 243 (1962).

[Ph 173]