

BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, VOL. 44, 550—553 (1971)

4-Acetylierung der 5-Hydroxy-indol-Derivate

Tadashi SUEHIRO und Machiko NIITSU

Chemisches Institut der Gakushuin Universität, Mejiro, Tokio

(Eingegangen am 16, September, 1970)

5-Hydroxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol und 5-Hydroxy-2-methyl-4-acetyl-indol wurden durch die Friedel-Crafts-Acetylierung oder durch die Fries-Umlagerung in Gegenwart von Lewis-Säure bzw. unter Belichtung hergestellt. Die Acetylierung wird stark von dem sterischen Faktor des 3-Substituenten beeinflusst und bei 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol läuft die 6-Acetylierung ab. Wenn kein 3-Substituent vorhanden ist, wird es eher an der 4-Stellung als an der 6-Stellung acyliert. Der Strukturbeweis wurde aus den NMR-Spektren geführt. 5-Hydroxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol lässt sich in Dimethylformamid durch Natriumhydrid und Alkylhalogenid an den *O*- und *N*-Stellungen alkylieren.

Aus synthetischen Interessen haben wir die 4-Acylierung von 5-Hydroxy-indol-Derivaten unternommen. Die Friedel-Crafts-Acetylierung von 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (Ia) in Nitrobenzol bei 50°C führt zu einer Acetyl-Verbindung vom Schmp. 229—235°C (II) in 19% Ausbeute. Dieselbe Verbindung erhält man bei der Fries-Umlagerung von 5-Acetoxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (Ib) bei 70°C in Gegenwart von zweifachen Mengen Aluminiumchlorid in 6% Ausbeute. NMR-Spektrum von II mit zwei Singulets bei τ 2.04 (H⁷) und 2.30 (H⁴) in Trifluoressigsäure hatte zur Folge, dass die Acetyl-Gruppe in die 6-Stellung eingeführt wurde. Die Belichtung einer äthanolischen Lösung von Ib mit Hoch- bzw. Niederdruckbrenner ergab wieder II in 7% Ausbeute.

Es war also nicht gelungen, bei I durch die Friedel-Crafts-Reaktion oder durch die Fries-Umlagerung,

selbst unter photolytischen Bedingungen, die Acetyl-Gruppe in die 4-Stellung einzuführen. Dass die 3-Äthoxycarbonyl-Gruppe so sehr gegen die Aufnahme des Acetyl-Restes an die 4-Stellung wirkt, ist bemerkenswert, wenn man die leichte 4-Benzylierung^{1,2)} und 4-Allylierung^{1,2)} von Ia berücksichtigt.

5-Hydroxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIa) lässt sich in Nitrobenzol bei 50°C in 42% Ausbeute an der 4-Stellung acetylieren, und 5-Hydroxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (IVa) vom Schmp. 235—239°C (Zers) wird erhalten. Die 4-Acetyl-Struktur von IVa wird durch die NMR-Signale von zwei Dubletts bei τ 2.17 (H⁷) und 2.87 (H⁶) jede mit $J=9$ Hz unterstützt.

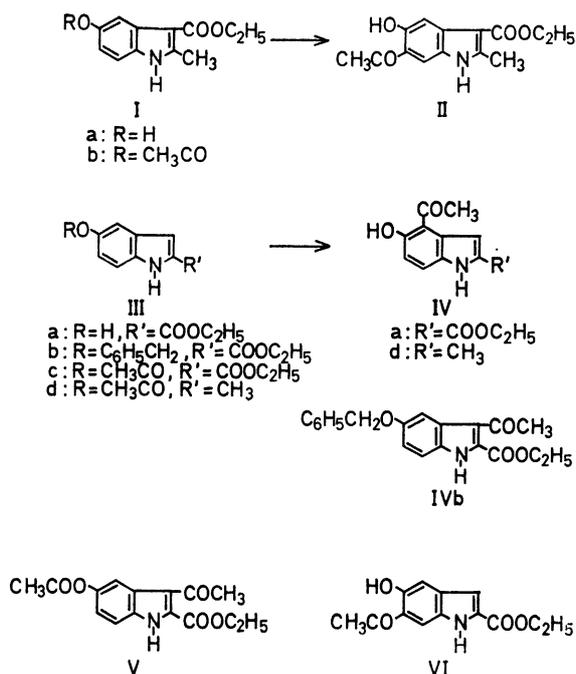
Aus der Nitrobenzol-Lösung der Friedel-Crafts-

1) T. Suehiro, *Chem. Ber.*, **100**, 905 (1967).2) T. Suehiro und S. Sugimori, *Dieses Bulletin*, **40**, 2925 (1967).

Reaktion isoliert man nebenbei eine Verbindung vom Schmp. 123—124°C (V) in 11% Ausbeute, dessen Struktur aufgrund der Mikroanalyse und NMR-Spektren zu der *O*,3-Diacetyl-Verbindung von IIIa kommt; es zeigt sich hier, dass die 5-Acetoxy-indol-Verbindung an die 3-Stellung acetyliert werden kann, wie es in der Mannich-Base Darstellung der Fall ist.

IVa lässt sich auch in Kohlendisulfid durch Acetylieren von 5-Benzyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIb) in kleiner Ausbeute (1.4%) erhalten, dabei entsteht ein Acetyl-Derivat, 5-Benzyloxy-3-acetyl-Verbindung vom Schmp. 177—180°C (IVb) (0.7%).

Die 4-Acetylierung von IIIa und IIIb durch die Friedel-Crafts-Reaktion läuft in Nitrobenzol in mässiger Ausbeute ab, nebenbei entstehen aber manche andere Acetyl-Derivate. In diesem Sinne verläuft die Fries-Umlagerung einfach: Der Acetyl-Rest von 5-Acetoxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIc) wandert in die 4-Stellung beim 67 Stunden Belichten einer äthanolischen Lösung von IIIc, und das Produkt IVa wird in 11% Ausbeute isoliert. Die Umlagerung des Acetyl-Restes in die 6-Stellung verlief in kleinerem Masse (0.4%), diese Isomere konnte man leicht abtrennen.



Formelschema 1.

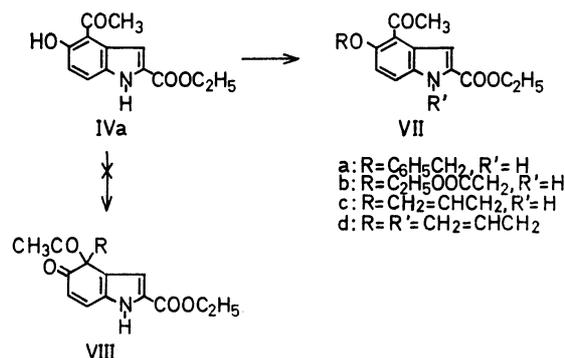
Die Zuordnung der Substituenten an die 4- bzw. 6-Stellung lässt sich durch die Deutung der Proton-Signale von IIIc erleichtern. Die Spektren von IIIc in Deuterioacetone bei Ab- und Anwesenheit von Deuteriumoxyd sind in Abbild. 1 wiedergegeben. Durch H-D-Austausch an N-H gehen die doppelten Dubletts von H³ (2.3 Hz und 0.9 Hz) bei 431 Hz in ein Dublett mit $J=0.9$ Hz über, und die doppelte Tripletts bei

3) Die Signale können nicht von H⁶ oder H⁷ sondern von H³ oder H⁴ herkommen, weil die Koppelung klein ist. Wenn es H⁴ ist, so muss es nach H-D Austausch noch mit H⁶ und H⁷ Koppelung und doppelte Dubletts zeigen.

445 Hz gehen in die doppelte Dubletts mit $J=0.7$ Hz und 2.3 Hz über. Die doppelte Dubletts bei 422 Hz mit $J=9.0$ Hz und 2.3 Hz und die doppelte Tripletts bei 452 Hz mit $J=9.0$ Hz und 0.8 Hz bleiben beim H-D-Austausch unverändert. Die beiden Signale sollten von H⁶ und H⁷ stammen aufgrund der Grösse von $J=9.0$ Hz. Die Signale bei 445 Hz mit $J=0.7$ Hz und 2.3 Hz gehören dann zu dem H⁴-Atom ($J_{4,7}=0.7$ Hz und $J_{4,6}=2.3$ Hz). Weiter folgt die Zuordnung der Signale bei 452 Hz mit $J=9.0$ Hz und 0.8 Hz dem H⁷. Das Wasserstoffatom H⁷ koppelt ferner noch mit H³ mit $J=ca. 0.8$ Hz. Hier ist zu bemerken, dass H⁷ nicht mit N-H koppelt und H⁴ nicht mit H³ koppelt. Diese Reihenfolge von H⁶ und H⁷ ist umgekehrt der von Thomas und anderen⁴⁾ gedeuteten.

Die Fries-Umlagerung von 5-Acetoxy-2-methyl-indol (IIIId) läuft in Gegenwart von Lewis-Säure nicht glatt, aber beim Belichten doch in mässiger Ausbeute (26%) ab, und 5-Hydroxy-2-methyl-4-acetyl-indol (IVd) vom Schmp. 188—189°C wird gebildet. Die Beweisführung der 4-Acetyl-Struktur von IVd erfolgte aus dem Spektrum, in dem zwei Dubletts bei $\tau 2.65$ und 3.30 jede mit $J=9$ Hz auftreten.

IVa lässt sich sehr schwer unter alkalischen Bedingungen alkylieren, weil die Verbindung wie 1-Acetyl-2-naphthol im alkalischen Medium sehrunbeständig ist.⁵⁾ Doch gelingt die Alkylierung in einer Ausbeute von 10% in Tetrahydrofuran bei 50°C mittels Natriumhydrid und Benzyljodid bzw. Bromessigester. Besser, d.h. in 16% Ausbeute, verläuft die Allylierung in Dimethylformamid bei Raumtemperatur mittels Natriumhydrid und Allylbromid, wobei auch *N,O*-Diallylierung zu VIId in 4% Ausbeute mitlief. Jedemfalls findet die Alkylierung nur an der *O*- oder *N*-Stellung statt, und keine C⁴-Alkylierung unter Bildung von 5-Oxo-4,4-dialkyl-4,5-dihydro-indol-Derivat VIII wie bei der Benzylierung von Ia¹⁾ war zu finden.



Formelschema 2.

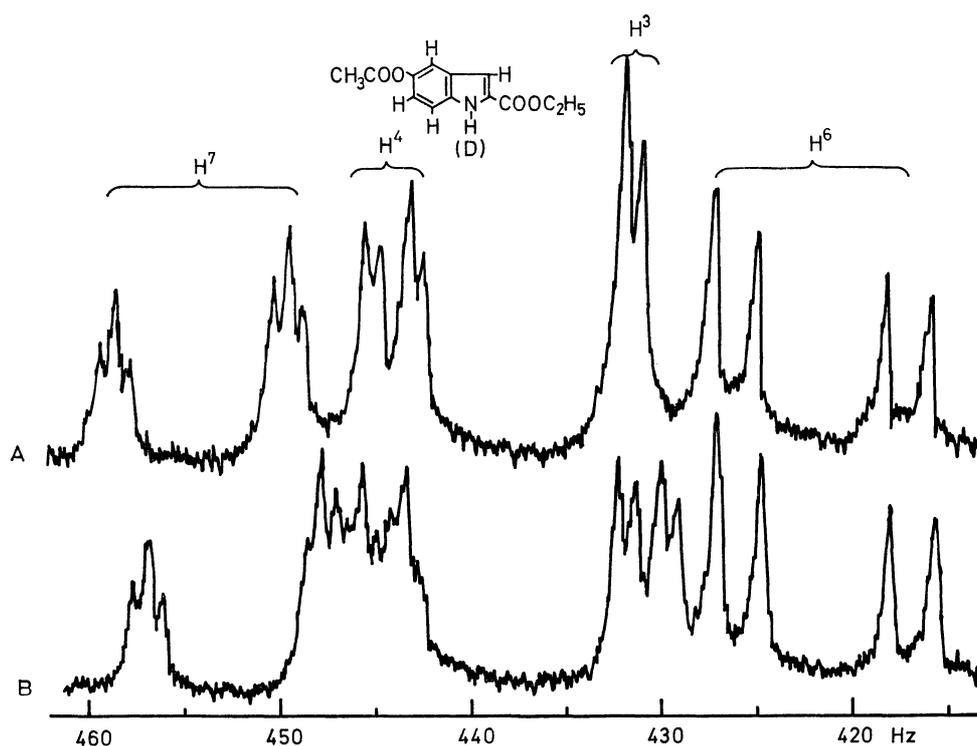
Beschreibung der Versuche⁶⁾

5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (II). a) Friedel-Crafts-Reaktion: Zu einer Suspension von 5 g (22.8 mMol)

4) D. W. Thomas, H. Achenbach, und K. Biemann, *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 1537 (1966).

5) O. N. Witt und O. Braun, *Ber.*, **47**, 3230 (1915).

6) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Gerät von Varian A60 Spektrometer. Der innere Standard war Tetramethylsilan.



Abbild. 1. NMR-Spektren von 5-Acetoxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIc) in Deuteroacetone in (A) An- und (B) Abwesenheit von Deuteriumoxyd (Hz aus Tetramethylsilan als innerem Standard)

5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (Ia) in 200 ml Nitrobenzol fügt man 9.23 g (68.4 mMol) Aluminiumchlorid ein, wobei die Suspension in die Lösung geht. Dazu gibt man 2.7 g (34.2 mMol) Acetylchlorid unter Eiskühlung und erwärmt die Mischung 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Zersetzen der Reaktionsmischung durch verd. Salzsäure destilliert man das Nitrobenzol mit Wasserdampf ab, kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um und erhält 1.11 g (19%) feine gelbe Nadeln vom Schmp. 229—233°C. Diese Verbindung stimmt im Schmp. und im IR-Spektrum mit denen vom Produkt nach der Fries-Umlagerung überein.

b) *Fries-Umlagerung*: Man löst 1.00 g (3.85 mMol) 5-Acetoxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (Ib) vom Schmp. 150—151.5°C¹⁾ in 15 ml Nitrobenzol und versetzt mit 1.00 g (6 mMol) Aluminiumchlorid und lässt die Mischung 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Aufarbeitung wie üblich erhält man 60 mg (6%) feine gelbe Nadeln vom Schmp. 227—232°C (zers.). IR-Bande (KBr) bei 3450 1665, 1645, 1625/cm. NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) bei τ 0.37 (NH), 2.04 s (H⁷), 2.30 breites s (H⁴), 5.41 quartett, 7.15 s, 8.40 t.

Gef.: C, 64.44; H, 5.36; N, 5.57%. Ber. für C₁₄H₁₅O₄N: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36%.

c) *Photolytische Fries-Umlagerung*: Man belichtet 96 Stunden eine Lösung von 6.53 g (25 mMol) Ib in 850 ml Äthanol bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit Niederdruckbrenner. Beim Einengen der Lösung bis zu ca. 100 ml kommen hellbraune Blättchen aus. Umkristallisieren aus wässr. Äthanol gibt 0.47 g (7.2%) IIa vom Schmp. 234—237°C.

Gef., C, 64.64; H, 5.57; N, 5.29%.

5-Hydroxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (IVa). a) *Friedel-Crafts-Reaktion*: Man versetzt eine Suspension von 2.00 g 5-Hydroxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIa)⁷⁾ vom Schmp.

151—152°C in 50 ml Nitrobenzol mit einer Lösung von 4.00 g (30 mMol) Aluminiumchlorid in 50 ml Nitrobenzol und erwärmt die Mischung nach Zugabe von 1.26 g (15 mMol) Acetylchlorid 3 Stunden bei 50°C. Beim Zersetzen mit verd. Salzsäure fällt ein hellgelber Niederschlag aus, welcher nach Umkristallisieren aus Essigester 1.03 g (42%) gelbe Nadeln vom Schmp. 235—239°C, (Zers.) gibt. Der Schmelzpunkt und das IR-Spektrum stimmen mit denen von nach b) hergestelltem Produkt IVa überein.

Man treibt Nitrobenzol mit Wasserdampf ab, und den Rückstand kristallisiert man mehrmals aus verd. Äthanol bzw. Benzol um, und man isoliert 0.27 g (11%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 123—124°C. IR-Bande (KBr) bei 3250, 1755, 1715, 1545/cm. NMR-Spektrum (Deuterochloroform) bei τ 0.16 breites s (NH), 2.22d (2 Hz, H⁴), 2.78d (9 Hz, H⁷), 3.08 doppelte d (9 Hz, 2 Hz, H⁶), 5.58q (OCH₂CH₃), 7.32s (CH₃CO), 7.68s (CH₃CO), 8.63t (OCH₂CH₃).

Gef.: C, 62.63; H, 5.18; N, 4.82%. Ber. für C₁₅H₁₅O₅N 5-Acetoxy-3-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (V): C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84%.

Man acetyliert 3.00 g (10 mMol) 5-Benzyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol⁸⁾ (IIIb) in Suspension in einer Mischung von 60 ml Kohlendisulfid und 60 ml Benzol 3 Stunden bei 50°C mittels 1.2 g (15 mMol) Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid. Nach dem Zersetzen mit verd. Salzsäure trennt man die unlöslichen Kristalle ab (0.33 g), kristallisiert aus verd. Äthanol um und erhält 31 mg IVa vom Schmp. 220—230°C. Das IR-Spektrum stimmt mit dem vom Produkt nach b) überein.

Aus der Kohlendisulfid-Benzol-Lösung isoliert man 26 mg (0.7%) farblose Nadeln vom Schmp. 177—180°C. IR-Bande (KBr) bei 3370, 1760, 1700/cm. NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) bei τ 2.55 breites s (H⁴), 2.80s (C₆H₅), 2.95d (9 Hz, H⁶), 2.60d (teilweise überlagert von H⁴, 9 Hz,

7) Hergestellt aus IIIb durch katalytische Hydrierung über Pd/C nach F. Bergel und A. L. Morrison, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 49.

8) W. R. Boehme, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 2502 (1953).

H⁷), 5.45q, 5.75s (PhCH₂), 7.70s (CH₃CO), 8.51t.

Gef.: C, 71.21; H, 5.78; N, 4.38%. Ber. für C₂₀H₁₉O₄N
5-Benzoyloxy-3-acetyl-2-äthoxycarbonylindol (IVb), C, 71.20;
H, 5.68; N, 4.15%.

b) *Fries-Umlagerung*: 5-Acetoxy-2-äthoxycarbonyl-indol (IIIc): Man acetyliert IIIa in Pyridin mit Acetanhydrid. Farblose Nadeln vom Schmp. 148—150°C. Die NMR-Spektren (Deuteroacetone) von Ring-Protonen sind in Abbild. 1 gezeigt.

Gef.: C, 63.65; H, 5.20; N, 5.65%. Ber. für C₁₃H₁₃O₄N: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67%.

Man älichtet 11.3 g (48 mMol) IIIc in 1 l Äthanol 67 Stunden unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur mit Niederdruckbrenner. Beim Einengen bis zu 100 ml fallen 1.27 g (11%) gelbe Nadeln vom Schmp. 230—237°C (zers), aus. IR-Bande (KBr) bei 3350, 1695, 1610, 1520, 1260, 1240, 1020/cm. NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) bei τ 2.17d (9 Hz, H⁷), 2.42 breites s (H³), 2.87d (9 Hz, H⁶).

Gef.: C, 63.42; H, 5.29; N, 5.47%. Ber. für C₁₃H₁₃O₄N: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67%.

Die Mutterlauge dampft man ab, und den Rückstand chromatographiert man an Aluminiumoxyd mit Essigester, wobei man 39 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 193—196°C aus 66% Äthanol erhält. IR-Bande (KBr) bei 3330, 1710, 1640, 1610/cm. NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) bei τ 1.77 breites s (H⁴), 2.65s (H⁷), 2.70 breites s (H³).

Gef.: C, 62.97; H, 5.21; N, 5.47%. Ber. für C₁₃H₁₃O₄N
5-hydroxy-6-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (IV): C, 63.15;
H, 5.30; N, 5.67%.

5-Acetoxy-2-methyl-indol (IIIId): Man kocht 2.0 g (9.1 mMol) Ia mit 20%iger Salzsäure 2 Stunden unter Stickstoffatmosphäre. Nach Neutralisieren bis zu Kongo-Rot sauer zieht man mit Essigester aus. Man dampft die Lösung ab, kristallisiert den Rückstand aus *n*-Hexan - Methylenechlorid um und erhält 5-Hydroxy-2-methyl-indol vom Schmp. 131—134°C in 52% Ausbeute. Man acetyliert 2.0 g von dem Indol in Pyridin mit Acetanhydrid. Farblose Nadeln vom Schmp. 129—131°C aus Äthanol. Ausbeute 1.5 g (58%). IR-Bande (KBr) bei 3430, 1730, 1240/cm.

Gef.: C, 69.32; H, 5.33; N, 7.22%. Ber. für C₁₁H₁₁O₂N: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40%.

5-Hydroxy-2-methyl-4-acetyl-indol (IVd). a) Man lässt 1.00 g (5.3 mMol) IIIId in 15 ml Nitrobenzol 24 Stunden bei Raumtemperatur mit 1.4 g (11 mMol) Aluminiumchlorid stehen. Man erhält nur die Ausgangssubstanz zurück. Wenn man die Mischung von IIIId und Zinkchlorid 5 Stunden auf 150—160°C erhitzt, so isoliert man 6 mg in Benzol unlösliche gelbe Kristalle vom Schmp. 165—172°C, deren IR-Spektrum mit dem vom Produkt nach b) übereinstimmt.

b) Man belichtet eine Lösung von 2.00 g (11 mMol) IIIId in 100 ml Äthanol 48 Stunden unter Stickstoffatmosphäre mit Hochdruckbrenner. Beim Einengen fällt ein gelblich braunes Produkt aus. Umkristallisieren aus wässr. Äthanol gibt 0.51 g (26%) gelbe Nadeln vom Schmp. 188—189°C. IR-Bande (KBr) bei 3350, 1610, 1235/cm. NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) bei τ 2.65d (9 Hz, H⁷), 3.30d (9 Hz, H⁸), 3.66 breites s (H³), 7.24s, 7.54s.

Gef.: C, 70.22; H, 5.91; N, 7.45%. Ber. für C₁₁H₁₁O₂N: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40%.

5-Benzoyloxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (VIIa). Man versetzt unter Stickstoffatmosphäre 0.52 g (2.2 mMol) IVa in 50 ml Tetrahydrofuran - Benzol bei Raumtemperatur mit 0.105 g (2.2 mMol) 50% Natriumhydrid, wobei ein rotes Natriumsalz ausfällt. Man gibt dazu 0.477 g (2.2 mMol) Benzyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran und erwärmt 3 Stunden bei 50°C. Man filtriert 0.33 g Niederschlag ab, und gewinnt daraus 0.20 g Ausgangssubstanz zurück. Man dampft die Tetrahydrofuran-Lösung ab, chromatographiert den Rückstand an Aluminiumoxyd mit Essigester und erhält 65 mg (9%) farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 152—153°C. IR-Bande (KBr) bei 3370, 1680, 1650, 1520/cm. NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) bei τ 2.29 doppelte d (2 Hz, H³), 1.3 breites s (NH), 2.45d (9 Hz, teils überlagert von C₆H₅, H⁷), 2.85d (9 Hz, H⁶), 2.55s (C₆H₅), 4.79s (Ph-CH₂), 5.55q, 7.31s, 8.58t.

Gef.: C, 71.35; H, 5.29; N, 4.00%. Ber. für C₂₀H₁₉O₄N: C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15%.

5-Äthoxycarbonylmethoxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (VIIIb). Wie bei VIIa versetzt man 0.52 g (2.2 mMol) IVa mit 0.105 g (2.2 mMol) Natriumhydrid in Tetrahydrofuran und dann mit 0.365 g (2.2 mMol) Bromessigester bei 50°C. Man isoliert durch Chromatographie an Aluminiumoxyd-Essigester 0.27 g rohes Produkt, welches beim Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff 55 mg (10%) farblose Nadeln vom Schmp. 157—158.5°C gibt. UV (Äthanol) λ_{max} (nm) (ε) bei 252 (10100), 265 (Schulter), 332 (14300). IR-Bande (KBr) bei 3450, 1750, 1710, 1650, 1530/cm. NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) bei τ 2.36 doppelte d (2 Hz, 1 Hz, H³), 2.51 doppelte d (9 Hz, 1 Hz, H⁷), 3.06d (9 Hz, H⁶), 5.27s (OCH₂COO), 5.66 (zwei Quartetts machen ein Quintett, OCH₂CH₃), 7.22s, 8.65 (zwei Triplets machen ein Quartett, OCH₂CH₃).

Gef.: C, 61.20; H, 5.52; N, 4.08%. Ber. für C₁₇H₁₉O₆N: C, 61.25; H, 5.75; N, 4.20%.

5-Allyloxy-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (VIIc). In 60 ml Dimethylformamid versetzt man 2.1 g (8.9 mMol) IVa mit 0.43 g (10 mMol) 50% Natriumhydrid unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung. Nach 2 Stunden Umrühren gibt man 2.58 g (17.8 mMol) Allylbromid dazu und lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur und zum Schluss 2 Stunden bei 50°C reagieren. Nach dem Eindampfen nimmt man den Rückstand in Essigester auf und chromatographiert an Aluminiumoxyd-Essigester, wobei man 0.40 g (16%) farblose Kristalle vom Schmp. 145—147°C erhält. IR-Bande (KBr) bei 3350, 1680, 1640/cm. NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) bei τ 2.30 doppelte d (2 Hz, 1 Hz, H³), 2.48 doppelte d (9 Hz, 1 Hz, H⁷), 2.98d (9 Hz, H⁶), 7.23s (CH₃CO).

Gef.: C, 66.51; H, 5.90; N, 4.77%. Ber. für C₁₆H₁₇O₄N: C, 66.88; H, 5.96; N, 4.88%.

Aus der Mutterlauge der Umkristallisierung isoliert man unreines *N,O*-Diallyl-4-acetyl-2-äthoxycarbonyl-indol (VIId) vom Schmp. 87—90°C in 4% Ausbeute.

Gef.: C, 69.06; H, 6.17; N, 4.40%. Ber. für C₁₉H₂₁O₄N: C, 69.70; H, 6.47; N, 4.28%.