

Substituierte Indolyl-(2)-essigsäureäthylester und deren Reaktionen

von Hans-H. Stroh¹⁾ und Horst Beitz²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie, Pädagogische Hochschule, Potsdam-Sanssouci

Eingegangen am 15. Juni 1966

3-Brom-lävulinsäureäthylester reagiert mit Arylaminen über 3-Arylamino-lävulinsäureäthylester **1** bevorzugt zu substituierten Indolyl-(2)-essigsäureäthylestern **2**. Deren Eigenschaften und Reaktionen (Hydrolyse, Umsetzung mit prim. Aminen und Hydrazin) werden beschrieben.

Bisher sind nur der unsubstituierte^{3,4)} und einige im Pyrrol-Ring substituierte Indolyl-(2)-essigsäureäthylester⁵⁻¹⁰⁾ nach verschiedenen Verfahren dargestellt worden.

Die Reaktion von 3-Brom-lävulinsäure mit Anilin und einigen seiner Substitutionsprodukte unter Decarboxylierung zu 2.3-Dimethyl-indol bzw. dessen Kernsubstitutionsprodukten¹¹⁾ sowie die Bildung von Indolyl-(3)-essigsäureäthylestern aus 4-Brom-acetessigester und sekundären aromatischen Aminen¹²⁾ wiesen auf die Möglichkeit hin, Indolylessigsäureäthylester aus Arylaminen und 3-Brom-lävulinsäureäthylester zu erhalten.

Reaktion von 3-Brom-lävulinsäureester mit Arylaminen

Wir haben gefunden, daß 3-Brom-lävulinsäureäthylester¹³⁾ bei Raumtemperatur mit den in Tabelle 1 (S. 83) angegebenen Arylaminen (Molverhältnis 1 : 2) zunächst zu 3-Arylamino-lävulinsäureäthylestern **1** unter Abscheidung der entsprechenden Amin-hydrobromide reagiert.

Versuche zur Isolierung der Arylaminolävulinsäureester **1** scheiterten an der Unbeständigkeit dieser Verbindungen. Sie wurden deshalb direkt zu Indol-Derivaten cyclisiert. In diesem zweiten Reaktionsschritt waren 1) der direkte Ringschluß von **1**

¹⁾ Neue Anschrift: Institut für Chemie, Landwirtschaftlich-gärtnerische Fakultät der Humboldt-Universität, Berlin.

²⁾ Vgl. die Dissertation H. Beitz, Pädagogische Hochschule Potsdam 1965.

³⁾ W. Schindler, Helv. chim. Acta **41**, 1441 (1958).

⁴⁾ R. Giuliano und M. L. Stein, Ann. Chim. [Rom] **48**, 1284 (1958) [C. A. **53**, 14084 (1959)].

⁵⁾ H. Behringer und H. Weissauer, Chem. Ber. **85**, 743 (1952).

⁶⁾ J. A. Basskadow und N. N. Melnikow, Samml. Aufsätze [Allg. Chem. Akad. Wiss. UdSSR] **1**, 712 (1953) [C. **1956**, 12832].

⁷⁾ J. Thesing und P. Binger, Chem. Ber. **90**, 1419 (1957).

⁸⁾ U. M. Teotino, Gazz. chim. ital. **89**, 1853 (1959).

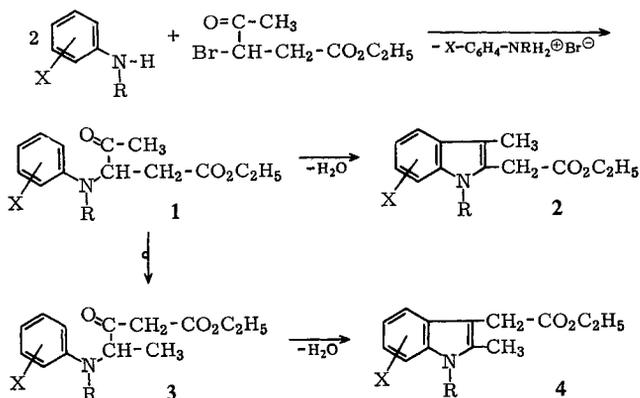
⁹⁾ W. M. Rodionow und N. N. Suworow, [J. allg. Chem.] **20**, 1273 (1950) [C. **1953**, 7531].

¹⁰⁾ A. Jönsson, Svensk kem. Tidskr. **67**, 188 (1955) [C. A. **50**, 10709 (1956)].

¹¹⁾ L. Wolff, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 427 (1887); **21**, 123, 3362 (1888).

¹²⁾ M. Julia und Mitarbeiter, Bull. Soc. chim. France **1960**, 741; **1962**, 1051, 1060.

¹³⁾ S. H. Yoshida und W. Ishizuka, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **74**, 602 (1954) [C. A. **48**, 10737 (1954)].



R = H, CH₃, C₂H₅; X = H, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, Cl, Br in unterschiedlicher Stellung

zu 3-Methyl-indolyl-(2)-essigestern 2 oder 2), bei vorheriger Umlagerung von 1 in 4-Arylamino-3-oxo-valeriansäureäthylester 3 nach Art einer Bischler-Reaktion¹⁴⁾, die Cyclisierung zu 2-Methyl-indolyl-(3)-essigestern 4 zu erwarten.

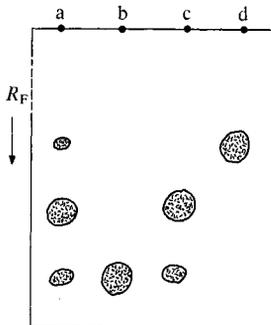
Die Kondensation von 1 verlief in Gegenwart von *Zinkchlorid*, meist ohne Lösungsmittel (Methode A), bevorzugt zu den substituierten 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäureäthylestern 2 (Tab. 1). Sie entstanden, vor allem wegen der Zeretzlichkeit von 1, allerdings nur in mäßigen Ausbeuten, die auch bei Variation der Cyclisierungsbedingungen nicht gesteigert werden konnten. Daneben traten, wie die papierchromatographische Untersuchung des aus Anilin mit 3-Brom-lävulinsäureäthylester gebildeten und nachfolgend hydrolysierten Reaktionsproduktes ergab (Abb. 1), auch die isomeren Ester 4 auf.

Abbildung 1

Papierchromatogramm des Reaktionsproduktes aus Anilin und 3-Brom-lävulinsäureäthylester

- a = Reaktionsprodukt, hydrolysiert
- b = 2.3-Dimethyl-indol
- c = 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäure
- d = 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäure

Fließmittel: Isopropylalkohol/Wasser/konz. Ammoniak (7:2:1)



[1105/661]

¹⁴⁾ A. Bischler und Mitarbeiter, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 2860 (1892); **26**, 1336 (1893); F. Weygand und E. Richter, Chem. Ber. **88**, 499 (1955); K. L. R. Nelson und L. R. Seefeld, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5957 (1958).

Die Kondensation mit *m*-Anisidin und 2,4-Dimethyl-anilin zeigte, daß sich die entsprechenden 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäureester **2** auch in siedendem Xylol (Methode B), sogar in höherer Ausbeute als bei A, gewinnen ließen. Diese Verfahrensweise war aber nicht allgemein anwendbar.

So ergab z. B. *o*-Toluidin den 3,7-Dimethyl-indolyl-(2)-essigester in geringerer Ausbeute als nach Verfahren A. Andererseits resultierte aus 2,5-Dimethyl-anilin eine Verbindung, die mit 3,4,7-Trimethyl-indolyl-(2)- bzw. 2,4,7-Trimethyl-indolyl-(3)-essigsäureester bei gleicher Bruttozusammensetzung nicht identisch war; ihre Konstitution konnte noch nicht geklärt werden²⁾. Ferner gelang es weder nach Methode A noch nach B mit *p*-Toluidin, *p*-Anisidin, 4-Brom- und *N*-Äthyl-anilin die entsprechenden Indolyl-(2)-essigester zu erhalten.

Die 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäureester **2** sind nur unter Luftausschluß längere Zeit haltbar. Sie bilden aber gut kristallisierende Pikrate und geben als 2,3-disubstituierte Indole, in Übereinstimmung mit Beobachtungen von *Janetzki* und *Verkade*¹⁵⁾, keine Fichtenspan-Reaktion. Ihre Konstitution ergibt sich aus der Bildung entsprechender 2,3-Dimethyl-indole durch Hydrolyse und Decarboxylierung sowie aus den *UV-Spektren* (Abb. 2).

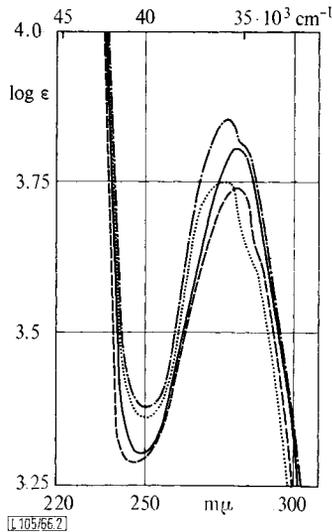


Abbildung 2. UV-Spektren von

— 3-Methyl- und - - - 3,4,7-Trimethyl-indolyl-(2)-essigsäureäthylester
 - - - 2-Methyl- und ····· 2,4,7-Trimethyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester
 Konzentration: $10^{-4} m$ in Methanol

Analog der Indolyl-(2)- bzw. Indolyl-(3)-essigsäure³⁾ zeigen die substituierten Indolyl-(2)-essigsäureester bei gleicher Wellenlänge ($\lambda_{\max} = 277-280 m\mu$) höhere Extinktionen ($\log \epsilon =$

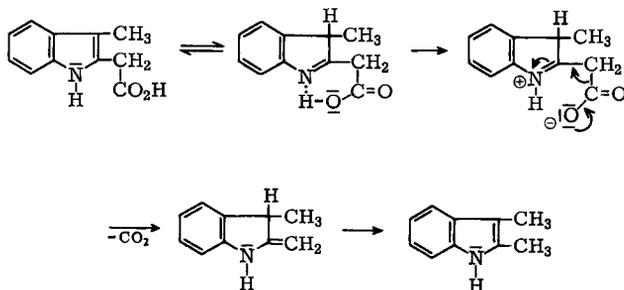
¹⁵⁾ E. F. Janetzki und P. E. Verkade, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **65**, 691 (1946).

3.8–3.85) als die isomeren Indolyl-(3)-essigsäureester¹⁶⁾ ($\lambda_{\max} = 277-280 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3.75$). Mit zunehmender Anzahl von Methylgruppen werden die Absorptionsmaxima hypsochrom verschoben.

Die *IR-Spektren* (in KBr) von 3-Methyl-, 3,4,7-Trimethyl- und 3,5,7-Trimethyl-indolyl-(2)-essigsäureäthylester sowie von 2,4,7-Trimethyl-indolyl-(3)-essigsäureäthylester weisen übereinstimmend die für Indole³⁾ und die Estergruppierung¹⁷⁾ charakteristischen Banden auf, geben jedoch keinen Hinweis auf die Stellung der Gruppe $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

Reaktionen der Indolyl-(2)-essigsäureester

Die substituierten Indolyl-(2)-essigsäureester **2** ließen sich durch kurzes Erwärmen mit 30-proz. Natronlauge in 55–75-proz. Ausbeute in die *freien Säuren* (Tab. 2, S. 84) überführen. Diese geben beim Erhitzen über den Schmelzpunkt oder bei der Einwirkung von NH_3 -haltigem Fließmittel während der Papierchromatographie (vgl. Abb. 1, dort c) unter Abspaltung von CO_2 die entsprechend substituierten 2,3-Dimethyl-indole. Diese gegenüber den 2-Methyl-indolyl-(3)-essigsäuren leichte Decarboxylierung der 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäuren dürfte, analog den Befunden an der Chinaldinsäure¹⁸⁾, durch chelatartige Bindung zwischen der Carboxylgruppe und dem N-Atom des entstehenden Indolenin-Rings bedingt sein:



Die substituierten Indolyl-(2)-essigsäureester ließen sich mit primären Aminen in *N*-substituierte Indolyl-(2)-essigsäureamide, mit Hydrazinhydrat in die entsprechenden Hydrazide überführen (Tab. 3, S. 85). Die Hydrazide von 3,5-Dimethyl-, 5-Methoxy-

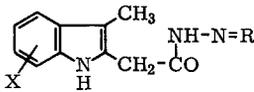
¹⁶⁾ 2-Methyl-Derivat: *M. W. Bullock* und *J. J. Hand*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 5854 (1956); 2,4,7-Trimethyl-Derivat: *F. J. Stevens* und *H. Chien-Fan Su*, *J. org. Chemistry* **27**, 500 (1962).

¹⁷⁾ *R. N. Jones* und Mitarbeiter, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3215 (1951).

¹⁸⁾ *D. L. Hammick*, *B. R. Brown* und Mitarbeiter, *J. chem. Soc. [London]* **1937**, 1724; **1939**, 809; **1949**, 173, 659, 2577.

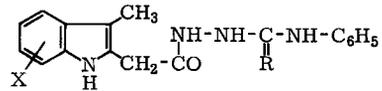
3-methyl-, 5-Brom-3-methyl- und 1-Äthyl-3-methyl-indolyl-(2)-essigsäure, deren Äthylester bei der Darstellung nicht isoliert werden konnten (vgl. S. 80), wurden direkt aus den Ansätzen mit Hydrazinhydrat erhalten.

Die substituierten Indolyl-(2)-essigsäurehydrazide gaben mit Benzaldehyd oder Aceton die entsprechenden 1-[Indolyl-(2)-acetyl]-2-benzyliden (bzw. isopropyliden)-hydrazine (5), mit Phenylisocyanat oder Phenylsenföl die 1-[Indolyl-(2)-acetyl]-*N* ω -phenyl-semicarbazide bzw. -thiosemicarbazide (6). Mit Bromcyan in siedendem Methanol entstanden substituierte 5-[Indolyl-(2)-methyl]-2-amino-1.3.4-oxdiazole.



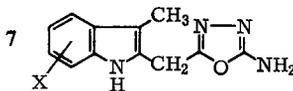
5a: R = CH-C₆H₅

b: R = C(CH₃)₂



6a: R = O

b: R = S



X wie in
Formeln 1-4

Für das Vorliegen des 2-Amino-1.3.4-oxdiazol-Ringes spricht das IR-Spektrum von 7 (in KBr), das, neben den für den Indol-Ring charakteristischen Banden¹⁹⁻²¹, Absorptionen bei 982, 1587 (C=N), 1652 (NH₂), 3130 und 3230 cm⁻¹ (NH) aufweist, sowie die Bildung von Benzylidenverbindungen.

Herrn Dr. E. Carstens, VEB Arzneimittelwerk Dresden, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Substituierte Indolyl-(2)-essigsäureäthylester 2 (Tab. 1). — *Methode A*: 0.4 Mol *Arylamin* und 0.2 Mol *3-Brom-lävulinsäureäthylester*¹³⁾ werden ohne Lösungsmittel unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen (krist. Arylamine löst man vorher in 30 ccm Benzol). Dann wird das *Amin-hydrobromid* abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge schüttelt man nacheinander mit 4*n* HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser aus, trocknet mit Na₂SO₄ und verdampft den Äther. Der zurückbleibende *3-Arylamino-lävulinsäureäthylester 1* wird mit 40 g *Zinkchlorid* (wasserfrei) in 160 ccm absol. Äthanol 48 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Danach destilliert man den Alkohol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 80 ccm 4*n* HCl + 200 ccm Äther auf und extrahiert die wäßr. Phase noch 3 mal mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit 10-proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Verdampfen

¹⁹⁾ M. Milone und E. Borello, Gazz. chim. ital. **81**, 677 (1951).

²⁰⁾ C. Ainworth, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4475 (1956).

²¹⁾ J. Barrans, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **249**, 548 (1958).

des Äthers destilliert man den Rückstand bei 0.1 Torr, bringt das Destillat im Kùhlschrank zur Kristallisation und kristallisiert den jeweiligen Indolyl-(2)-essigsäureäthylester aus Methanol oder Methanol/Wasser um.

Methode B: Die Lösung von 0.2 Mol *aromatischem Amin* und 0.1 Mol *3-Brom-lävulinsäure-äthylester* in 80 ccm *Xylol* kocht man 6 Stdn. unter Rückfluß. Danach wird in 100 ccm Äther + 60 ccm 10-proz. Salzsäure aufgenommen, geschüttelt und die organische Schicht abgetrennt. Die wäßr. Phase zieht man 2mal mit Äther aus. Die vereinigten organischen Auszüge werden wie bei Methode A aufgearbeitet.

Tabelle 1. Aus aromatischen Aminen und 3-Brom-lävulinsäureäthylester dargestellte substit. Indolyl-(2)-essigsäureäthylester 2
Reakt.-Zeit: 72 Stdn. ohne Lösungsmittel.

Substituenten in 2	Eingesetztes Amin ^{a)}	%Ausbeute Amin·HBr	2 ^{b)}	Schmp. v. 2 (Pikrat)	Summenformel (Mol.-Gew.)	oben Ber., unten Gef.		
						C	H	N
3-Methyl	Anilin	90	6	59.5—60.5° ^{e)} (101—102°) ^{f)}	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217.3)	71.86 71.42	6.96 7.10	6.45 6.62
1.3-Dimethyl	<i>N</i> -Methylanilin	40—60	7	Sdp. _{0.1} 158—161° (—)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ (231.3)	72.70 72.39	7.41 7.24	6.06 6.27
3.7-Dimethyl	<i>o</i> -Toluidin	65	7 (1)	82.5—84.5° (103—105°) ^{g)}	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ (231.3)	72.70 72.58	7.41 7.31	6.06 6.29
3.4.7-Tri-methyl	2.5-Dimethylanilin	80	11 (11) ^{d)}	107—108.5° (122—123°) ^{h)}	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245.3)	73.44 73.85	7.81 7.89	5.71 6.12
3.5.7-Tri-methyl	2.4-Dimethylanilin	85	6 (8)	102—104° (114—116°) ^{g)}	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245.3)	73.44 73.28	7.81 7.86	5.71 6.17
3.6.7-Tri-methyl	2.3-Dimethylanilin	85	8	91.5—93.5° (116—118°) ^{h)}	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245.3)	73.44 73.50	7.81 7.84	5.71 5.72
6-Methoxy-3-methyl	<i>m</i> -Anisidin	95	17 (27)	63—65° (—)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ (247.3)	67.99 67.61	6.93 7.07	5.67 5.84
6-Äthoxy-3-methyl	<i>m</i> -Phenetidin	100 ^{e)}	3	84—86° (—)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ (261.3)	— —	— —	5.36 5.46

a) Ferner wurden eingesetzt (Ausbeute an Amin·HBr): *p*-Toluidin (70% in Benzol, 72 Stdn.); *p*-Anisidin (90% in Benzol, 96 Stdn.); *p*-Chlor-anilin (15% in 72 Stdn.); *p*-Brom-anilin (80% in Benzol, 72 Stdn.); *N*-Äthyl-anilin (65% in 72 Stdn.). — b) Nach Methode A (Methode B). — c) Umgesetzt in Benzol. — d) Schmp. 153—154°. — e) Lit.⁵⁾ Schmp. 39°. — f) Aus Methanol/Wasser (1:1). — g) Aus Methanol. — h) Aus Äthanol.

Substituierte Indolyl-(2)-essigsäuren (Tab. 2). — Man hält 2 mMol *substit. Indolyl-(2)-essigsäureäthylester* (Tab. 1) mit 2 ccm 30-proz. *Natronlauge* 10—20 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Die sich bei 0° ausscheidenden *Natriumsalze* der Indolylessigsäuren werden abgetrennt, 2mal mit Äther gewaschen und in Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wird mit 4*n* *HCl* auf pH 3 eingestellt. Die sich abscheidenden Säuren werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Decarboxylierung: a) 200 mg 3-Methyl-indolyl-(2)-essigsäure werden in einem Langhalskolben mit seitlichem Ansatzrohr, das mit einer Waschflasche mit Barytwasser verbunden ist, unter Durchleiten von Stickstoff 45 Min. bei 100° (Bad) gehalten. Das sublimierende 2,3-Dimethyl-indol vom Schmp. 107–109° ist mit einem authent. Präparat¹¹⁾ identisch (Mischprobe). — *Pikrat:* Schmp. 156–157° (Lit.¹¹⁾ 157°. — *1-Nitroso-Derivat:* Schmp. 61–62° (Lit.¹¹⁾ 63°.

b) Analog a) erhält man aus 3,7-Dimethyl-indolyl-(2)-essigsäure bei 120–130° (Bad) in 40 Min. 2,3,7-Trimethyl-indol vom Schmp. 78–79° (Lit.¹¹⁾ 79–80°. — *Pikrat:* Schmp. 154–156° (Lit.¹¹⁾ 152°.

Tabelle 2. Substit. Indolyl-(2)-essigsäuren

Substituenten	% Ausbeute	Zers.-P. (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N	Na-Salz (Pikrat)
3-Methyl	65	98–100° ^{a)} (Petroläther)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ (189.2)	Ber. 7.40 Gef. 7.62	224–227° (149–151°) ^{e)}
1,3-Dimethyl	61	94–96° ^{b)} (Petroläther)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.3)	Ber. 6.89 Gef. 6.99	267–270° (—)
3,7-Dimethyl	57	102–103.5° (Bzl./Petroläther)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.3)	Ber. 6.89 Gef. 7.26	252–254° (139–141°) ^{d)}
3,4,7-Trimethyl	75	98–100° (CH ₃ OH/H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217.3)	Ber. 6.45 Gef. 6.55	250–253° (168–170°) ^{e)}
3,5,7-Trimethyl	70	113–115° (CH ₃ OH/H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217.3)	Ber. 6.45 Gef. 6.69	247–250° (162–164°) ^{d)}

a) Lit.⁹⁾ 135°. — b) Lit.⁷⁾ 101°. — c) Aus Methanol; Lit.⁵⁾ 142°. — d) Aus Methanol. — e) Aus CH₃OH/H₂O (1 : 1).

N-substituierte Indolyl-(2)-essigsäureamide: 1.5 mMol substit. Indolyl-(2)-essigsäureäthylester **2** werden mit 2 ccm Methanol und 10 ccm primärem Amin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren restlichenamins i. Vak. nimmt man den Rückstand in wenig Methanol auf, versetzt bis zur Trübung mit Wasser, läßt bei 0° kristallisieren und löst aus Methanol/Wasser (1 : 1) um.

N-Benzyl-3,6,7-trimethyl-indolyl-(2)-essigsäureamid. — Schmp. 159–161°; Ausbeute 53% d. Th.

C₂₀H₂₂N₂O (306.4) Ber. C 78.39 H 7.24 N 9.14 Gef. C 78.03 H 7.41 N 9.55

N-Butyl-3,6,7-trimethyl-indolyl-(2)-essigsäureamid. — Schmp. 119–121°; Ausbeute 81% d. Th.

C₁₇H₂₄N₂O (272.4) Ber. N 10.29 Gef. N 10.20

N-Butyl-3,5,7-trimethyl-indolyl-(2)-essigsäureamid. — Schmp. 139–141.5°; Ausbeute 66% d. Th.

C₁₇H₂₄N₂O (272.4) Ber. C 74.96 H 8.88 N 10.29 Gef. C 74.72 H 8.52 N 10.47

N-Butyl-6-methoxy-3-methyl-indolyl-(2)-essigsäureamid. — Schmp. 111–113.5°; Ausbeute 72% d. Th.

C₁₆H₂₂N₂O₂ (274.4) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.88 H 8.14 N 10.58

Kernsubstituierte Indolyl-(2)-essigsäurehydrazide (Tab. 3). — Die Lösung von 4 mMol *substit. Indolyl-(2)-essigsäureester* (nicht-isolierbare Verbindungen **2** als Destillate) in 10 bis 20 ccm Methanol kocht man mit 5 ccm *Hydrazin-hydrat* (80-proz.) 20–30 Min. unter Rückfluß. Während des Abkühlens oder nach Einengen und Kühlung mit Eis scheiden sich die Hydrazide kristallin ab. Sie werden aus Methanol oder Methanol/Wasser umkristallisiert.

Tabelle 3. Substit. Indolyl-(2)-essigsäurehydrazide

Substituenten	% Ausbeute	Schmp. [°C]	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
3-Methyl	78	185–187	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O (203.3)	Ber. 65.00 Gef. 64.62	6.45 6.42	20.67 20.21
1.3-Dimethyl	91	161–163.5	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O (217.3)	Ber. 66.33 Gef. 66.12	6.96 6.82	19.34 19.32
3.5-Dimethyl	0.5 *)	200–202	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O (217.3)	Ber. — Gef. —	— —	19.34 19.75
3.7-Dimethyl	90	213–215	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O (217.3)	Ber. 66.33 Gef. 66.47	6.96 7.12	19.34 19.03
3.4.7-Trimethyl	85	239–241.5	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O (231.3)	Ber. 67.50 Gef. 67.12	7.41 7.35	18.17 18.13
3.5.7-Trimethyl	82	235–237	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O (231.3)	Ber. 67.50 Gef. 67.79	7.41 7.51	18.17 18.35
3.6.7-Trimethyl	79	222–224	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O (231.3)	Ber. 67.50 Gef. 67.30	7.41 7.50	18.17 18.26
5-Methoxy-3-methyl	0.6 *)	195–197	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ (233.3)	Ber. — Gef. —	— —	18.02 18.09
6-Methoxy-3-methyl	91	200–203	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ (233.3)	Ber. 61.78 Gef. 62.18	6.48 6.58	18.02 17.76
1-Äthyl-3-methyl	0.7 *)	151–153	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O (231.3)	Ber. — Gef. —	— —	18.17 18.34
5-Brom-3-methyl	4.4 *)	199–202	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₃ O (282.2)	Ber. 46.81 Gef. 47.08	4.29 4.40	14.89 14.67

*) Bez. auf 3-Brom-lävulinsäureäthylester.

1-[Indolyl-(2)-acetyl]-2-benzyliden-hydrazine (5a) und *-2-isopropyliden-hydrazine (5b)*. — Sie entstehen aus den voranstehenden *Hydraziden* mit *Benzaldehyd* bzw. *Aceton* (Überschuß) bei 2stdg. Kochen in wäbr. oder methanol. Lösung.

1-[Indolyl-(2)-acetyl]-N^ω-phenyl-semicarbazide 6a (Tab. 4). — 2.2 mMol *Hydrazid* (Tab. 3) und 2.5 mMol *Phenylisocyanat* werden durch Schütteln unter kurzem Erwärmen in 30 ccm Dioxan gelöst. Nach dem Abkühlen auf 0° fügt man portionsweise 180 ccm n-Hexan hinzu. Das abgeschiedene Semicarbazid wird abgetrennt, mit n-Hexan gewaschen und aus 60-proz. Methanol umkristallisiert.

1-[Indolyl-(2)-acetyl]-N^ω-phenyl-thiosemicarbazide **6b** (Tab. 4). — Man löst 3 mMol Hydrazid (Tab. 3) in 60–80 ccm siedendem absol. Äthanol und kocht nach Zugabe von 3.5 mMol Phenylsenföl 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Verdampfen des Alkohols i. Vak. wird der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, durch Zusatz von Wasser unter Kühlen und Reiben zur Kristallisation gebracht und aus 50-proz. Methanol umkristallisiert.

5-[Indolyl-(2)-methyl]-2-amino-1.3.4-oxdiazole **7** (Tab. 4). — Zu der heißen Lösung von 2 mMol Hydrazid (Tab. 3) in 50–80 ccm Methanol fügt man 2.5 mMol Bromcyan und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Dann wird heiß filtriert und das Filtrat i. Vak. auf 15 ccm eingengt. Das unter Kühlung ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird aus Methanol oder Methanol/Wasser umkristallisiert.

Tabelle 4. Substit. 1-[Indolyl-(2)-acetyl]-N^ω-phenyl-semicarbazide **6a** bzw. -thiosemicarbazide **6b** und 5-[Indolyl-(2)-methyl]-2-amino-1.3.4-oxdiazole **7**

Substituenten am Indol-Ring	% Aus- beute	Schmp. [°C]	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
<i>Verbindungen 6a</i>						
3.4.7-Trimethyl	85	214–216 (Zers.)	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ (350.4)	Ber. 68.55 Gef. 68.90	6.33 6.57	15.99 16.12
3.5.7-Trimethyl	80	213–215 (Zers.)	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ (350.4)	Ber. 68.55 Gef. 68.71	6.33 6.43	15.99 16.24
<i>Verbindungen 6b</i>						
3.4.7-Trimethyl	98	183–185	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS (366.5)	Ber. 65.54 Gef. 65.79	6.05 6.41	15.29 15.11
3.5.7-Trimethyl	86	188–190	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS (366.5)	Ber. 65.54 Gef. 65.26	6.05 6.35	15.29 15.50
<i>Verbindungen 7</i>						
3.7-Dimethyl	54	237–239.5	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O (242.3)	Ber. 64.45 Gef. 64.07	5.72 5.65	23.13 22.82
3.4.7-Trimethyl	63	242–244	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O (256.3)	Ber. — Gef. —	— —	21.86 22.09
3.5.7-Trimethyl	75	243–245 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O (256.3)	Ber. 65.60 Gef. 65.54	6.29 6.65	21.86 21.84
3.6.7-Trimethyl	81	234–236 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O (256.3)	Ber. 65.60 Gef. 65.87	6.29 6.61	21.86 21.90

Papierchromatographischer Nachweis der Indol-Derivate: Auf Papier FN 12 (VEB Spezialpapierfabrik, Niederschlag) wird mit Isopropylalkohol/Wasser/konz. Ammoniak (7:2:1) absteigend chromatographiert. Markiert wird mit 10-proz. *p*-Toluolsulfonsäure-Lösung²²⁾. R_F-Werte: Indolyl-(2)-essigsäureester = 0.90–0.93, Indolyl-(2)-essigsäuren = 0.78–0.82.

²²⁾ H. G. Leemann und H. Weller, Helv. chim. Acta **43**, 1350 (1960).