

Darstellung halogen- und methylsubstituierter Indole und ihrer Derivate

Von

Sarvottam Y. Ambekar und S. Siddappa

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar-3, Indien

(Eingegangen am 24. August 1966)

Die Darstellung des 5-Chlor-7-methylindols, des 5-Methyl-7-bromindols und des 5-Brom-7-methylindols und der davon abgeleiteten 3-Aldehyde wird beschrieben. Zur Prüfung auf tuberkulostatische Wirksamkeit wurden die Thiosemicarbazone und Semicarbazone der betreffenden Aldehyde sowie die Hydrazide der entsprechenden 2-Carbonsäuren hergestellt.

The synthesis of 5-chloro-7-methylindole, 5-methyl-7-bromoindole and 5-bromo-7-methylindole and of the corresponding 3-aldehydes is described. The thiosemicarbazones and semicarbazones of these aldehydes as well as the 2-carboxyhydrazides have been prepared for an evaluation of their anti-tubercular activity.

Das Vorliegen des Indolrestes in zahlreichen natürlich vorkommenden Verbindungen von pharmazeutischer Bedeutung hat in den letzten Jahren ein starkes Interesse an der Synthese biologisch aktiver Indolderivate wachgerufen.

Brown et al.¹ haben Indol-3-carbonsäurehydrazid und 6-Aminoindol-3-carbonsäurehydrazid dargestellt und wegen der großen strukturellen Ähnlichkeit zu Isonicotinsäurehydrazid und p-Aminosalicylsäure auf tuberkulostatische Wirksamkeit geprüft. Indol-3-aldehydthiosemicarbazon soll stark antibakteriell wirksam sein und an Mäusen tuberkulostatisch wirken^{2, 3}.

¹ *R. K. Brown, R. F. Snider und M. D. Stevenson*, J. Org. Chem. **21**, 261 (1956).

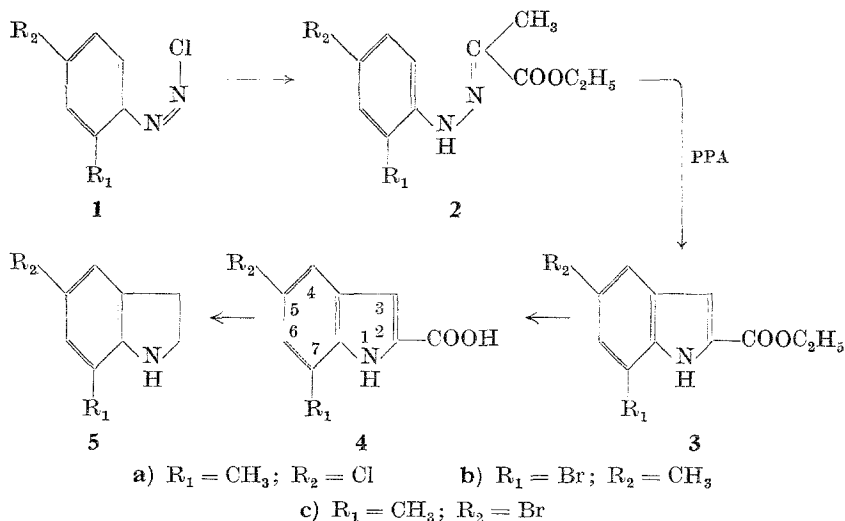
² *L. E. Weller, H. M. Sell und R. Y. Gotshall*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1959 (1954).

³ *F. P. Doyle, W. Ferrier, D. O. Holland, M. D. Mehta und J. H. C. Nayler*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 2853.

In jüngerer Zeit sind in einer Reihe von Veröffentlichungen und Patenten⁴⁻⁷ verschiedene Indol-3-aldehyde mit Halogen- oder Methylgruppen im Benzolring als geeignete Zwischenprodukte der Synthese von Tryptaminen beschrieben worden; über die Darstellung des 5-Methyl-7-chlorindol-3-aldehyds und seiner Derivate haben wir selbst berichtet⁸.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Darstellung des 5-Chlor-7-methyl-, 5-Methyl-7-brom-, 5-Brom-7-methylindols und ihrer 3-Formyl-derivate. Ferner wurden die entsprechenden 2-Carbonsäure-hydrazide und die Thiosemicarbazone der drei genannten Aldehyde zum Zwecke der Prüfung auf tuberkulostatische Wirksamkeit hergestellt.

Das Brenztraubensäureäthylester-2-methyl-4-chlorphenylhydrazon (**2 a**) wurde aus 2-Methyl-4-chlorbenzoldiazoniumchlorid (**1 a**) durch eine *Japp-Klingemann*-Reaktion mit Methylacetessigsäureäthylester hergestellt, anschließend zum 5-Chlor-7-methylindol-2-carbonsäureäthylester (**3 a**) cyclisiert, aus dem durch alkalische Hydrolyse 5-Chlor-7-methylindol-2-carbonsäure (**4 a**) erhalten wurde. Decarboxylierung von **4 a** mit Kupferchromit und Chinolin gab 5-Chlor-7-methylindol (**5 a**).



Auf einem ähnlichen Reaktionsweg wurden 2-Brom-4-methylanilin und 2-Methyl-4-bromanilin in 5-Methyl-7-bromindol (**5 b**) und 5-Brom-7-methylindol (**5 c**) übergeführt. Durch eine *Vilsmeier-Haack*-Reaktion erhielt man aus den Indolen **5 a**, **5 b** und **5 c** die entsprechenden 3-Aldehyde

⁴ G. Cavallini, F. Ravenna und I. Grasso, *Il Farmaco* [Pavia], Ed. Sci. **13**, 105 (1958); Chem. Abstr. **52**, 20 126 (1958).

⁵ E. H. P. Young, *J. Chem. Soc.* [London] **1958**, 3493.

⁶ Idem, Brit. Pat. 807 620; Chem. Abstr. **53**, 12302 (1959).

⁷ Sandoz Ltd., Belg. Pat. 613 296; Chem. Abstr. **57**, 16 564 (1962).

⁸ S. Y. Ambekar und S. Siddappa, *J. Karnatak Univ.* **9-10**, 5 (1964).

6 a, **6 b** und **6 c**. Die UV- und IR-Spektren der Aldehyde wurden aufgenommen und stimmten mit den von *Noland* und *Rieke*⁹ für substituierte Indol-3-aldehyde gefundenen überein.

Experimenteller Teil

Brenztraubensäureäthylester-2-methyl-4-chlorphenylhydrazon (**2a**): Eine intensiv gerührte Lösung von 40 ml Methylacetessigsäureäthylester in 300 ml absol. Alkohol wurde bei einer 3° nicht überschreitenden Temp. mit 100 ml eisgekühlter 50proz. KOH versetzt, mit 600 ml Eiswasser verdünnt und anschließend die aus 40 g 2-Methyl-4-chloranilin, 120 ml konz. HCl, 120 ml Wasser und 22 g NaNO₂ in 60 ml Wasser bereitete Diazoniumsalzlösung hinzugefügt. Nach halbstdg. Rühren extrahierte man die abgeschiedene ölige Phase mit Äther, wusch diesen mit 5proz. NaOH und Wasser und trocknete über Na₂SO₄. Der beim Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert: **2a**, gelbe seidige Nadeln, Schmp. 108°, Ausb. 50%.

In analoger Weise wurde **2b** (66%, gelbe Würfel, Schmp. 95°) aus 2-Brom-4-methylanilin und **2c** (60%, gelbe glänzende Nadeln, Schmp. 135°) aus 2-Methyl-4-bromanilin gewonnen.

5-Chlor-7-methylindol-2-carbonsäureäthylester (**3a**): 20 g **2a** wurden zu auf 70° erwärmter, aus 100 g P₂O₅ und 60 ml H₃PO₄ hergestellter Polyphosphorsäure zugesetzt, kräftig gerührt und auf 95° erhitzt. Nach halbstündigem Rühren ließ man abkühlen, goß auf Eis und filtrierte das kristallin abgeschiedene **3a** ab. Umkristallisation aus Alkohol ergab gelbe Kristalle vom Schmp. 157° in 80% Ausb.

In analoger Weise wurden aus den Hydrazonen **2b** und **2c** die Ester **3b** und **3c** hergestellt, indem man erstere zu auf 80° erwärmter Polyphosphorsäure zusetzte. Die Cyclisierung von **2c** war bei 100° in 15 Min. beendet. Man erhielt **3b** in 78% Ausb. als gelbe glänzende Nadeln vom Schmp. 130° und **3c** in 70% Ausb. als gelbe winzige Kriställchen vom Schmp. 167°.

5-Chlor-7-methylindol-2-carbonsäure (**4a**): Das Gemisch aus 14 g **3a** in 150 ml Alkohol, 10 g KOH und 15 ml Wasser ließ man 6 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Beim Eingießen in einen Überschuß eisgekühlter 10proz. HCl schied sich die Säure ab; sie wurde durch Umfällen aus 10proz. NaHCO₃ und Umkristallisation aus absol. Alkohol gereinigt. Man erhielt in 83% Ausb. blaßgelbe Flocken von **4a**, Schmp. 272°.

In analoger Weise wurde **4b** (glänzende Nadeln, Schmp. 264°, Zers.) mit 64% Ausb. und **4c** (rosa Kristallaggregate, Schmp. 238°) mit 65% Ausb. gewonnen.

5-Chlor-7-methylindol (**5a**): 5 g **4a** erhitze man in 75 ml frisch destill. Chinolin 2 bis 3 Stdn. unter Rückfluß mit 0,5 g Kupferchromit. Das auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionsgemisch goß man auf ein Gemenge aus Eis und 100 ml HCl und filtrierte die festen Anteile ab. Das Filtrat wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit NaHCO₃-Lösung, Wasser, verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abgedampft. Das zurückbleibende braune Öl ergab bei der Destillation mit 25% Ausb. **5a** als gelbes Öl, Sdp.₂ 138°, dessen *Pikrat* (orange-farbene Nadeln) bei 140° schmolz.

⁹ W. E. Noland und R.D. Rieke, J. Org. Chem. **27**, 2250 (1962).

Die in gleicher Weise hergestellten Indole **5b** und **5c** wurden mit Ausb. von 60% bzw. 30% gewonnen. **5b**: Sdp.₁₀ 120—125°, *Pikrat* (orangefarbene seidige Nadeln), Schmp. 155°. **5c**: Sdp.₁₀ 165°, *Pikrat* (blutrote Nadeln), Schmp. 149—150°.

5-Chlor-7-methylindol-3-aldehyd (**6a**): 1 ml POCl₃ wurde bei 10—15° unter Rühren zu 3,2 ml Dimethylformamid (*DMF*) zugesetzt und hierauf 1 g **5a**, in 1 ml *DMF* gelöst, bei einer Temp. von 20 bis 30°. Man ließ das Reaktionsgemisch dann 1 Stde. bei 35—40° stehen, goß es danach auf Eis und behandelte die erhaltene klare Lösung mit 10 ml 9proz. NaOH. Nach kurzem Kochen schied sich **6a** in kristalliner Form ab. Ausb. 80%.

Mit der gleichen Ausb. wurden in analoger Weise **6b** und **6c** erhalten. Die Eigenschaften der Aldehyde und ihrer Thiosemicarbazone, Semicarbazone und 2,4-Dinitrophenylhydrazone sind in Tab. 1 zusammengestellt.

5-Chlor-7-methylindol-2-carbonsäurehydrazid (**7a**): Ein Gemisch aus 1 g **3a** in 20 ml absol. Äthylalkohol und 4 ml 100proz. Hydrazinhydrat erhitzte man 5 Stdn. unter Rückfluß. Beim Abkühlen schied sich **7a** ab, wurde abfiltriert, gewaschen und aus Pyridin umkristallisiert.

Ähnlich wurden **7b** und **7c** gewonnen. Die Eigenschaften der Hydrazide sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Verbindung	Schmp.	Formel*	Maxima der UV-Absorption in nm und Intensität (log ε) Lösungsmittel: MeOH	IR-Absorption, cm ⁻¹	
				Medium NH	Nujol. C=O
6a	213°	C ₁₀ H ₈ ClNO	214 (4,43), 243 (4,16) 290 (3,95)	3180	1640
Thiosemicarbazone	238°	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ ClS			
Semicarbazone	229°	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ ClO			
2,4-DNP	> 315°	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₄			
6b	149°	C ₁₀ H ₈ BrNO	214 (4,34), 242 (4,00) 294 (3,7)	3100	1620
Thiosemicarbazone	232°	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ BrS			
Semicarbazone	231°	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ BrO			
2,4-DNP	> 300°	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₅ O ₄			
6c	200°	C ₁₀ H ₈ BrNO	212 (4,4), 243 (4,16) 290 (4,02)	3100	1620
Thiosemicarbazone	224° dec.	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ BrS			
Semicarbazone	226°	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ BrO			
2,4-DNP	> 310°	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ BrO ₄			
7a	256° dec.	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ ClO			
7b	273° dec.	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ BrO			
7c	281°	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ BrO			

* Die N-Bestimmung aller tabellierten Verbindungen gab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmen.

Die Autoren danken Herrn V. A. Desai für die Ausführung der Mikroanalysen, und der eine von ihnen (S. Y. A.) der University Grants Commission für ein Junior Research Fellowship.