Kondensation der 3-Indolessigsäure mit Phthalsäureanhydrid in der Gabrielschen und Oglialoroschen Modifikation der Perkinschen Synthese

M. LÁCOVÁ

Institut für organische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät an der Komenský-Universität, Bratislava 1

Eingegangen am 23. September 1968
In revidierter Form am 5. Februar 1969

3-Indolessigsäure reagiert unter den Bedingungen der Perkinschen Synthese mit Phthalsäureanhydrid und gibt 3-(3-Indolylmethin)phthalid, das in Methanol in Gegenwart von Alkalimethoxid einer Umlagerung zum 2-(3-Indolyl)-1,3-indandion unterliegt.

Indolyl-3-acetic acid reacts with phthalic anhydride under conditions of Perkin synthesis to form 3-(3-indolylmethine)phthalide which undergoes rearrangement in methanol in the presence of alkali metal methoxide to yield 2-(3-indolyl)indane-1,3-dione.

Die geringe Stabilität der 3-Indolessigsäure bei höheren Temperaturen stellt für die Reaktion unter den Bedingungen der Perkinschen Synthese einen Nachteil dar. Die vorliegende Arbeit gilt als die Fortsetzung unserer Forschungsarbeit über die Gabrielsche Modifikation der Perkinschen Synthese der Phthalide, wo als Ausgangskomponente eine unbeständige Säure RCH_2COOH in Frage kommt [1, 2].

Experimenteller Teil

Herstellung von 3-(3-Indolylmethin)phthalid

Arbeitsverfahren *a*

Ein Gemisch, bestehend aus 14,9 g (0,1 Mol) umgeschmolzenem Phthalsäureanhydrid, 1 g umgeschmolzenem Kaliumacetat und 4 ml Pyridin wird gründlich verrührt und auf 165°C erhitzt. Unter ständigem Rühren werden bei dieser Temperatur im Verlauf von 20 Minuten in Teilen 5 g (0,028 Mol) 3-Indolessigsäure zugegeben. Das Gemisch wird nach und nach gelb und zuletzt braun. Das Reaktionsgemisch wird bei einer Temperatur von 170—175°C 30 Minuten nachreagieren gelassen. Dann wird es im geschmolzenen Zustand in 75 ml Äthanol gegossen und 12 Stdn. stehengelassen. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol unter Hinzufügen von Aktivkohle umkristallisiert. Es wird ein Phthalid von gelber Färbung und mit einem Fp. = 257°C (Kofler) erhalten. Die Ausbeute des Phthalids beträgt 0,9 g (12%).

Für $C_{17}H_{11}O_2N$ (261,26) berechnet: 78,13% C, 4,24% H, 5,35% N; gefunden: 78,33% C, 4,65% H, 5,58% N.

Arbeitsverfahren *b*

Ein Gemisch, bestehend aus 14,9 g (0,1 Mol) umgeschmolzenem Phthalsäureanhydrid, 1 g umgeschmolzenem Kaliumacetat, 2 ml Pyridin und 5,0 g (0,028 Mol) 3-Indolessigsäure wird gründlich durchgerührt und auf 140°C erhitzt. Hierauf wird 1 ml umdestilliertes Essigsäureanhydrid zugegeben, die Temperatur des Gemisches auf 155—160°C erhöht und mit der Reaktion fortgesetzt, soweit Wasser entweicht (etwa 50 Minuten). Anschließend daran wird das Reaktionsgemisch in 50 ml Äthanol eingegossen und 1 Std. unter zeitweisem Durchrühren stehengelassen. Daraufhin werden 20 ml Äthanol abdestilliert. Dem Destillationsrückstand setzt man langsam unter Rühren 50 ml 40%ige Essigsäure zu und läßt etwa 5 Stdn. bei herabgesetzter Temperatur (ca. 10°C) stehen. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, mit kalter Essigsäure durchgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält ein gelbes, kristallisches Phthalid mit einem Fp. = 257°C (Kofler). Die Ausbeute bewegt sich um 3,8 g (ca. 50%).

Herstellung von 3-(1-Acetyl-3-indolylmethin)phthalid nach der Oglialoroschen Modifikation der Perkinschen Synthese

Ein Gemisch von 80 ml Essigsäureanhydrid, 14,9 g (0,1 Mol) Phthalsäureanhydrid, 2 g Kaliumacetat und 10 g (0,056 Mol) 3-Indolessigsäure wird 3 Stdn. auf 110—115°C erhitzt. Nach und nach wird das Gemisch gelb und zuletzt braun. Dann wird es in 500 ml Wasser unter Rühren eingegossen und 5 Stdn. stehengelassen. Das Wasser wird dann abgegossen und unter Rühren werden 60 ml Essigsäure hinzugefügt. Der ungelöste Teil wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Es wird ein Phthalid erhalten mit einem Fp. = 209°C. Die Ausbeute beträgt 2,2 g (13%).

Für $C_{19}H_{13}O_3N$ (303,32) berechnet: 75,23% C, 4,32% H, 4,62% N; gefunden: 75,50% C, 4,28% H, 4,80% N.

Herstellung von 2-(3-Indolyl)-1,3-indandion

Ein Gemisch von 60 ml Methanol, 0,18 g (0,0025 Mol) Kaliummethoxid und 1 g (0,0038 Mol) 3-(3-Indolylmethin)phthalid wird mäßig unterm Rückflußkühler 30 Minuten erhitzt, u. zw. solange, bis sich das gesamte Phthalid aufgelöst hat. Nach dessem Auflösen wird das Gemisch auf 5°C abgekühlt und behutsam mit einigen Tropfen 5%iger HCl bis zum Farbumschlag (von dunkelrot bis hellorange) angesäuert. Dann werden 30 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch 1 Std. im Kühlschrank stehengelassen. Der ausgeschiedene Niederschlag des Indandions wird abgesaugt und aus 80%igem Äthanol umkristallisiert. Man erhält Kristallnädelchen mit einem Fp. = 198—200°C. Die Ausbeute beträgt 0,9 g (90%).

Für $C_{17}H_{11}O_2N$ (261,26) berechnet: 78,13% C, 4,24% H, 5,35% N; gefunden: 77,92% C, 4,01% H, 5,23% N.

Herstellung von 3-(1-Acetyl-3-indolylmethin)phthalid

1 g (0,0038 Mol) 3-(3-Indolylmethin)phthalid wird in 40 ml Essigsäureanhydrid eingebracht, unterm Rückflußkühler 30 Minuten auf 120°C erhitzt und daraufhin abgekühlt. Das Gemisch wird sodann auf 100 g Eis ausgegossen und 24 Stdn. an einem kalten Ort stehengelassen. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält einen gelben Niederschlag mit einem Fp. = 209°C. Die Ausbeute beträgt 0,8 g (68%).

Für $C_{19}H_{13}O_3N$ (303,32) berechnet: 75,23% C, 4,32% H, 4,62% N; gefunden: 75,08% C, 4,54% H, 4,75% N.

Spektralmessungen

Die Ultrarotabsorptionsspektren der hergestellten Stoffe wurden auf einem Doppelstrahl-Prismen-Ultrarotspektrophotometer UR-20 der Fa. Zeiss, Jena, im Bereich 700—2000 cm^{-1} unter Benutzung der NaCl-Optik gemessen. Das Gerät wurde gemäß dem Standardspektrum des Polystyrols kalibriert. Die Proben wurden in Form einer Suspension in Paraffinöl zubereitet. Die Konzentration der Probe: 8 mg Stoff auf 35 mg Paraffinöl. Die Dicke der absorbierenden Schicht betrug ~0,02 mm. Das Spektrum des Paraffinöls wurde durch die gleiche Dicke der absorbierenden Schicht des Mediums kompensiert.

Ergebnisse und Diskussion

3-Indolylessigsäure ist trotz ihrer Unbeständigkeit dazu befähigt, unter den Bedingungen der Perkinschen Reaktion mit Phthalsäureanhydrid zu reagieren. Wir haben eine Serie von Versuchen durchgeführt, um die optimalen Bedingungen der Kondensation zu ermitteln. Bei den üblichen Temperaturen der Gabrielschen Modifikation der Perkinschen Synthese (190—260°C) [3, 4] haben wir nur dunkelbraune harzartige Produkte erhalten. Wir haben festgestellt, daß sich das optimale Temperaturintervall von 165°C bis 175°C bewegt. (Arbeitsverfahren *a* im experimentellen Teil.) Bei niedrigeren Temperaturen wurde aus dem Reaktionsmedium nur Skatol und in geringer Menge die nichtreagierte ursprüngliche Säure isoliert.

Das hergestellte 3-(3-Indolylmethin)phthalid ist thermolabil, beim Schmelzpunkt zersetzt es sich. Im geschmolzenen Reaktionsgemisch wird es braun. Es ist gegen saures Milieu empfindlich. Es ist unmöglich, diesen Stoff aus Essigsäure, in welcher er in der Wärme rasch braun wird, umzukristallisieren.

Wir haben festgestellt, daß sich die Ausbeuten an 3-(3-Indolylmethin)phthalid bis um 40% erhöhen, wenn man dem Reaktionsmedium eine annähernd äquimolare Menge Essigsäureanhydrid, bezogen auf die Einwaage der 3-Indolessigsäure, zusetzt. (Arbeitsverfahren *b* im experimentellen Teil.)

Die Kondensation der 3-Indolessigsäure mit Phthalsäureanhydrid unter den Bedingungen der Oglialoroschen Modifikation [5] haben wir bei einer Temperatur von 85°C sowie bei einer Temperatur von 110—115°C untersucht. Aus dem auf 85°C erhitzten Gemisch wurde nur acetyliertes Skatol und die acetylierte ursprüngliche Säure in einem Verhältnis isoliert, das eine Funktion der Länge der Reaktionszeit darstellt. Bei einer Temperatur von 110—115°C wurde 3-(1-Acetyl-3-indolylmethin)-phthalid in einer Ausbeute von 13% isoliert. Zu gleicher Zeit entstanden braune polymere Produkte, deren Menge mit der Erhöhung der Temperatur und mit der Verlängerung der Reaktionszeit zunahm. Die Identität des aus der Oglialoroschen Modifikation der Perkinschen Synthese erhaltenen 3-(1-Acetyl-3-indolylmethin)-phthalids wurde durch Acetylierung des aus der Gabrielschen Modifikation der Perkinschen Synthese erhaltenen 3-(3-Indolylmethin)phthalids überprüft.

Die Umlagerung des 3-(3-Indolylmethin)phthalids zum 2-(3-Indolyl)-1,3-indandion verläuft glatt und sehr rasch. Die 30minutige Reaktionszeit hängt mit dem langsamen Auflösen des Phthalids in Methanol zusammen.

Sämtliche neuhergestellten Verbindungen wurden durch die Elementaranalyse und durch die Ultrarotabsorptionsspektren (Tabelle 1) identifiziert.

Tabelle 1

Wellenzahlen der Phthalide und 1,3-Indandione auf der Basis der 3-Indolessigsäure [cm^{-1}]

Verbindung	ν(C=O) Phthalid	ν(C=O) *N*-Acetyl	ν(C=C) zentr.	ν(C=C) arom.	ν(C=O) Ind.
3-(3-Indolylmethin)phthalid	1762 sst	—	1663 m	1611 s	—
3-(1-Acetyl-3-indolylmethin)phthalid	1771 sst	1712 st	1671 Vorsp.	1610 s	—
2-(3-Indolyl)-1,3-indandion	—	—	—	1625 sst	1707 st 1742 s

Erläuterungen:
sst — sehr stark, st — stark, Vorsp. — Vorsprung, m — mittel, s — schwach.

Wir danken Dipl.-Ing. E. Greiplová vom Chemischen Institut der Komenský-Universität in Bratislava für die Durchführung der Elementaranalyse, sowie Herrn Dipl.-Chem. A. Perjéssy für die Messung der Ultrarotabsorptionsspektren.

Literatur

1. Lácová M., Perjéssy A., Hrnčiar P., *Chem. Zvesti* ***23***, 53 (1969).
2. Lácová M., *Acta Facult. Rer. Natur. Univ. Comenianae (Chimia)*, im Druck.
3. Gabriel S., *Ber.* ***14***, 921 (1881).
4. Johnson J., *Organic Reactions*, Bd. I, S. 210. J. Wiley, New York 1942.
5. Oglialoro A., *Gazz. Chim. Ital.* ***8***, 429 (1878).

Übersetzt von K. Ullrich