

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143898 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Ansøgning nr. 5964/70

(51) Int.Cl.³ C 07 D 209/04

(22) Indleveringsdag 24. nov. 1970

C 07 D 491/056

(24) Løbedag 24. nov. 1970

(41) Alm. tilgængelig 25. maj 1971

(44) Fremlagt 26. okt. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 24. nov. 1969, 879619, US

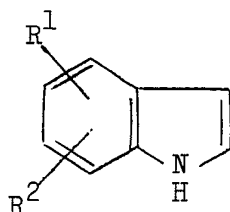
(71) Ansøger F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, CH-4002 Ba=
sel, CH.

(72) Opfinder Andrew David Batcho, US: Willy Leimgruber, US.

(74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af indoler.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til frem-
stilling af indoler med den almene formel I



I

hvor R¹ og R² hver for sig betegner hydrogen, C₁₋₇-alkyl, aryl, hy=
droxy, C₁₋₇-alkoxy, aryl-C₁₋₇-alkoxy, aryloxy, acyloxy, formyl,

aroyl, hydroxymethyl, aryl-hydroxymethyl, carboxy, C₁₋₇-alkoxy= carbonyl, carbamoyl, halogen, amino, mono-C₁₋₇-alkylamino, di-C₁₋₇-alkylamino, C₁₋₇-alkoxycarbonylamino, aryl-C₁₋₇-alkoxycarbonylamino, acylamino, N-C₁₋₇-alkylacylamino, di-C₁₋₇-alkylformamidino eller di-C₁₋₇-alkoxymethyl, eller R¹ og R² tilsammen betegner C₂₋₅-alkylendioxy.

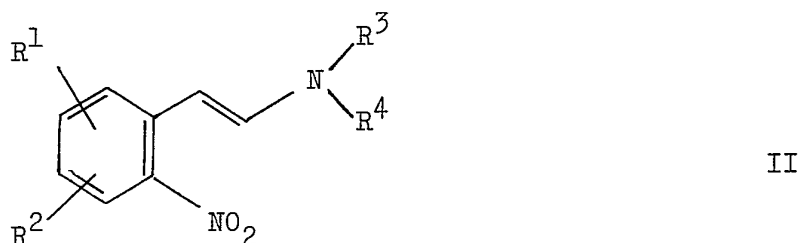
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af indolerne den almene formel I er ejendommelig ved, at man kondenserer en o-nitro-toluen med den almene formel III



hvor R¹ og R² har de ovenfor anførte betydninger, med en formamid=acetal med den almene formel IV



hvor R³ og R⁴ hver for sig betegner lavere alkyl eller tilsammen lavere alkylen, og R⁵ og R⁶ hver for sig betegner lavere alkyl, aralkyl eller cycloalkyl eller tilsammen lavere alkylen, og behandler den dannede o-nitro-β-aminostyren med den almene formel II



hvor R¹, R², R³ og R⁴ har de ovenfor anførte betydninger, med et reduktionsmiddel.

o-Nitro- β -aminostyrener med den almene formel II, hvori mindst én af substituentterne R^3 og R^4 er forskellig fra methyl, såfremt ét af symbolerne R^1 og R^2 betyder hydrogen og det andet hydrogen eller methyl i β -stilling, er hidtil ukendte forbindelser.

Udtrykkene "lavere alkyl" eller " C_{1-7} -alkyl" skal her - for sig og i kombinationer - betegne ligekædede eller forgrenede carbonhydridgrupper med 1 - 7 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert.butyl, neopentyl, pentyl og heptyl. Udtrykket " C_{1-7} -alkoxy" skal her - for sig eller i kombinationer - betegne C_{1-7} -alkyl-ethergrupper, hvor alkylgruppen har den ovenfor anførte betydning, og som eksempler på sådanne grupper kan nævnes methoxy, ethoxy, propoxy og pentoxy. Udtrykket "halogen" skal her omfatte alle fire halogener, dvs. brom, chlor, fluor og iod. Udtrykket "aryl" skal her betegne phenyl, som kan være usubstitueret eller substitueret én eller flere gange med halogen, trifluormethyl, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, nitro, amino, C_{1-7} -alkylamino eller di- C_{1-7} -alkylamino. Udtrykket "aryloxy" skal her betegne arylerethergrupper, i hvilke arylgruppen har den ovenfor anførte betydning, f.eks. phenoxy. Udtrykket "acyl" skal her betegne en alkanoylrest af en alifatisk carboxylsyre med 1 - 7 carbonatomer, f.eks. formyl, acetyl eller propionyl, og en aroylrest af en aromatisk carboxylsyre, f.eks. benzoyl. Udtrykket "acyloxy" betegner her en alkanoyloxyrest af en alifatisk carboxylsyre med 1 - 7 carbonatomer, f.eks. formyloxy, acetoxo eller propionyloxy, og en aroyloxyrest af en aromatisk carboxylsyre, f.eks. benzoyloxy. Udtrykket " C_{2-5} -alkylendioxy" betegner her en alkylendiether med 1 - 7 carbonatomer, f.eks. ethylendioxy eller propylendioxy. Udtrykket "lavere alkylen" betegner her en carbonhydridgruppe med 2 - 5 carbonatomer, fortrinsvis 2 - 3 carbonatomer, f.eks. ethylen, propylen, butylen og pentylen. Udtrykket "aralkyl" betegner her en lavere alkylgruppe, hvor ét eller flere hydrogenatomer er udskiftet med en arylgruppe, og som eksempel på en sådan gruppe kan nævnes benzyl. Udtrykket "cycloalkyl" betegner her en cyklisk carbonhydridgruppe med 3 - 6 carbonatomer.

Det skal bemærkes, at o-nitro- β -aminostyreneerne med den almene formel II foreligger i trans-konfiguration.

Eksempler på aryl- C_{1-7} -alkoxygrupper er benzyloxy, 1-phenylethoxy, og 2-chlorbenzyloxy. Eksempler på aryl-hydroxymethylgrupper er phenylhydroxymethyl og p-chlorphenylhydroxymethyl; eksempler på C_{1-7} -alkoxycarbonylgrupper er methoxycarbonyl og ethoxycarbonyl. Eksempler på mono- C_{1-7} -alkylaminogru-
pper er methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino og pentylamino. Eksempler på di- C_{1-7} -alkylaminogru-
pper er dimethylamino, diethylamino, ethylmethylamino og dipropylamino; eksempler på C_{1-7} -alkoxycarbonylaminogru-
pper er methoxycarbonylamino og ethoxycarbonylamino. Eksempler på aryl- C_{1-7} -alkoxycarbonylaminogru-
pper er benzyloxycarbonylamino og p-chlorbenzyloxycarbonylamino; eksempler på acylaminogru-
pper er formylamino, acetylamino, propionylamino og benzoylamino. Eksempler på N- C_{1-7} -alkylacylaminogru-
pper er N-methylacetylamino, N-methylformylamino og N-ethylacetylamino; eksempler på di- C_{1-7} -alkylformamidinogru-
pper er dimethylformamidino og diethylformamidino.

Fortrinsvis betyder R^1 og R^2 hver for sig hydrogen, C_{1-7} -alkyl, hydroxy, C_{1-7} -alkoxy, aryl- C_{1-7} -alkoxy, acyloxy, formyl, aroyl, halogen, amino eller acylamino eller tilsammen C_{2-5} -alkylendioxy, og fortrinsvis betyder R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver for sig C_{1-7} -alkyl eller R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 tilsammen lavere alkylen.

Ifølge en særlig foretrukken udnyttelse af den foreliggende opfindelse kondenseres o-nitrotoluen med N,N-dimethylformamid-dimethylacetal under dannelse af β -dimethylamino-2-nitrostyren, som ved reduktion omdannes til den tilsvarende indol.

Det her omhandlede særlige fremgangsmådetrin består helt alment i, at methylgruppen i en o-nitrotoluen kondenseres med en formylgruppe i en formamidacetal, hvorved der dannes et nitrobenzenderivat, som har en N,N-disubstitueret aminovinylgruppe i o-stilling i forhold til nitrogruppen. Ved reduktion af denne nitrogruppe fås en aminogruppe, som under cyclisering fortrænger den N,N-disubstituerede aminogruppe til dannelse af et indolskelet.

Fra Liebigs Annalen der Chemie, bind 641 (1961), side 7, er det ganske vist kendt, at formamidoacetal kan omsættes med 2,4-dinitrotoluen. Det var imidlertid fra Helv. Chim. Acta, 22, (1939), side 1471/72 kendt, at o-nitrotoluen er en yderst reaktionstræg forbindelse, og medens reaktionen med p-nitrotoluen som udgangsmateriale giver en styren,

angives det her, at den analoge reaktion med o-nitrotoluen ikke er mulig. Som grund hertil angives, at der mangler den aktiverende nitrogruppe i p-stilling i forhold til methylgruppen. Det var derfor fuldstændig overraskende, at der ved det første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås praktisk taget kvantitative udbytter.

Endvidere er det fra Chem. Berichte, 101 (1968), side 4080 - 4051 kendt at omsætte o-nitrotoluen med aminalestere, idet det her angives, at aminalesteres reaktivitet over for methylenaktive forbindelser skulle være større end reaktiviteten af amidacetal. Ved omsætningen af o-nitrotoluen med de i dette litteratursted anbefalede aminalestere opnås kun ca. det halve udbytte som ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Denne udbyttetigning kunne imidlertid ikke forudses.

Tilsammen fører de to trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen således i kombination på overraskende måde til de ønskede indolderivater i højt udbytte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som gør talrige forbindelser af kommerciel betydning tilgængelige, kompletterer teknikken med en fordelagtig fremstillingsmetode, der er særlig betydningsfuld af den grund, at den gør de pågældende forbindelser tilgængelige på en mere fordelagtig måde, end det hidtil var muligt.

o-Nitrotoluenerne med den almene formel III er kendte forbindelser eller kan fremstilles efter i og for sig kendte metoder. Eksempler på sådanne forbindelser er 3-methyl-4-nitrobiphenyl, 2-methyl-3-nitrobenzylalkohol, 4-methyl-3-nitrobenzoesyreamid, 4-methyl-3-nitrobenzophenon, 4-methyl-3-nitrobenzoesyremethylester, N,N-dimethyl-3-nitro-p-toluidin, 4-methyl-3-nitrobenzoesyre, 4-methyl-3-nitrobenzophenon, N-methyl-3-nitro-p-toluidin og 3-nitro-p-toluidin.

Formamidacetalerne med den almene formel IV er ligeledes kendte forbindelser eller kan fremstilles efter i og for sig kendte metoder. Foretrukne eksempler på sådanne forbindelser er N,N-dimethylformamid-diethylacetal, N,N-dimethylformamid-dimethylacetal, N-formylpyrrolidin-dimethylacetal, 2-dimethylamino-1,3-dioxolan, N-formyl-piperidin-dimethylacetal, N,N-dimethylformamid-dibenzylacetal, N,N-dimethylformamid-dicyclohexylacetal, N,N-dimethylformamid-dineopentylacetal, N,N-dimethylformamid-diisopropylacetal og N,N-dimethylformamid-di-n-heptylacetal.

Kondensationen af en o-nitrotoluen med den almene formel III med en formamidacetal med den almene formel IV kan udføres i nærværelse eller fraværelse af et inert organisk opløsningsmiddel. Det foretrækkes imidlertid at udføre kondensationen i nærværelse af et polært aprot opløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimethylformamid (DMF), diethylenglycol-dimethylether (diglyme) eller hexamethylphosphorsyretriamid (HMPT). Reaktionsbetingelserne for kondensationen kan variere inden for relativt vide grænser. Således kan kondensationen udføres ved en temperatur mellem stuetemperatur og reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur. Reaktionen udføres fortrinsvis i et temperaturområde på 100 - 160°C, helst ved reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur. Kondensationen kan udføres ved atmosfæretryk eller overtryk, men udføres fortrinsvis ved atmosfæretryk.

o-Nitro- β -aminostyrene med den almene formel II reduceres kemisk eller katalytisk under dannelse af de tilsvarende indoler med den almene formel I. Den katalytiske reduktion kan udføres på alle sædvanlige måder, men den udføres fortrinsvis ved en temperatur omkring stuetemperatur og ved et hydrogentryk på fra ca. 1 til ca. 10 atmosfærer. Der kan anvendes en hvilken som helst sædvanlig hydrogeneringskatalysator, f.eks. metallerne chrom, molybden, wolfram, platin, palladium, rhodium, cobalt, nikkel eller ruthenium, deres oxider og kombinationer deraf, f.eks. en blanding af oxiderne af cobalt og molybden, herunder cobaltmolybdat. Foretrukne hydrogeneringskatalysatorer er palladium, Raney-nikkel eller andre metaller af platingruppen. Katalysatoren er hensigtsmæssigt anbragt på kul eller et lignende bæremateriale.

Det er fordelagtigt at anvende katalysatoren i nærværelse af et inert opløsningsmiddel. Eksempler på sådanne opløsningsmidler er alkanoler såsom methanol og ethanol, carbonhydrider såsom benzen og toluen, ethylacetat og N,N-dimethylformamid. Det mest foretrukne opløsningsmiddel er benzen.

Den kemiske reduktion kan udføres efter sædvanlige metoder, f.eks. med et metal såsom jern, zink eller tin, i en organisk eller uorganisk syre såsom eddikesyre eller saltsyre, med tin(II)-chlorid i saltsyre, jern(II)-sulfat, natriumdithionit eller natrium- eller ammoniumsulfid eller -hydrogensulfid. Reaktionsbetingelserne for den kemiske reduktion er ikke kritisk. Fortrinsvis udføres reduktionen i et temperaturområde mellem stuetemperatur og reaktionsblandingens tilbagesva-

lingstemperatur og i nærværelse af et med vand blandbart opløsningsmiddel eller i nærværelse af vand. Eksempler på med vand blandbare opløsningsmidler er alkanoler, f.eks. methanol og ethanol, og tetrahydrofuran.

Selv om substituenterne R^1 og R^2 almindeligvis selv ikke indgår i nogen reaktion under kondensationen og den efterfølgende reduktion, kan dette dog ske i visse tilfælde. Således kan f.eks. under kondensationen en carboxylgruppe omdannes til en estergruppe og en phenolisk hydroxylgruppe omdannes til en phenolisk ethergruppe. Også en dialkoxymethylgruppe kan alt efter reaktionsbetingelserne enten bevares eller hydrolyseres. I nærværelse af en syre spaltes den, og såfremt der ikke er nogen syre til stede, bevares den.

Når reaktionen er tilendebragt, kan slutprodukterne om ønsket isoleres efter kendte metoder, f.eks. ved krystallisation, destillation eller dampdestillation. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilgængelige produkter, nemlig forbindelser med den almene formel I, er beskrevet i litteraturen og kan anvendes til forskellige formål, f.eks. som mellemprodukter til fremstilling af aminosyrer, alkaloider eller tryptaminer. Således kan f.eks. indol, 6-methoxyindol og 5-benzyloxyindol anvendes som mellemprodukter til fremstilling af tryptophan, reserpin eller serotonin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved følgende eksempler, idet dog eksemplerne 23 - 30 omhandler fremstillingen af mellemprodukter af formelen II.

Eksempel 1.

En blanding af 137 g o-nitrotoluen, 191 g N,N-dimethylformamiddiethylacetal og 235 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 24 timer til en indvendig temperatur på 145 - 150°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. Derefter afdestilleres de flygtige bestanddele ved reduceret tryk under nitrogenatmosfære. Ved destillation af den som remanens vundne mørkerøde væske fås 186 g (97% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren i form af en mørkerød væske med kogepunkt 125°C/0,03 mm Hg.

I en 500 ml's trehalset kolbe, som er udstyret med termometer og røreværk, anbringes 19,2 g (0,10 mol) trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren, 100 ml ethanol og 100 ml iseddike, og i løbet af 5 minutter tilsættes 41,9 g (0,75 mol) pulveriseret jernpulver. Når tilsætningen er tilendebragt, omrøres suspensionen i yderligere 2 timer, idet temperaturen i løbet af dette tidsrum stiger til 45°C (temperaturen reguleres med et vandbad). Derpå tilsættes der 30 ml 1N saltsyre, hvorved den røde farve forsvinder, og temperaturen stiger til ca. 45°C. Efter 18 timers henstand hældes reaktionsblandingen ud i 1 liter isvand og tilsættes 250 ml benzen. Derpå filtreres faserne gennem diatoméjord, og benzenfasen skilles fra den vandige fase. De organiske ekstrakter vaskes med 2 x 200 ml 0,5N svovlsyre og 100 ml 10%'s kaliumcarbonatopløsning. Derpå tørres benzenfasen med natriumsulfat, hvorefter den filtreres og inddampes til tørhed. Den brune remanens (4,2 g) opløses i den mindst mulige mængde benzen og chromatograferes på 50 g aluminiumoxid. De eluerede fraktioner (petroleumsether/benzen 9:1), der indeholder indol, forenes i overensstemmelse med tyndtlagschromatogrammet. Ved afdampning af opløsningsmidlet og sublimation af remanensen (40 - 50°C/0,03 mm Hg) fås 2,02 g (17% af det teoretiske) indol i form af hvide krystal småblade med smeltepunkt 51,5 - 52,5°C.

Eksempel 2.

En blanding af 137,1 g o-nitrotoluen, 121,6 g 98%'s N,N-dimethylformamid-dimethylacetal og 200,0 g dimethylformamid opvarmes i 24 timer til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære. Derefter afdestilleres det dannede methanol ved en indvendig temperatur på 135 - 155°C over en kolonne, hvorved der kan opfanges 56,0 g destillat.

Ved forsigtig destillation i vakuum kan der fra reaktionsblandingen fjernes 206,3 g DMF (kogepunkt 51 - 55°C/20 mm Hg) og 13,0 g (10% af det teoretiske) o-nitrotoluen (kogepunkt 109°C/23 mm Hg). Ved destillation af den som remanens vundne mørke væske fås 167,0 g (87% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren i form af en mørkerød væske med kogepunkt 128°C/0,05 mm Hg.

En godt omrørt opløsning af 19,2 g (0,10 mol) trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren i 500 ml vand og 200 ml methanol tilsættes portionsvis i løbet af 5 minutter en blanding af 55,0 g (0,315 mol) natriumdithionit og 28,0 g (0,20 mol) kaliumcarbonat, idet temperatur med et vandbad holdes på 60 - 65°C. Den på denne måde dannede suspension tilsættes 300 ml methanol og omrøres videre i 45 minutter. Reaktionsblandingen tilsættes 20 ml 30%'s ammoniumhydroxidopløsning, og methanolet fjernes på rotationsfordamper. Derefter tilsættes yderligere 60 ml 30%'s ammoniumhydroxidopløsning, og der ekstraheres med 3 x 400 ml benzen. De organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og indampes til tørhed. Den mørkebrune remanens (3,5 g) opløses i den mindst mulige mængde benzen og chromatograferes på 60 g aluminiumoxid. De eluerede fraktioner (petroleumsether), der indeholder indol, forenes i overensstemmelse med tyndtlagschromatogrammet. Ved fjernelse af opløsningsmidlerne og sublimation af remanensen fås 2,14 g (18% af det teoretiske) indol, smeltepunkt 50 - 52°C.

Eksempel 3.

15,6 g 95%'s dimethylformamid-diethylacetal og 13,7 g o-nitrotoluen opvarmes i 24 timer i autoklav til 155°C under et nitrogentryk på 35 atmosfærer. Ved destillation af reaktionsproduktet fås 13,4 g (70% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren i form af en rød væske med kogepunkt 134 - 136°C/0,25 mm Hg.

I nærværelse af 2,0 g 10%'s palladium/kul-katalysator og under et begyndelseshydrogentryk på 4,55 atmosfærer rystes en opløsning af 178,6 g trans- β -dimethylamino-2-nitrostyren i 2,5 liter benzen i en 4 liters autoklav, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Benzenopløsningen vaskes derefter med 3 x 600 ml 1N svovlsyre og 2 x 500 ml vand. De forenede benzenekstrakter tørres med en blanding af vandfrit natriumsulfat og kaliumcarbonat, filtreres og indampes. Ved to destillationer af remanensen fås 87,4 g (80% af det teoretiske) indol med smeltepunkt 52,5 - 53,5°C.

Eksempel 4.

En blanding af 24,32 g 5-benzyloxy-2-nitrotoluen, 23,0 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 25 ml dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 40 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele fjernes derefter under formindsket tryk på rotationsfordamper. Ved krystallisation af råproduktet af 300 ml ether og 25 ml benzen fås 23,3 g (78% af det teoretiske) trans-5-benzyloxy-β-dimethylamino-2-nitrostyren i form af røde krystalnåle med smeltepunkt 97,5 - 99°C.

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

Til en godt omrørt opløsning af 15,3 g 3-methyl-4-nitrophenol i 200 ml absolut ethanol sættes under nitrogenatmosfære 5,40 g natriummethyolat i løbet af 15 minutter, hvorefter reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvaling under omrøring i 1 1/2 time. Derefter tilsættes der dråbevis 12,66 g benzylchlorid, og reaktionsblandingen opvarmes i 20 timer til tilbagesvaling. Derpå afdampes alkoholen, og remanensen fordeles mellem 200 ml ether og 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning. Etheropløsningen vaskes derefter med 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og med 100 ml vand. De vandige faser syres med phosphorsyre og ekstraheres derefter med methylenchlorid (3 x 200 ml). De forenede methylenchloridekstrakter tørres med natriumsulfat og indampes til tørhed, hvorved der kan tilbagevindes 2,8 g (18% af det teoretiske) 3-methyl-4-nitrophenol (udgangsmateriale). Etherekstrakterne tørres med natriumsulfat og indampes til tørhed. Ved krystallisation af remanensen af 75 ml methanol fås 15,1 g (62% af det teoretiske) 5-benzyloxy-2-nitrotoluen i form af hvide krystalnåle med smeltepunkt 70,5 - 71,5°C.

En opløsning af 15,0 g trans-5-benzyloxy-β-dimethylamino-2-nitrostyren i 250 ml 80%'s ethanol/dimethylformamid rystes i nærværelse af en teskefuld Raney-nikkel i et Parr-apparat under hydrogentryk, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet indampes under formindsket tryk. Remanensen sublimeres og omkrystalliseres derefter af ether/petroleumsether, hvorved der fås 5,1 g (45% af det teoretiske) 5-benzyloxyindol i form af hvide krystalnåle med smeltepunkt 103 - 105°C.

Eksempel 5.

En blanding af 18,1 g 3-methyl-4-nitrobenzoesyre, 37,6 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid henstår under nitrogenatmosfære i 4 1/2 time i et oliebad med temperatur 100°C. Herefter afdestilleres det dannede ethanol kontinuerligt over en kolonne ved en indvendig temperatur på 135°C. Derpå afdestilleres de flygtige andele i vakuum. Efter rivning med petroleumsether krystalliserer remanensen, hvorved der fås 18,5 g (70% af det teoretiske) trans-3-(β-dimethylaminovinyl)-4-nitrobenzoesyre-ethylester i form af røde krystaller med smeltepunkt 55 - 56,5°C.

En opløsning af 7,5 g trans-3-(β-dimethylaminovinyl)-4-nitrobenzoesyre-ethylester i 250 ml absolut ethanol rystes i et Parr-apparat i nærværelse af 715 mg 10%'s palladium/kul-katalysator ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet tørres og indampes. Råproduktet chromatograferes på 100 g magnesiumoxid-silicagel. Efter eluering med benzen og efterfølgende krystallisation af ether/petroleumsether fås 2,1 g (39% af det teoretiske) 5-indolcarboxylsyreethylester i form af hvide krystaller med smeltepunkt 95 - 96°C.

Eksempel 6.

En blanding af 17,16 g 2-chlor-6-nitrotoluen, 24 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 100 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 6 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum ved 25°C/3 mm Hg. Ved destillation af råproduktet fås 20,2 g (89% af det teoretiske) trans-6-chlor-β-dimethylamino-2-nitrostyren i form af en mørkerød væske med kogepunkt 111°C/0,03 mm Hg.

10,4 g trans- β -dimethylamino-6-chlor-2-nitrostyren opløses i 250 ml benzen og hydrogeneres i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel ved et begyndelsestryk på 3,5 atmosfærer. Når hydrogenoptagelsen er gået i stå, frafiltreres katalysatoren, og denne vaskes nogle gange med benzen. Benzenfasen ekstraheres derefter med 3 x 75 ml 1M svovlsyre og 100 ml vand. De forenede benzenfaser tørres med kaliumcarbonat, filtreres og inddampes til tørhed, hvorved der fås 5,4 g af en mørkegrøn olie. Ved destillation af råproduktet fås 4,5 g af en gul væske med kogepunkt 116°C/2 mm Hg. Efter en yderligere destillation fås 4,41 g (63% af det teoretiske) 4-chlorindol i form af en svagt gul væske, kogepunkt 90°C/0,04 mm Hg.

Eksempel 7.

En blanding af 34,3 g 5-chlor-2-nitrotoluen, 55,0 g 85%'s N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 200 ml N,N-dimethylformamid opvarmes i 7 timer under nitrogenatmosfære ved en indvendig temperatur på 146°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres derefter i vakuum (oliebadtemperatur 70°C/0,5 mm Hg). Ved krystallisation af den mørkerøde remanens af 275 ml af en blanding af ether og petroleumsether fås 33,2 g røde krystaller med smeltepunkt 81,5 - 82,5°C. Af moderluden kan der isoleres yderligere 6,6 g krystaller med smeltepunkt 78 - 81°C. Det samlede udbytte af trans-5-chlor- β -dimethylamino-2-nitrostyren er 39,8 g (88% af det teoretiske).

En opløsning af 11,6 g trans-5-chlor- β -dimethylamino-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes i et Parr-apparat i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel og ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Derpå frafiltreres katalysatoren, og denne vaskes nogle gange efter med benzen. Filtratet vaskes derefter med 2 x 100 ml 1N svovlsyre, 2 x 100 ml vand og 100 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning.

De forenede benzenfaser tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes til tørhed. Ved destillation af råproduktet fås 6,26 g af et hvidt fast stof, som opløses i ether og filtreres gennem ca. 1 g aluminiumoxid. Filtratet indampes, og råproduktet krystalliseres af 30 ml petroleumsether, hvorved der fås 6,0 g (78% af det teoretiske) 5-chlorindol i form af hvide krystalsmåblade med smeltepunkt 71 - 72°C.

Eksempel 8.

En blanding af 17,15 g 4-chlor-2-nitrotoluen og 18,0 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal henstår i 58 timer under nitrogenatmosfære i et oliebad med temperatur 145°C, og efter 24 timers forløb tilsættes yderligere 3 g af acetalen. De flygtige bestanddele afdestilleres derefter ved formindsket tryk under nitrogenatmosfære, indtil temperaturen begynder at stige til 158°C/0,09 mm Hg. Ved destillation fås 12,0 g (57% af det teoretiske) trans-4-chlor- β -dimethylamino-2-nitrostyren i form af en rød væske, kogepunkt 158°C/0,09 mm Hg.

4,50 g trans-4-chlor- β -dimethylamino-2-nitrostyren opløses i 250 ml absolut ethanol og hydrogeneres i nærværelse af 1 teskefuld Raney-nikkel. Når hydrogenoptagelsen er gået i stå, frafiltreres katalysatoren, og filtratet indampes til tørhed. Remanensen chromatograferes på 25 g magnesiumoxid-silicagel. Efter eluering med 5% benzen/hexan og krystallisation af benzen/hexan fås 1,59 g (52% af det teoretiske) 6-chlorindol i form af hvide krystaller, smeltepunkt 89 - 89,5°C.

Eksempel 9.

En blanding af 33,0 g 5-nitropseudocumen, 48,3 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 200 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 30 timer ved en indvendig temperatur på ca. 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne.

De flygtige bestanddele fjernes i vakuum ved destillation ved 25°C/0,5 mm Hg, og remanensen rives med methanol. Ved krystallisation af de uopløselige bestanddele af 600 ml methanol fås 25,5 g (58% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-2,5-dimethyl-4-nitrostyren i form af mørkerøde krystalnåle med smeltepunkt 130 - 131°C.

Den ved den ovennævnte behandling med methanol vundne opløsning indampes, og remanensen digereres med petroleumsether (20 x 100 ml). Petroleumsetherekstrakterne giver 14,5 g af et rødt, fast stof, som opløses i 50 ml ethanol. Denne opløsning sættes til en opløsning af 140 g jern(II)-sulfat-heptahydrat, 500 ml vand og 85 ml koncentreret ammoniak. Reaktionsblandingen opvarmes derefter i 15 minutter til tilbagesvaling, og det herved dannede bundfald frafiltreres. Filtratet inddampes på rotationsfordamper og ekstraheres med 3 x 200 ml carbontetrachlorid. De forenede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Derpå filtreres remanensen gennem aluminiumoxid med en 5% benzen/hexan-blanding. Filtratet inddampes til tørhed, hvorved der fås 450 mg af et hvidt fast stof. Ved krystallisation af 8 ml petroleumsether fås 277 mg 5,6-dimethylindol i form af hvide krystalnåle med smeltepunkt 64,5 - 65,5°C.

Eksempel 10.

En blanding af 20,00 g 5-fluor-2-nitrotoluen, 56,0 g 85% N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 100 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 3 1/2 time ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige andele afdestilleres i vakuum ved 25°C/0,5 mm Hg, og den mørkerøde remanens krystalliseres af 70 ml ether/petroleumsether, hvorved der fås 20,55 g røde krystalnåle med smeltepunkt 52 - 55°C. Af moderluden kan der ved destillation vindes yderligere 4,24 g af et rødt fast stof med smeltepunkt 56 - 58°C. Det samlede udbytte er 24,79 g (92% af det teoretiske). Ved en yderligere krystallisation af en prøve fås trans- β -dimethylamino-5-fluor-2-nitrostyren i form af røde krystaller med smeltepunkt 56 - 58°C.

En opløsning af 10,51 g trans- β -dimethylamino-5-fluor-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Derpå frafiltreres katalysatoren, som vaskes efter nogle gange med benzen. Derefter ekstraheres benzenfiltratet med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 2 x 150 ml vand og 150 ml 10% 's natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase tørres med natriumsulfat, filtreres og indampes til tørhed, hvorved der fås 5,23 g af et brunt fast stof. Ved destillation (kogepunkt $85^{\circ}\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$) og efterfølgende krystallisation af pentan fås 2,36 g 5-fluorindol i form af hvide krystalblade med smeltepunkt $46,5 - 47^{\circ}\text{C}$. Moderluden filtreres med ether gennem 10 g aluminiumoxid. Ved sublimation af dette materiale fås yderligere 1,07 g af det ønskede slutprodukt med smeltepunkt $46 - 47^{\circ}\text{C}$. Det samlede udbytte er således 3,44 g (51% af det teoretiske).

Eksempel 11.

En blanding af 11,18 g 4-methyl-3-nitrobenzaldehyddimethylacetal, 11,8 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 8 timer ved en temperatur på 140°C , idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum ved $25^{\circ}\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$, og den mørkerøde remanens rives med koldt methanol. Det som remanens vundne faste stof omkrystalliseres af 30 ml ether/pentan, hvorved der fås 7,22 g trans-4-(β -dimethylaminovinyl)-3-nitrobenzaldehyd-dimethylacetal, smeltepunkt $67 - 68,5^{\circ}\text{C}$. Moderluden indampes til tørhed, og remanensen krystalliseres af 5 ml ether/pentan, hvorved der fås yderligere 0,57 g af det ønskede slutprodukt, smeltepunkt $66,5 - 68^{\circ}\text{C}$. Det samlede udbytte er 7,79 g (55% af det teoretiske).

En opløsning af 5,31 g trans-4-(β -dimethylaminovinyl)-3-nitrobenzaldehyd-dimethylacetal i 250 ml benzen rystes ved et begyndelseshydrogen-

tryk på 3,5 atmosfærer i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenabsorptionen er tilendebragt. Katalysatoren frafiltreres og eftervaskes nogle gange med benzen. Filtratet inddampes til tørhed, og remanensen chromatograferes på 150 g aluminiumoxid, idet der elueres først med 20% benzen/hexan-blanding og derefter med ether. De forenede fraktioner chromatograferes endnu en gang på 300 g aluminiumoxid. Efter eluering med ether fås 1,33 g af et råprodukt, der krystalliseres af ether/pentan, hvorved der fås 0,76 g (26% af det teoretiske) 6-formylindol, smeltepunkt 127 - 128,5°C.

Eksempel 12.

En blanding af 11,18 g 4-methyl-3-nitrobenzaldehyddimethylacetal, 11,8 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 8 timer ved en temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum ved 25°C/0,5 mm Hg, og den mørkerøde remanens rives med koldt methanol. Det som remanens vundne faste stof omkrystalliseres af 30 ml ether/pentan, hvorved der fås 7,22 g trans-4-(β -dimethylaminovinyl)-3-nitrobenzaldehyd-dimethylacetal, smeltepunkt 67 - 68,5°C. Moderluden inddampes til tørhed, og remanensen krystalliseres af 5 ml ether/pentan, hvorved der fås yderligere 0,57 g af det ønskede slutprodukt, smeltepunkt 66,5 - 68°C. Det samlede udbytte er 7,79 g (55% af det teoretiske).

En opløsning af 6,65 g trans-4-(β -dimethylaminovinyl)-3-nitrobenzaldehyd-dimethylacetal i 125 ml benzen tilsættes 1,0 g kaliumcarbonat og 0,332 g 10%'s palladium/kul-katalysator og omrøres derefter under en hydrogenatmosfære. Når hydrogenoptagelsen er gået i stå, frafiltreres katalysatoren, som vaskes nogle gange med benzen. Filtratet inddampes til tørhed, og remanensen (4,95 g) destilleres, hvorved der fås 1,74 g af en purpurfarvet olie, som størkner ved afkøling. Ved krystallisation af 10 ml ether/petroleumsether fås 1,18 g af et hvidt fast stof med smeltepunkt 62 - 63,5°C. Moderluden chromatograferes på 10 g aluminiumoxid, hvorved der efter eluering med en blanding af ether og petroleumsether i forholdet 1:1 fås yderligere 0,52 g produkt. Ved en yderligere krystallisation af ether/petroleumsether fås 1,34 g (31% af det teoretiske) 6-formylindol-dimethylacetal, smeltepunkt 62 - 63,5°C.

Eksempel 13.

En blanding af 17,9 g 2-nitro-p-cumen, 17,9 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 42 timer ved en oliebadtemperatur på 150°C, idet methanolet (8 ml) afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. Efter fjernelse af de flygtige bestanddele i vakuum (indtil 130°C/0,06 mm Hg) destilleres råproduktet, hvorved der fås 19,61 g (84% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-4-isopropyl-2-nitrostyren i form af en rød væske (kogepunkt 138 - 140°C/0,06 mm Hg).

En opløsning af 11,71 g trans- β -dimethylamino-4-isopropyl-2-nitrostyren i 125 ml benzen omrøres under hydrogenatmosfære i nærværelse af 0,234 g 10%'s palladium/kul-katalysator. Når hydrogenoptagelsen er gået i stå, frafiltreres katalysatoren, som eftervaskes nogle gange med benzen. Filtratet ekstraheres derefter med 2 x 50 ml 1N svovlsyre, 100 ml vand og 50 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Remanensen (7,47 g) rives med 3 x 20 ml ether, hvorved der fås 6,8 g af en etheropløselig, grøn væske. Ved destillation (kogepunkt 79 - 37°C/0,05 mm Hg) og efterfølgende krystallisation af pentan fås 4,04 g (51% af det teoretiske) 6-isopropylindol, smeltepunkt 40 - 41°C.

Eksempel 14.

En blanding af 25,1 g 4-methyl-4-nitroanisol, 42,0 g 88%'s N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 150 ml N,N-dimethylformamid opvarmes i 70 timer under nitrogenatmosfære ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige andele fjernes derefter under nitrogenatmosfære ved formindsket tryk (indtil 95°C/0,05 mm Hg). Ved destillation af remanensen fås 21,2 g (64% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-4-methoxy-2-nitrostyren i form af en mørkerød væske, kogepunkt 152°C/0,06 mm Hg.

En opløsning af 13,478 g trans- β -dimethylamino-4-methoxy-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes i et Parr-apparat ved et begyndelseshydrogen-tryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Benzenopløsningen ekstraheres derefter med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 2 x 100 ml vand og 100 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed. Ved destillation af remanensen (6,7 g) fås 5,64 g (63% af det teoretiske) 6-methoxyindol i form af et praktisk taget hvidt fast stof med smeltepunkt 88 - 90°C.

Eksempel 15.

En blanding af 16,7 g 5-methoxy-2-nitrotoluen, 32,3 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 100 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 22 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige andele fjernes i vakuum ved 25°C/0,5 mm Hg, og den mørke-røde remanens krystalliseres af 100 ml ether og 75 ml petroleumsether, hvorved der fås 17,0 g trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2-nitrostyren i form af røde krystaller med smeltepunkt 67,5 - 69,5°C. Moderluden inddampes til tørhed, og remanensen rives med 10 ml iskoldt methanol. Ved krystallisation af det på denne måde vundne faste stof (2,8 g) af 10 ml methanol fås yderligere 2,7 g af det ønskede slutprodukt med smeltepunkt 68 - 69°C. Det samlede udbytte er 19,7 g (89% af det teoretiske).

En opløsning af 11,11 g trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes i et Parr-apparat ved et begyndelseshydrogen-tryk på 3,5 atmosfærer i nærværelse af 230 mg 10%'s palladium/kul-katalysator, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Filtratet ekstraheres derefter med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 2 x 100 ml vand og 100 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning. De forenede benzenfaser tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed. Ved destillation af remanensen (5,45 g) fås 5,26 g (72% af det teoretiske) 5-methoxyindol i form af en svagt gul væske med kogepunkt 108°C/0,3 mm Hg. Ved afkøling størkner væsken til en hvid masse med smeltepunkt 56 - 57°C.

Eksempel 16.

En blanding af 18,1 g 4,5-methylenedioxy-2-nitrotoluen, 20 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 100 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 17,5 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum ved en temperatur på 25°C/0,05 mm Hg. Ved krystallisation af remanensen af 300 ml ethanol fås 17,0 g (72% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyren i form af rødbrune krystaller med smeltepunkt 114 - 116°C.

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

En opløsning af 75,0 g piperonal, 200 ml iseddike og 1 ml koncentreret saltsyre omrystes i en autoklav ved et begyndelseshydrogentryk på 35 atmosfærer i nærværelse af 4 g 10%'s palladium/kul-katalysator, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres, og til filtratet sættes under omrøring i løbet af 1 time en opløsning af 80 ml koncentreret salpetersyre i 200 ml iseddike, idet reaktionstemperaturen ved afkøling med is/acetone holdes under 10°C. Når tilsætningen er tilendebragt, opvarmes reaktionsblandingen til stuetemperatur og hældes til en blanding af natriumhydroxid og is. Den på denne måde vundne suspension ekstraheres med 4 x 1000 ml methylenchlorid, og de forenede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Ved krystallisation af remanensen af 300 ml ethanol fås 76,5 g (84% af det teoretiske) 4,5-methylenedioxy-2-nitrotoluen i form af gule krystalnåle med smeltepunkt 85 - 86,5°C.

En opløsning af 11,83 g trans- β -dimethylamino-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af en teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Filtratet vaskes med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 100 ml vand og 100 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning. De forenede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Den brune remanens (5,52 g) opløses i benzen og filtreres gennem aluminiumoxid. Filtratet inddampes til tørhed,

og remanensen sublimeres ved 110°C/0,2 mm Hg, hvorved der fås 5,2 g af et hvidt fast stof. Ved krystallisation af sublimatet af methylenchlorid/hexan fås 4,50 g (50% af det teoretiske) 5,6-methylenedioxyindol i form af hvide krystalnåle med smeltepunkt 109,5 - 110,5°C.

Eksempel 17.

En blanding af 15,22 g 3-nitro-o-xylen, 20 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 100 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 24 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol kontinuerligt afdestilleres via en kolonne. Efter fjernelse af de flygtige andele i vakuum (indtil en temperatur på 90°C/0,1 mm Hg) destilleres remanensen, hvorved der fås 14,54 g (70% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-6-methyl-2-nitrostyren i form af en mørkerød væske, kogepunkt 108°C/0,05 mm Hg.

En opløsning af 9,327 g trans- β -dimethylamino-6-methyl-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes i et Parr-apparat ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af en halv teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Filtratet ekstraheres derefter med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 2 x 100 ml vand og 100 ml 10% natriumbicarbonatopløsning, tørres med natriumsulfat og indampes til tørhed, hvorved der fås 3,89 g af en brun olie. Ved to destillationer af råproduktet fås 3,37 g (57% af det teoretiske) 4-methylindol i form af en gul væske med kogepunkt 82°C/0,4 mm Hg.

Eksempel 18.

En blanding af 30,23 g 2-nitro-m-xylen, 64,77 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 200 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 46 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede ethanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum ved 25°C/0,5 mm Hg.

Den som remanens vundne mørkerøde væske destilleres i vakuum, hvorved der fås 16,60 g (40% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-3-methyl-2-nitrostyren i form af en rød væske (kogepunkt 116 - 117°C/0,04 mm Hg), som ved afkøling størkner og derefter har smeltepunkt 75 - 77°C. Forløbet (15,32 g, kogepunkt 93 - 99°C/0,02 mm Hg) består af en blanding af trans- β -dimethylamino-3-methyl-2-nitrostyren og 2-nitro-m-xylen i forholdet 3:5.

En opløsning af 10,31 g trans- β -dimethylamino-3-methyl-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af 103 mg 10%'s palladium/kul-katalysator, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Benzenfiltratet ekstraheres derefter med 2 x 100 ml 1M svovlsyre, 100 ml vand og 100 ml 10%'s natriumbicarbonatopløsning, tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Ved destillation af remanensen i vakuum fås 4,203 g (kogepunkt 109°C/0,9 mm Hg) af et svagt gulbrunt fast stof, som filtreres gennem 50 g aluminiumoxid. Ved krystallisation af filtratet af 30 ml ether/petroleumsether fås 3,15 g (48% af det teoretiske) 7-methylindol i form af hvide krystaller med smeltepunkt 83 - 84°C.

Eksempel 19.

En blanding af 98,6 g 4,5-dimethoxy-2-nitrotoluen, 500 ml N,N-dimethylformamid og 120 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetal opvarmes under nitrogenatmosfære i 42 timer ved en indvendig temperatur på 140°C. De flygtige andele fjernes i vakuum ved 25°C/0,1 mm Hg. Den faste remanens består af rå trans- β -dimethylamino-4,5-dimethoxy-2-nitrostyren. Ved krystallisation af en prøve af methanol fås trans- β -dimethylamino-4,5-dimethoxy-2-nitrostyren med smeltepunkt 125 - 126°C.

En opløsning af det rå trans- β -dimethylamino-4,5-dimethoxy-2-nitrostyren, fremstillet som beskrevet ovenfor, i 2 liter benzen omrystes i

nærværelse af 10 g 10%'s palladium/kul-katalysator ved et begyndelseshydrogentryk på 7 atmosfærer. Når hydrogenoptagelsen er gået i stå (3 molækvivalenter), frafiltreres katalysatoren, som vaskes med 2 liter benzen. Filtraterne inddampes i vakuum til et rumfang på 2 liter og ekstraheres med 3 x 300 ml 1N svovlsyre, 200 ml 1N natriumhydroxidopløsning og 200 ml vand. Den organiske fase tørres med natriumsulfat og filtreres gennem 280 g silicagel. Filtratet inddampes til tørhed, og remanensen rives med ether. Ved krystallisation af det som remanens vundne hvide faste stof af 700 ml benzen fås 24,5 g (28% af det teoretiske) 5,6-dimethoxyindol i form af hvide krystaller, smeltepunkt 154 - 155°C.

Eksempel 20.

En blanding af 87,3 g 4,5-dibenzyloxy-2-nitrotoluen, 38,0 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetal og 250 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 48 timer ved en indvendig temperatur på 140°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum (badtemperatur 65°C/0,1 mm Hg). Ved krystallisation af remanensen af methanol (2,5 liter) fås 86,8 g af et rødt fast stof, smeltepunkt 99 - 100°C. En analytisk prøve fra et forudgående forsøg kan identificeres som trans-4,5-dibenzyloxy- β -dimethylamino-2-nitrostyren, smeltepunkt 99,5 - 101°C.

En opløsning af 10,11 g trans-4,5-dibenzyloxy- β -dimethylamino-2-nitrostyren i 250 ml benzen rystes i et Parr-apparat ved et begyndelseshydrogentryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af en teskefuld Raney-nikkel, indtil hydrogenoptagelsen er gået i stå. Filtratet ekstraheres derefter med 3 x 100 ml 1N svovlsyre, 250 ml vand, 3 x 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og til slut 250 ml vand. De forenede organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Remanensen (7,67 g) opløses i en ringe mængde benzen og chromatograferes på 40 g silicagel. De eluerede fraktioner (ben=

zen/hexan 1:1) forenes i overensstemmelse med tyndtlagschromatogrammet. Efter fjernelse af opløsningsmidlerne krystalliseres remanensen (5,8 g) af benzen/hexan, hvorved der fås 4,34 g (54% af det teoretiske) 5,6-dibenzoyloxyindol i form af hvide krystalnåle med smeltepunkt 112 - 113°C.

Eksempel 21.

En blanding af 13,7 g (0,10 mol) o-nitrotoluen, 16,0 g (0,11 mol) N-formylpyrrolidin-dimethylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 1,5 time ved en indvendig temperatur på 130 - 150°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. Efter fjernelse af de flygtige andele ved vakuumdestillation (badtemperatur 50°C/1 mm Hg) fås som remanens rå trans-2-nitro- β -pyrrolidinostyren i form af en rød væske. Det rå produkt renses i 100 ml benzen og rystes ved et begyndelseshydrogenstryk på 3,5 atmosfærer og i nærværelse af 440 mg 10%'s palladium/kul-katalysator, indtil hydrogenoptagelsen er tilendebragt (3 mol-ækvivalenter). Katalysatoren frafiltreres under anvendelse af diatoméjord og vaskes tre gange med 50 ml benzen. Filtratet ekstraheres derefter med 2 x 200 ml 1M svovlsyre, 2 x 200 ml vand og 100 ml 1M natriumcarbonatopløsning i den angivne rækkefølge. Den organiske fase tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed på rotationsfordamper. Ved destillation af remanensen (11,0 g) fås 9,61 g (82% af det teoretiske) indol, kogepunkt 78°C/0,3 mm Hg, smeltepunkt 50 - 51,5°C.

Eksempel 22.

En blanding af 13,40 g (0,10 mol) o-nitrotoluen, 13,40 g (0,10 mol) N-formylpiperidin-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 3 timer ved en indvendig temperatur på 130 - 150°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. Efter fjernelse af de flygtige bestanddele i vakuum (vandbad 60°C/0,5 mm Hg) fås som remanens rå trans-2-nitro- β -piperidinostyren i form af en rød væske. Det rå produkt opløses i 250 ml benzen og rystes ved et hydrogenbegyndelsestryk på 3,5 atmosfærer i nærværelse af 0,460 g 5%'s palladium/kul, indtil hydro-

genoptagelsen er gået i stå (3 molækvivalenter). Katalysatoren frafiltreres og vaskes nogle gange med benzen. Filtratet ekstraheres derefter med 3 x 100 ml 1M svovlsyre, 100 ml vand, 2 x 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og 100 ml vand. De organiske faser tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed. Ved destillation af den brune remanens (9,06 g) fås 7,66 g (70% af det teoretiske) indol, kogepunkt 60 - 65°C/0,06 mm Hg, smeltepunkt 44 - 49°C.

Eksempel 23.

En blanding af 8,25 g 4-methyl-3-nitrobenzaldehyd, 11,1 g N,N-dimethylformamid-diethylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes i 45 minutter i et oliebad ved 145°C under nitrogenatmosfære. De flygtige andele fjernes i vakuum ved 25°C/0,5 mm Hg, og den mørkerøde remanens rives tre gange med 10 ml petroleumsether. Den faste remanens krystalliseres af methanol, hvorved der fås 5,47 g af et råt produkt. Ved omkrystallisation af 100 ml methylenchlorid/ether fås 4,61 g trans-4-(β -dimethylaminovinyl)-3-nitrobenzaldehyd i form af røde krystaller, smeltepunkt 134 - 136°C. Moderluden inddampes til tørhed, og remanensen krystalliseres af 12 ml ethylacetat, hvorved der fås yderligere 2,21 g af det ønskede slutprodukt, smeltepunkt 134 - 136°C. Det samlede udbytte er 6,81 g (62% af det teoretiske).

Eksempel 24.

En blanding af 6,85 g (0,05 mol) o-nitrotoluen, 7,25 g (0,05 mol) N-formylpyrrolidin-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes i 1 time under nitrogenatmosfære i et oliebad ved 160°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne (2,8 ml). Efter fjernelse af de flygtige bestanddele ved vakuumdestillation destilleres en del af remanensen under delvis spaltning i et kortvejs-destillationsapparat (badtemperatur 150°C/0,1 mm Hg). Destillatet underkastes derefter 2 gange molekyldestillation (badtemperatur 110°C/0,04 mm Hg), idet der hver gang kasseres et lille forløb. På denne måde fås 560 mg analyserent trans-2-nitro- β -pyrrolidinostyren i form af en rød væske.

Eksempel 25.

En blanding af 6,85 g o-nitrotoluen, 8,76 g N-formylpiperidin-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 7 timer i et oliebad ved 150°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne (4 ml). Efter fjernelse af de flygtige bestanddele destilleres remanensen i vakuum, hvorved der kan opfanges tre fraktioner: 2,86 g (kogepunkt 144 - 145°C/0,06 mm Hg) 0,73 g (kogepunkt 145 - 146°C/0,06 mm Hg) og 5,35 g (kogepunkt 146 - 147°C/0,07 mm Hg). Den sidste fraktion består af analyserent trans-3-nitro-β-piperidinostyren.

Eksempel 26.

En blanding af 8,35 g (50 millimol) 3-methyl-4-nitroanisol, 8,0 g (55 millimol) N-formylpyrrolidin-dimethylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 2 timer ved en indvendig temperatur på 135°C, idet det dannede methanol afdestilleres kontinuerligt over en kolonne. De flygtige bestanddele afdestilleres i vakuum (badtemperatur 40°C/1 mm Hg), og den røde remanens krystalliseres af 75 ml methanol, idet der fås 2 fraktioner røde krystalnåle på i alt 11,7 g (94% af det teoretiske), smeltepunkt 71 - 72°C. Ved omkrystallisation af en prøve af den første fraktion af methanol fås analyserent trans-5-methoxy-2-nitro-β-pyrrolidinostyren, smeltepunkt 71 - 72°C.

Eksempel 27.

En blanding af 8,35 g (0,050 mol) 3-methyl-4-nitroanisol, 14,58 g (0,062 mol) N,N-dimethylformamid-dineopentylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 41 timer til tilbagesvaling. Efter fjernelse af de flygtige bestanddele destilleres remanensen i vakuum, hvorved der fås 4,75 g af en rød væske (153°C/0,04 mm Hg), som efter gnidning krystalliserer, smeltepunkt 61 - 65°C.

Efter omkrystallisation af 70 ml ether/petroleumsether fås 3,70 g (33% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2-nitrostyren, smeltepunkt 68,5 - 69,5°C.

Eksempel 28.

En blanding af 3,0 g (0,018 mol) 3-methyl-4-nitroanisol, 5,1 g (0,020 mol) N,N-dimethylformamid-dicyclohexylacetal og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 40 timer til tilbagesvaling. Efter fjernelse af de flygtige bestanddele destilleres remanensen i vakuum, hvorved der fås 1,89 g af en rød væske, kogepunkt 158°C/0,04 mm Hg, som krystalliserer efter gnidning, smeltepunkt 61 - 64°C. Ved omkrystallisation af 10 ml ether og 7 ml petroleumsether fås 1,46 g (36% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2-nitrostyren, smeltepunkt 67,5 - 69°C.

Eksempel 29.

En blanding af 16,71 g (0,10 mol) 3-methyl-4-nitroanisol, 30,00 g (0,11 mol) N,N-dimethylformamid-dibenzylacetal og 50 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 17 timer til tilbagesvaling. Efter fjernelse af de flygtige bestanddele destilleres remanensen i vakuum, hvorved der fås 9,42 g af en rød væske (kogepunkt 158°C/0,10 mm Hg), som efter gnidning giver et klæbrigt fast stof. Ved krystallisation af 150 ml ether/petroleumsether fås to fraktioner på i alt 7,15 g (32% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2-nitrostyren, smeltepunkt 68,0 - 69,5°C.

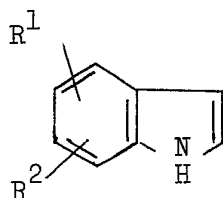
Eksempel 30.

En blanding af 8,35 g (50 millimol) 3-methyl-4-nitroanisol, 8,76 g (75 millimol) N,N-dimethylformamid-ethylenacetal (2-dimethylamino-1,3-dioxolan) og 25 ml N,N-dimethylformamid opvarmes under nitrogenatmosfære i 53 timer ved 150°C. Ved fjernelse af de flygtige bestanddele destilleres remanensen i vakuum, hvorved der fås 4,00 g af en rød væske (kogepunkt 149°C/0,07 mm Hg), som efter gnidning giver et gummiagtigt fast stof. Ved krystallisation af 15 ml methanol fås

1,57 g (14% af det teoretiske) trans- β -dimethylamino-5-methoxy-2=-nitrostyren, smeltepunkt 68 - 69°C.

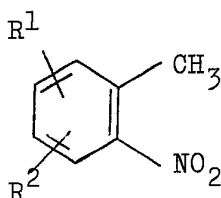
Patentkrav.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af indoler med den almene formel I



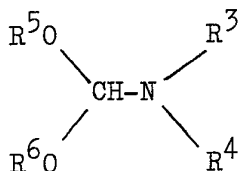
I

hvor R^1 og R^2 hver for sig betegner hydrogen, C_{1-7} -alkyl, aryl, hydroxy, C_{1-7} -alkoxy, aryl- C_{1-7} -alkoxy, aryloxy, acyloxy, formyl, aroyl, hydroxymethyl, aryl-hydroxymethyl, carboxy, C_{1-7} -alkoxy-carbonyl, carbamoyl, halogen, amino, mono- C_{1-7} -alkylamino, di- C_{1-7} -alkylamino, C_{1-7} -alkoxycarbonylamino, aryl- C_{1-7} -alkoxycarbonylamino, acylamino, N- C_{1-7} -alkylacylamino, di- C_{1-7} -alkylformamidino eller di- C_{1-7} -alkoxymethyl, eller R^1 og R^2 tilsammen betegner C_{2-5} -alkylendioxy, kendet ved, at man kondenserer en o-nitrotoluen med den almene formel III



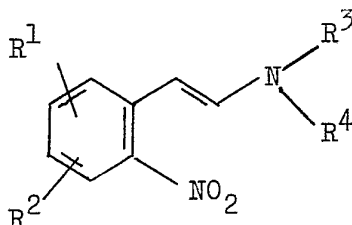
III

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, med en formamidacetal med den almene formel IV



IV

hvor R^3 og R^4 hver for sig betegner lavere alkyl eller tilsammen lavere alkylen, og R^5 og R^6 hver for sig betegner lavere alkyl, aralkyl eller cycloalkyl eller tilsammen lavere alkylen, og behandler den dannede o-nitro- β -aminostyren med den almene formel II



II

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, med et reduktionsmiddel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at kondensationen udføres i nærværelse af et polært aprot opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,

kendetegnet ved, at kondensationen udføres i et temperaturområde på 100 - 160°C.

Fremdragne publikationer: