

chrom(I)-tridecacarbonyltetraerrat in Form schwarzer, kristalliner Krusten. Man saugte unter Stickstoff ab, wusch mehrmals mit Äther und trocknete durch Überleiten von Stickstoff auf der Fritte. Rohprodukt 1.9 g, entspr. 92.1 % d. Th.

Nach dem Umkristallisieren konnte dieses Produkt ebenfalls als Bisbiphenylchrom(I)-tridecacarbonyltetraerrat identifiziert werden.

## GÜNTER DOMSCHKE UND HANS FÜRST

### Über substituierte 5-Hydroxy-indole, I

#### N-Substituierte

### 1-Benzyl-2-methyl-3-aminomethyl-5-methoxy-indole und verwandte Verbindungen

Aus dem Institut für Organisch-Technische Chemie der Technischen Hochschule Dresden

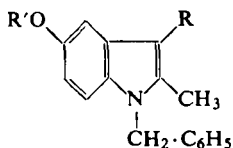
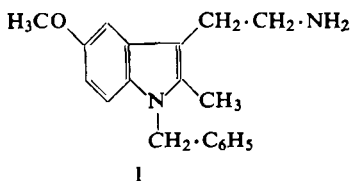
(Eingegangen am 6. Mai 1960)

Ausgehend vom 1-Benzyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxy-indol, wurden über das 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-chlorid eine Reihe der entsprechenden N-substituierten Carbonsäure-(3)-amide sowie zwei basische Ester synthetisiert. Die Carbonsäureamide wurden mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den entsprechenden substituierten Aminen reduziert.

Der bisher wirksamste synthetische Serotoninantagonist ist das von E. SHAW<sup>1)</sup> dargestellte 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptamin (BAS) (I). Ähnliche Eigenschaften lassen sich bei verschiedenen BAS-Analogen erwarten.

Aus diesem Grunde wurde zunächst eine Reihe substituierter 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-amide dargestellt. Als Ausgangssubstanz diente die 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3) (IV).

Wie bereits mitgeteilt<sup>2)</sup>, stellt man deren Vorprodukt, den Ester II, nach NENITZESCU<sup>3,4)</sup> aus Chinon und  $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-äthylester dar, wobei man das



- II: R =  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , R' = H  
 III: R =  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , R' =  $\text{CH}_3$   
 IV: R =  $\text{CO}_2\text{H}$ , R' =  $\text{CH}_3$   
 V: R = H, R' =  $\text{CH}_3$   
 VI: R =  $\text{COCl}$ , R' =  $\text{CH}_3$

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **77**, 4319 [1955].

<sup>2)</sup> G. DOMSCHKE und H. FÜRST, Chem. Ber. **92**, 3244 [1959].

<sup>3)</sup> C. D. NENITZESCU, Bul. Soc. Chim. România **11**, 37 [1929].

<sup>4)</sup> A. N. GRINIEW, N. K. KULBOWSKAJA und A. P. TEREŤEW, J. allg. Chem. (russ.) **25**, 1355 [1955]; C. **1957**, 11004.

entstehende Reaktionswasser azeotrop abdestilliert. Der Ester II läßt sich in nahezu quantitativer Ausbeute mit Dimethylsulfat veräthern (III).

III zersetzt sich teilweise beim Verseifen. Während in saurem Medium unter Decarboxylierung direkt das in 3-Stellung unsubstituierte Indol (V) entsteht<sup>5)</sup>, bildet sich in Gegenwart von verdünnten Alkalien das Natriumsalz der Carbonsäure nur mit mäßigen Ausbeuten bei Reaktionszeiten von 24 Std. und mehr. Bei Verwendung von 80–90-proz. Natronlauge kann man jedoch die Zersetzung durch Decarboxylieren weitgehend unterbinden, man erhält schon nach 10 Min. Reaktionszeit das Natriumsalz der Carbonsäure IV in über 90-proz. Ausbeute.

Durch Umsetzen mit wäßrigen Mineralsäuren gewinnt man hieraus die freie Carbonsäure. Sie hält hartnäckig Wasser gebunden. Obwohl der Zersetzungspunkt über 200° liegt, ist es jedoch nicht ratsam, das Wasser durch Trocknen bei Temperaturen um 100° zu entfernen. Sogar bei 60° i. Vak. findet bereits eine geringe Zersetzung statt. Durch Aufschlännen mit Benzol oder Chloroform wird das Wasser verdrängt, und beim anschließenden Umkristallisieren wird die Säure rein erhalten.

Während die freie Carbonsäure bei der Decarboxylierung nach den üblichen Methoden (in hoch siedenden Lösungsmitteln, Basen, unter Verwendung von Katalysatoren oder durch direktes Erhitzen über den Schmelzpunkt usw.) nur mäßige Ausbeuten an 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol (V) liefert, läßt sich das Natriumsalz durch Erhitzen in Eisessig direkt in ausgezeichneter Ausbeute in V überführen. Über weitere Derivate von V wird in Kürze berichtet werden.

Infolge ihrer Empfindlichkeit läßt sich die Carbonsäure mit den üblichen Methoden nicht ohne weiteres in das Carbonsäurechlorid (VI) überführen. Man stellt dieses durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid in Pyridin-Lösung her oder auch durch Umacylierung mittels Oxalylchlorids in ätherischer Suspension. Während im ersteren Falle das Carbonsäurechlorid nicht isoliert werden kann, fällt es nach der zweiten Methode in unreiner Form an.

Bei der anschließenden Überführung in die zugehörigen Carbonsäureamide ergab sich, daß die nach der ersten Methode hergestellte Carbonsäurechlorid-Lösung vorwiegend zur Darstellung von Amidinen aus primären Aminen geeignet ist. Zur Gewinnung der Amide aus sekundären Aminen eignet sich besser das isolierte Carbonsäurechlorid. Dieses wird mit oder ohne Lösungsmittel mit einem Überschuß des gewünschten Amins umgesetzt. Die auf diese Weise dargestellten Carbonsäureamide zeigt Tab. I.

Das Carbonsäurehydrazid (XVIII) wurde ebenfalls über das isolierte Carbonsäurechlorid (VI) erhalten. Die normale Darstellung direkt aus dem Ester III mit 100-proz. Hydrazinhydrat mit oder ohne Lösungsmittel gelang nicht.

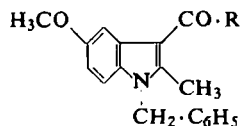
Durch Umsetzung des Carbonsäurechlorids VI mit Aminoalkoholen lassen sich ferner gut kristallisierende basische Ester, z. B. XIX oder XX, gewinnen.



Die in Tab. 1 aufgeführten Amide (VII–XVII) wurden schließlich mittels  $\text{LiAlH}_4$  zu den entsprechenden Aminen reduziert. Da die Amide zum größten Teil in Äther schwer löslich waren, mußte die Reduktion in Suspension durchgeführt werden. Die meisten Verbindungen waren so schwer löslich, daß auch die übliche Verwendung

<sup>5)</sup> A. N. GRINW, W. N. ERMARKOWA und A. P. TERENTEW, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 121, 862 [1958].

eines Soxhlet-Extraktors als Reaktionsapparat nicht zum Ziele führte. Es erwies sich als zweckmäßig, Diäthyläther/Tetrahydrofuran als Reduktionslösung zu verwenden. Dadurch wurden die Reduktionszeiten beträchtlich herabgesetzt. Im allgemeinen wurde reiner Äther mit  $\text{LiAlH}_4$  vorgelegt und das in Tetrahydrofuran gelöste oder

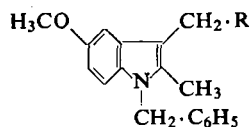
Tab. 1.  
1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-  
indol-carbonsäure-(3)-amide





	— R	Sdp./Torr <sup>*)</sup>	Schmp.	Ausb. %
VII	—NH <sub>2</sub>	—	233—234°	75
VIII	—NH·CH <sub>3</sub>	—	206—207°	81
IX	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	200°/0.5	45°	78
X	—NH·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	170°	75
XI	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	190—200°/0.05	76°	71
XII	—NH·CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	193°	86
XIII	—N(CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	270—280°/0.1	143°	65
XIV	—NH·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	173°	73
XV	—N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	184°	58
XVI	—N 	230—240°/0.5	42°	80
XVII	—N 	—	124—125°	85
XVIII	—NH—NH <sub>2</sub>	—	188°	55
XIX	—OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	190—200°/0.1	102—103°	82
XX	—OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	220°/0.1	42—44°	76

<sup>\*)</sup> Sdp. wurde nur bestimmt, wenn zur Reinigung notwendig.

Tab. 2.  
1-Benzyl-2-methyl-3-aminomethyl-5-methoxy-indol  
und N-Substitutionsprodukte



	— R	isoliert als	Schmp.	Ausb. %
XXI	—NH <sub>2</sub>	Hydrochlorid	206—207°	76—79
XXII	—NH·CH <sub>3</sub>	Hydrochlorid	185°	76
XXIII	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	frei	83°	94
XXIV	—NH·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Hydrochlorid	179°	78
XXV	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Hydrochlorid	165°	83
XXVI	—NH·CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Hydrochlorid	169—170°	79
XXVII	—N(CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Hydrochlorid	223°	70
XXVIII	—NH·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	frei	122°	51
XXIX	—N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	—	—
XXX	—N 	Hydrochlorid	168°	78
XXXI	—N 	Pikrat	136°	78

suspendierte Amid unter Rühren tropfenweise zugegeben. In manchen Fällen machte die Isolierung der Amine gewisse Schwierigkeiten.

Das Diphenylamid XV ließ sich erwartungsgemäß durch Reduktion nicht in das zugehörige Amin überführen<sup>6)</sup>.

Die Tab. 2 enthält eine Zusammenstellung der dargestellten Amine. Die aufgeführten Hydrochloride sind beständig (einige andere zersetzen sich), sie wurden meist aus dem nach dem Zersetzen der Reaktionslösung erhaltenen rohen Amin durch Aufnehmen in absol. Alkohol und Ausfällen mit alkoholischer Salzsäure dargestellt. In einigen Fällen wurde auch das freie Amin oder das Pikrat isoliert.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die Analysen wurden in der analyt. Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Technischen Hochschule Dresden unter Leitung von Frau Dr. CH. MEYER und zum Teil im Mikrochem. Laboratorium der Techn. Hochschule Dresden unter Leitung von Herrn Dr. G. GUTBIER ausgeführt.

*1-Benzyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-methoxy-indol (III)*: 31 g (0.1 Mol) *1-Benzyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxy-indol (II)* werden unter Einleiten von reinem Stickstoff und kräftigem Rühren mit 50 ccm Äthanol aufgeschlämmt und auf dem Wasserbade erhitzt. Anschließend setzt man nach und nach 125 ccm 2 *n* NaOH zu. Wenn alles in Lösung gegangen ist, unterbricht man die weitere Wärmezufuhr und gibt unter gutem Rühren 25 g (0.2 Mol) *Dimethylsulfat* in kleinen Portionen zu. Anschließend erhitzt man noch 1/2 Stde. weiter und versetzt dann mit 50 ccm 2 *n* NaOH. Nach nochmaligem 1/2 stdg. Erhitzen läßt man unter Rühren erkalten. Die ausgeschiedene Substanz wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit neutral reagiert. Man trocknet auf Ton. Ausb. 29–31 g (90–96% d. Th.). Schmp. des Rohproduktes ca. 95°. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 102–103°.

$C_{20}H_{21}NO_3$  (323.4) Ber. C 74.28 H 6.55 N 4.33 Gef. C 74.47 H 6.26 N 4.66

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3) (IV)*

*Natriumsalz*: 20 g (~ 0.06 Mol) *III* werden als Rohprodukt in einem schmalen, hohen Becherglase mit 40 g Ätznatron und 10 ccm Wasser innig vermischt. Hierauf erwärmt man vorsichtig unter dauerndem Umrühren auf dem Drahtnetz, bis die entstehende Schmelze unter Aufschäumen hell und breiig wird und der Ester verseift ist. Man läßt unter Umrühren soweit abkühlen, daß man 50 ccm Wasser einrühren kann. Die entstandene feste Substanz wird nach vollständigem Abkühlen von der stark alkalischen Lösung abgesaugt. Nach mehrmaligem Umlösen aus viel heißem Wasser erhält man das Natriumsalz in farblosen Nadeln mit 4 Moll. Wasser. Durch mehrstündiges Trocknen bei 110° entsteht das kristallwasserfreie Salz. Ausb. 16–18 g (81–92% d. Th.).

*Freie Säure*: In 140 ccm 35-proz. Schwefelsäure werden bei 0 bis +5° 39 g (0.1 Mol) des feuchten, kristallwasserhaltigen Salzes eingebracht. Nach 1 Stde. saugt man ab und wäscht mit viel Wasser, bis die Waschflüssigkeit neutral reagiert. Anschließend wird mit Benzol aufgeschlämmt und erneut scharf abgesaugt. Die Substanz wird i. Vak. bei höchstens 60° über  $P_2O_5$  getrocknet. Ausb. an Rohprodukt quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol Zers.-P. 220°.

$C_{18}H_{17}NO_3$  (295.3) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74 Gef. C 73.10 H 6.06 N 4.78

<sup>6)</sup> F. WEYGAND, G. EBERHARDT, H. LINDEN, F. SCHÄFER und I. EIGEN, *Angew. Chem.* 65, 525 [1953].

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol (V)*: 39 g (0.1 Mol) des feuchten, kristallwasserhaltigen Natriumsalzes von IV werden mit 80–100 ccm Eisessig übergossen und auf dem Drahtnetz unter Rückfluß erhitzt. Unter lebhafter Gasentwicklung geht das Natriumsalz langsam in Lösung. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist und die CO<sub>2</sub>-Entwicklung aufgehört hat, erhitzt man noch wenige Minuten und läßt abkühlen. Man gießt in 200 ccm Eiswasser, saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit Wasser nach, bis die Waschflüssigkeit neutral reagiert. Das ausgefallene V ist meist schon recht rein, Ausb. 23 g (92% d. Th.). Es kann aus Äthanol umkristallisiert werden, Schmp. 116–117° (Nadeln).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO (251.3) Ber. C 81.24 H 6.82 N 5.57 Gef. C 81.33 H 7.03 N 5.53

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-chlorid (VI)*

a) *mittels Phosphorpentachlorids*: 2.95 g (0.01 Mol) IV (Rohprodukt) werden in der gerade notwendigen Menge (10–20 ccm) wasserfreiem Pyridin gelöst. Hierzu werden unter gutem Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung zwischen 0 und –5° 2.1 g (0.01 Mol) *Phosphorpentachlorid* auf einmal zugesetzt. Bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, das Phosphorpentachlorid, in wasserfreiem Pyridin gelöst, anteilweise zuzugeben. Nach beendeter Zugabe läßt man auf Raumtemperatur erwärmen. Diese Lösung ist direkt zur Darstellung der Carbonsäureamide verwendbar.

b) *mittels Oxalylchlorids*: 3 g (0.01 Mol) IV (Rohprodukt) werden in 15 ccm absol. Äther suspendiert. Unter geringer Außenkühlung gibt man dann 2.5 g (0.02 Mol) *Oxalylchlorid* auf einmal hinzu und spült mit etwas absol. Äther nach. Unter lebhafter Gasentwicklung beginnt die Reaktion. Es ist notwendig, daß das Oxalylchlorid etwas freies Chlor enthält; in ein frisch dargestelltes Präparat leitet man deshalb einige Blasen Chlor ein, ältere Produkte reagieren schon ohne Vorbehandlung. Man läßt die Reaktionsmischung etwa 8 Stdn. bei Raumtemperatur, unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit, und hierauf nochmals etwa die gleiche Zeit bei –10° stehen. Dann werden die gebildeten, meist rosettenförmig am Boden des Gefäßes sitzenden, grau bis violett gefärbten Kristallkuchen abgesaugt und mit kaltem, wasserfreiem, Äther gewaschen. Die äther. Lösung kann mit Erfolg für die gleiche Reaktion noch mehrmals eingesetzt werden; sie enthält noch unverändertes Oxalylchlorid, so daß man bei den Folgeansätzen die einzusetzende Menge an Oxalylchlorid reduzieren kann. Das Säurechlorid soll sofort weiterverarbeitet werden. Ausb. 2.8–3 g (88–94% d. Th.). Verfärbt sich bei 110°, Schmp. 184° (Zers.) (noch unrein!).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (313.8) Ber. Cl 11.30 Gef. Cl 11.00

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-amide (Tab. I)*

*Allgemeine Arbeitsvorschrift*

a) *Darstellung über das nicht isolierte Carbonsäurechlorid VI*: Die im vorangegangenen Beispiel unter a) beschriebene Pyridinlösung von VI wird in einer Eis/Kochsalz-Mischung auf 0 bis –5° gekühlt. Hierzu gibt man unter gutem Rühren 0.01–0.02 Mol des jeweiligen Amins, wenn nötig, ebenfalls in Pyridinlösung. Dann nimmt man aus dem Eisbad, läßt auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt im allgemeinen noch kurz zum Sieden. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser und versetzt danach mit konz. Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion. Ein sich bildender Niederschlag wird scharf abgesaugt und mit reichlich Wasser ausgewaschen. Der noch feuchte Niederschlag wird mit 2 *n* NaOH kurze Zeit verrieben, wiederum abgesaugt und mit kaltem Wasser neutral gewaschen. Hierauf wird ein- bis zweimal mit kochendem Wasser aufgeschlämmt und möglichst rasch scharf abgesaugt. Das so erhaltene Produkt ist frei von Carbonsäure bzw. Natriumsalz und kann durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

b) *Darstellung über das isolierte Carbonsäurechlorid VI*: 3.1 g (0.01 Mol) des nach der Oxalylchloridmethode isolierten und mit absol. Äther gut ausgewaschenen Carbonsäure-

chlorids VI werden ohne Erwärmen in wenig wasserfreiem Dioxan gelöst. Es entsteht meist eine tiefviolette Lösung, der man 0.02—0.04 Mol des jeweiligen Amins zusetzt. Anschließend erhitzt man noch  $\frac{1}{2}$  bis 2 Stdn. auf dem Wasserbade. Die Farbe der Lösung hellt sich merklich auf und ist am Ende des Versuches leicht gelblich bis fahl bräunlich. Man läßt abkühlen, verdünnt mit Wasser und saugt ab. Ist das entstandene Amid nicht fest oder läßt es sich nur schwer zur Kristallisation bringen, so nimmt man in Äther auf. Bei geringer Ätherlöslichkeit dekantiert man vom schmierigen Rückstand und nimmt in Tetrahydrofuran auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kann man das gewünschte Amid durch Kristallisation oder Destillation isolieren bzw. reinigen.

In einigen Fällen hat es sich bewährt, gänzlich ohne Lösungsmittel zu arbeiten. Hierbei wird das Carbonsäurechlorid mit einem großen Überschuß an Amin versetzt. Man überläßt die Mischung dann am besten einige Stunden sich selbst und erhitzt anschließend noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird ebenfalls mit Wasser verdünnt oder in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Man kann auch das überschüssige Amin i. Vak. abdestillieren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben.

Bei den im folgenden beschriebenen Darstellungen von Carbonsäureamiden wird nach a) die Pyridinlösung von VI verwendet, die aus 2.95 g (0.01 Mol) IV hergestellt wurde, oder nach b) 3.1 g (0.01 Mol) VI als Festprodukt eingesetzt.

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-amid (VII)*: Nach a) wird mit einem kräftigen Überschuß an konz. wäßriger Ammoniak-Lösung gearbeitet. Ausb. 2.2 g (75% d. Th.). Schmp. 233—234° (Äthanol).

$C_{18}H_{18}N_2O_2$  (294.3) Ber. C 73.44 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.49 H 5.99 N 9.48

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-methylanid (VIII)*: Nach a) wird das gasförmige Methylamin im Überschuß eingeleitet. Die Pyridinlösung wird zuvor auf das Doppelte verdünnt. Ausb. 2.5 g (81% d. Th.). Schmp. 206—207° (Äthanol).

$C_{19}H_{20}N_2O_2$  (308.3) Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08 Gef. C 74.52 H 6.57 N 9.03

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-dimethylanid (IX)*: Man kann, wie unter a) oder b) beschrieben, arbeiten. Das gasförmige Dimethylamin wird im Überschuß eingeleitet, zunächst unter Kühlung, dann bei Raumtemperatur. Man extrahiert nach dem Aufarbeiten mit Äther und destilliert schließlich i. Vak.; Ausb. 2.5 g (78% d. Th.). Sdp.<sub>0.5</sub> 200°, Schmp. 45°.

$C_{20}H_{22}N_2O_2$  (322.4) Ber. C 74.50 H 6.88 N 8.69 Gef. C 74.32 H 6.82 N 8.70

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-äthylanid (X)*: Nach a) werden 1.3 g Monoäthylamin eingesetzt. Ausb. 2.4 g (75% d. Th.). Schmp. 170° (Äthanol).

$C_{20}H_{22}N_2O_2$  (322.4) Ber. C 74.50 H 6.88 N 8.69 Gef. C 74.74 H 6.90 N 8.96

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-diäthylanid (XI)*: Nach b) wird mit einem Überschuß von Diäthylamin ohne Lösungsmittel gearbeitet. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Amins schlämmt man mit Wasser auf und äthert aus. Der Ätherauszug wird mit Ätzkali getrocknet, nach dem Abdampfen des Äthers destilliert man i. Vak.; Ausb. 2.5 g (71% d. Th.). Sdp.<sub>0.05</sub> 190—200°, Schmp. 76°.

$C_{22}H_{26}N_2O_2$  (350.4) Ber. C 75.40 H 7.48 N 8.00 Gef. C 74.96 H 7.62 N 8.24

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-benzylanid (XII)*: Nach a) werden 2.1 g Benzylamin eingesetzt. Ausb. 3.3 g (86% d. Th.), Schmp. 193° (Äthanol).

$C_{25}H_{24}N_2O_2$  (384.5) Ber. C 78.10 H 6.29 N 7.29 Gef. C 78.17 H 6.29 N 7.22

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-dibenzylamid (XIII)*: Man arbeitet nach b) nur in wenig Dioxan, suspendiert jedoch das Carbonsäurechlorid. Man versetzt mit 3.9 g *Dibenzylamin*, läßt über Nacht stehen und erwärmt dann 10 Min. auf dem Wasserbade. Danach saugt man noch heiß ab und wiederholt dieses dreimal mit je 6 ccm Dioxan. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 0.1 Torr destilliert. Man kann das Amid auch durch vorsichtiges Erhitzen des Carbonsäurechlorids mit einem großen Überschuß an *Dibenzylamin* gewinnen. Das dabei entstehende *Dibenzylamin-hydrochlorid* ist in der Reaktionsmischung unlöslich und kann in der Kälte abgesaugt werden. Die Lösung wird dann bei 0.1 Torr destilliert. Der Vorlauf besteht aus reinem *Dibenzylamin*. Das Destillat, das im Kühler erstarrt, wird in der gerade notwendigen Menge *Essigester* in der Hitze gelöst, dazu werden noch heiß 12 ccm *Petroläther* zugesetzt. Nach kurzem Umschwenken überläßt man die Lösung sich selbst. Das Amid beginnt bald, sich in schönen Nadeln abzuscheiden. Nach beendeter Kristallisation saugt man ab und gewinnt aus der Mutterlauge durch weiteren Zusatz von *Petroläther* noch eine geringe zweite Kristallfraktion. Ausb. 3.1 g (65 % d. Th.). Sdp.<sub>0.1</sub> 270–280°, Schmp. 143°.

$C_{32}H_{30}N_2O_2$  (474.6) Ber. C 80.98 H 6.37 N 5.90 Gef. C 81.23 H 6.26 N 5.91

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-anilid (XIV)*: 1.9 g *Anilin* werden nach a) oder b) umgesetzt. Ausb. 2.7 g (73 % d. Th.). Schmp. 173° (Benzol).

$C_{24}H_{22}N_2O_2$  (370.4) Ber. C 77.81 H 5.99 N 7.56 Gef. C 77.35 H 6.05 N 7.51

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-diphenylamid (XV)*: 3.1 g des isolierten *Carbonsäurechlorids VI* werden ohne Lösungsmittel mit einem Überschuß an gerade geschmolzenem *Diphenylamin* versetzt. Anschließend erwärmt man  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade bei 80° und dann nochmals  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem siedenden Wasserbade. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Äther aufgenommen, leicht erwärmt und nach dem Abkühlen abgesaugt. Der Niederschlag wird noch zweimal in der gleichen Weise behandelt. Hierauf wird das feste Produkt mit 5 ccm 2 n NaOH aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und dann wiederum einige Male mit wenig Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte enthalten das gesamte überschüssige *Diphenylamin*. Das feste Produkt wird getrocknet und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Dabei wird gleichzeitig evtl. noch vorhandenes Natriumsalz der Carbonsäure mit abgetrennt. Ausb. 2.6 g (58 % d. Th.), Schmp. 184°.

$C_{30}H_{26}N_2O_2$  (446.6) Ber. C 80.69 H 5.87 N 6.27 Gef. C 80.69 H 5.80 N 6.27

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-piperidid (XVI)*: Nach a) oder b) werden 1.7 g *Piperidin* eingesetzt. Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen, man trocknet mit Ätzkali und destilliert nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak.; Ausb. 2.9 g (80 % d. Th.). Sdp.<sub>0.5</sub> 230–240°, Schmp. 42°.

$C_{23}H_{26}N_2O_2$  (362.5) Ber. C 76.21 H 7.23 N 7.73 Gef. C 76.40 H 7.44 N 7.56

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-morpholid (XVII)*: Darstellung erfolgt wie bei XVI. Man arbeitet mit 1.7 g *Morpholin*. Ausb. 3.1 g (85 % d. Th.). Schmp. 124–125° (Methanol).

$C_{22}H_{24}N_2O_3$  (364.4) Ber. C 72.50 H 6.64 N 7.69 Gef. C 72.24 H 6.32 N 7.74

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-hydrazid (XVIII)*: Nach b) werden 1 g *Hydrazinhydrat* eingesetzt. Man löst das isolierte rohe Hydrazid in 80–100 ccm Alkohol, filtriert vom ungelösten Anteil ab und dampft i. Vak. auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in wenig heißem Xylol, in der Kälte kristallisiert das Hydrazid aus. Ausb. 1.7 g (55 % d. Th.). Schmp. 188°.

$C_{18}H_{19}N_3O_2$  (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 N 13.58 Gef. C 70.25 H 5.85 N 13.38

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-[β-dimethylamino-äthylester]* (XIX): Nach b) werden 1.8 g *Dimethylaminoäthanol* eingesetzt. Nachdem man das Dioxan i. Vak. abgezogen hat, nimmt man den Rückstand in Wasser auf, versetzt mit 5 ccm 2 *n* NaOH, saugt ab, wäscht mit Wasser gut nach und trocknet auf Ton. Hierauf destilliert man i. Vak. Ausb. 3 g (82% d. Th.). Sdp.<sub>0.1</sub> 190–200°, Schmp. 102–103°.

Bei der Weiterverarbeitung zum *Hydrochlorid* löst man das Destillat in absol. Alkohol und versetzt mit der gerade notwendigen Menge alkohol. Salzsäure. Man fällt mit Äther aus und kristallisiert aus einem Gemisch absol. Äthanol/Äther um. Ausb. 3.2 g (96% d. Th.). Schmp. 186–188°.

$C_{22}H_{26}N_2O_3$  (366.4) Ber. C 72.10 H 7.15 N 7.65 Gef. C 72.29 H 7.23 N 7.81

$C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$  (402.9) Ber. C 65.58 H 6.76 N 6.95 Cl 8.80

Gef. C 65.24 H 6.76 N 6.97 Cl 9.53

*1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-[β-diäthylamino-äthylester]* (XX): 2.4 g *Diäthylaminoäthanol* werden wie bei XIX umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Äther aufgenommen und nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird i. Vak. rektifiziert. Ausb. 3 g (76% d. Th.). Sdp.<sub>0.1</sub> 220°, Schmp. 42–44°.

$C_{24}H_{30}N_2O_3$  (394.5) Ber. C 73.06 H 7.67 N 7.10 Gef. C 73.32 H 7.65 N 7.19

*1-Benzyl-2-methyl-3-aminomethyl-5-methoxy-indol und N-Substitutionsprodukte* (Tab. 2)

*Allgemeine Arbeitsvorschrift:* 0.8–1.1 g (0.02–0.03 Mol)  $LiAlH_4$  werden in 150–200 ccm absol., mit  $LiAlH_4$  vorgetrocknetem Äther suspendiert. 0.01 Mol des zu reduzierenden Carbonsäureamids werden in einigen ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst oder aufgeschlämmt. Falls das Carbonsäureamid in Äther löslich ist, arbeitet man besser in diesem Lösungsmittel als in Tetrahydrofuran. Suspensionen der Carbonsäureamide werden der Reaktionsmischung unter Rühren schnell zugesetzt, Lösungen läßt man langsam zutropfen, dann erhitzt man im Wasserbade bei 40–50°. Die Reduktion ist bei Suspensionen im allgemeinen nach 18–24 Stdn. beendet, bei in Äther löslichen Amiden in 1–2 Stdn. Nach Abkühlen kann die Reaktionslösung auf verschiedene Weise aufgearbeitet werden:

a) Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0° ab und setzt langsam eine 20-proz. wäbr. Kaliumnatriumtartrat-Lösung bis zur Schichtentrennung zu. Die äther. Schicht wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, die weitere Aufarbeitung ist unterschiedlich.

b) Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0° und setzt unter Rühren der Lösung so viel Wasser zu, wie gerade zur Zersetzung des  $LiAlH_4$  notwendig ist. Der Endpunkt der Umsetzung läßt sich erkennen, wenn man das Rühren unterbricht. Der Niederschlag setzt sich zu Boden, in der klaren Ätherschicht erkennt man gut, ob bei Zusatz eines weiteren Wassertropfens noch Umsetzung eintritt oder nicht. Ein Wasserüberschuß ist zu vermeiden. Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag mehrmals mit Äther ausgekocht und scharf abgesaugt. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Magnesiumsulfat oder Ätznatron getrocknet und der Äther aus dem Wasserbade abdestilliert. Der Rückstand stellt bereits das unreine Amin dar. Die weitere Verarbeitung ist verschieden.

*1-Benzyl-2-methyl-3-aminomethyl-5-methoxy-indol* (XXI): 2.9 g VII werden reduziert. Die äther. Aminlösung wird mit 100 ccm 0.1 *n* HCl kräftig durchgeschüttelt, das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt und aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Man kann es auch mit Chlorwasserstoff direkt aus der äther. Lösung ausfällen. Ausb. 2.5 g (79% d. Th.). Schmp. 206–207°.

$C_{18}H_{20}N_2O \cdot HCl$  (316.8) Ber. C 68.23 H 6.68 N 8.84 Cl 11.19

Gef. C 68.11 H 7.17 N 8.67 Cl 11.03

*1-Benzyl-2-methyl-3-[methylamino-methyl]-5-methoxy-indol* (XXII): 3.1 g VIII werden reduziert. Das rohe Amin wird in absol. Äthanol aufgenommen und mit der berechneten Menge



alkohol. Salzsäure versetzt. Man vervollständigt die Fällung durch Zusatz von absol. Äther und kristallisiert anschließend nochmals aus Alkohol/Äther um. Ausb. 2.5 g (76% d. Th.). Schmp. 185°.

$C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl$  (330.9) Ber. C 68.97 H 7.01 N 8.47 Cl 10.72  
Gef. C 68.70 H 7.11 N 8.34 Cl 10.88

*1-Benzyl-2-methyl-3-[dimethylamino-methyl]-5-methoxy-indol (XXIII)*: 3.2 g IX werden reduziert. Das rohe Amin wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (94% d. Th.). Schmp. 83°.

$C_{20}H_{24}N_2O$  (308.4) Ber. C 77.88 H 7.84 N 9.08 Gef. 77.75 H 7.81 N 9.07

*1-Benzyl-2-methyl-3-[äthylamino-methyl]-5-methoxy-indol (XXIV)*: 3.2 g X werden reduziert. Man nimmt mit absol. Alkohol auf und füllt mit der ber. Menge alkohol. Salzsäure. Ausb. 2.7 g (78% d. Th.). Schmp. 179°.

$C_{20}H_{24}N_2O \cdot HCl$  (344.9) Ber. C 69.65 H 7.31 N 8.12 Cl 10.28  
Gef. C 69.83 H 7.50 N 7.96 Cl 10.16

*1-Benzyl-2-methyl-3-[diäthylamino-methyl]-5-methoxy-indol (XXV)*: 3.5 g XI werden reduziert. Man arbeitet wie bei XXIV. Ausb. 3.1 g (83% d. Th.). Schmp. 165°.

$C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$  (372.9) Ber. C 70.85 H 7.84 N 7.51 Cl 9.51  
Gef. C 70.65 H 8.11 N 7.30 Cl 9.75

*1-Benzyl-2-methyl-3-[benzylamino-methyl]-5-methoxy-indol (XXVI)*: 3.8 g XII werden reduziert. Man fällt aus der äther. Lösung mit Chlorwasserstoff das Hydrochlorid aus und kristallisiert aus Alkohol/Äther um. Ausb. 3.2 g (79% d. Th.). Schmp. 169–170°.

$C_{25}H_{26}N_2O \cdot HCl$  (406.9) Ber. C 73.78 H 6.69 N 6.89 Cl 8.71  
Gef. C 74.15 H 6.76 N 6.66 Cl 8.80

*1-Benzyl-2-methyl-3-[dibenzylamino-methyl]-5-methoxy-indol (XXVII)*: 4.7 g XIII werden reduziert. Das rohe Amin wird in absol. Alkohol gelöst und das Hydrochlorid mit alkohol. Salzsäure ausgefällt. Man reinigt durch Lösen in kaltem Chloroform und Ausfällen mit Äther. Ausb. 3.5 g (70% d. Th.). Schmp. 223°. Beim Erhitzen des Hydrochlorids in Dimethylformamid tritt Zersetzung unter Bildung von Dibenzylamin-hydrochlorid ein.

$C_{32}H_{32}N_2O \cdot HCl$  (497.1) Ber. C 77.32 H 6.69 N 5.64 Cl 7.13  
Gef. C 77.37 H 6.68 N 5.72 Cl 7.34

*1-Benzyl-2-methyl-3-anilinomethyl-5-methoxy-indol (XXVIII)*: 3.7 g XIV werden reduziert. Die nach b) aufgearbeitete Reaktionsmischung, die noch etwas Tetrahydrofuran enthält, wird mit Ätznatron vorgetrocknet, dann dekantiert man und preßt in die Lösung unter Stickstoff Natriumdraht ein. Nach Stehenlassen über Nacht filtriert man und destilliert den Äther ab. Das zurückbleibende, meist etwas schmierige Produkt wird in wenig absol. Alkohol aufgenommen. Es kristallisiert eine schwach-gelbliche Substanz aus. Schmp. des Rohproduktes 120–121°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man das reine freie Amin. Ausb. 1.9 g (51% d. Th.). Schmp. 122°.

$C_{24}H_{24}N_2O$  (356.5) Ber. C 80.86 H 6.79 N 7.86 Gef. C 80.94 H 6.78 N 7.81

*Reduktion von 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol-carbonsäure-(3)-diphenylamid mittels  $LiAlH_4$* : 4.5 g XV werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift reduziert. Nach dem Zersetzen und Abdampfen erhält man ein uneinheitliches Produkt, aus dem das gewünschte Amin nicht zu isolieren ist. Aus dem Reaktionsprodukt kann Diphenylamin isoliert werden.

*1-Benzyl-2-methyl-3-piperidinomethyl-5-methoxy-indol (XXX)*: 3.6 g XVI werden ohne Zusatz von Tetrahydrofuran reduziert, man isoliert anschließend das rohe Amin, nimmt in

absol. Alkohol auf und fällt das Hydrochlorid mit alkohol. Salzsäure. Man kann aus Alkohol/Äther oder aus Alkohol/Hexan umlösen. Ausb. 3 g (78% d. Th.). Schmp. 168°.

$C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$  (384.9) Ber. C 71.75 H 7.60 N 7.28 Cl 9.21

Gef. C 71.45 H 7.60 N 7.59 Cl 9.73

*1-Benzyl-2-methyl-3-morpholinomethyl-5-methoxy-indol* (XXXI): 3.6 g XVII werden wie bei XXX reduziert. Man nimmt das rohe Amin in einigen ccm absol. Äthanol auf und versetzt mit etwas mehr als der theoretischen Menge einer alkohol. Pikrinsäurelösung. Das sich ausscheidende Pikrat wird abgesaugt und mit Alkohol gut ausgewaschen. Zum Umkristallisieren löst man in wenig Benzol, filtriert und gibt in eine Abdampfschale. Im gleichen Maße, wie das Benzol verdunstet, setzt man der Lösung absol. Alkohol zu. Man erhält das *Pikrat* als ein gelbliches Pulver. Ausb. 4.5 g (78% d. Th.). Schmp. 136°.

$C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (579.6) Ber. C 58.02 H 5.04 N 12.09

Gef. C 58.42 H 5.63 N 12.43

ROLF HUISGEN, JÜRGEN SAUER, HANS JÜRGEN STURM<sup>1)</sup> und  
JOHN H. MARKGRAF

Ringöffnungen der Azole, II<sup>2)</sup>

## Die Bildung von 1.3.4-Oxdiazolen bei der Acylierung 5-substituierter Tetrazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 7. Mai 1960)

Die Einwirkung von Carbonsäure-chloriden oder -anhydriden auf 5-substituierte Tetrazole führt zu Derivaten des 1.3.4-Oxdiazols in vorzüglicher Ausbeute. Die als Zwischenstufen nachweisbaren *N*-Acyl-tetrazole erleiden im Einklang mit theoretischen Überlegungen schon bei 60–130°, je nach der Natur der Substituenten, eine Ringsprengung. Die Abgabe von Stickstoff führt zu *N*-Acyl-nitrilimininen als hypothet. Zwischenstufen, die sich durch Schließung des Oxdiazol-Ringes stabilisieren. In über 50 Beispielen wird der Anwendungsbereich dieser Synthese 2.5-disubstituierter 1.3.4-Oxdiazole abgesteckt.

Die erst kürzlich erschlossene Verbindungsklasse der *Aryl-pentazole*<sup>3)</sup> ist notorisch thermolabil. Obwohl die Zerfallsenthalpie eine hohe aromatische Mesomerie des nur aus Stickstoffatomen bestehenden Ringes nahelegt<sup>4)</sup>, vollzieht sich der Übergang des Phenyl-pentazols in Phenylazid und molekularen Stickstoff schon bei 0° in Methanol mit einer Halbwertszeit von nur 13 Minuten<sup>3)</sup>. Die theoretische Diskussion brachte die Fragwürdigkeit des vielfach

1) Diplomarb. H. J. STURM, Univ. München 1958; Dissertat. Univ. München 1960.

2) I. Mitteil.: R. HUISGEN, Angew. Chem. **72**, 359 [1960].

3) R. HUISGEN und I. UGI, Angew. Chem. **68**, 705 [1956]; Chem. Ber. **90**, 2915 [1957].

4) I. UGI, H. PERLINGER und L. BEHRINGER, Chem. Ber. **91**, 2324 [1958].