

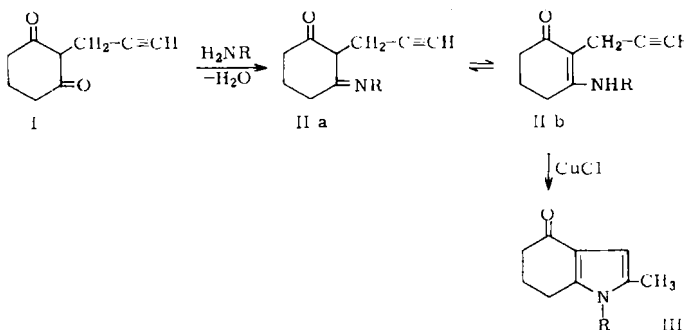
KARL ERNST SCHULTE, JOHANNES REISCH und HERMANN LANG

Notiz über die Darstellung von 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Derivaten aus 2-Propargyl-cyclohexandion-(1.3)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 7. November 1962)

Kürzlich berichteten H. STETTER und R. LAUTERBACH¹⁾ über die Synthese von 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Derivaten durch Umsetzung von 2-Acetyl-cyclohexandion-(1.3) mit Ammoniak bzw. primären Aminen. Dies veranlaßt uns über eigene — unter arzneimittel-synthetischer Perspektive begonnene — Untersuchungen, die zu den gleichen Verbindungen führten, schon jetzt zu berichten. Wie früher gezeigt²⁾, läßt sich aus Cyclohexandion-(1.3) und Propargylbromid in guter Ausbeute das 2-Propargyl-cyclohexandion-(1.3) (I) gewinnen, das durch Erhitzen mit geringen Mengen von Zinkcarbonat in das 2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-benzofuran übergeführt werden kann. Durch Kondensation von I mit Ammoniak oder primären Aminen entstehen die entsprechenden Imine (IIa) bzw. die ihnen tautomereren Enamine (IIb), aus denen sich unter dem Einfluß von Kupfer(I)-chlorid³⁾ 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Derivate bilden.



Beide Teilreaktionen lassen sich dann in einem „Eintopfverfahren“ durchführen, wenn der Katalysator nach beendeter Kondensation desamins mit der Carbonylverbindung dem Reak-

2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Derivate (III)

III	R	Ausb. (% d. Th.)	Schmp.
a	H-	21.5	210—211° (208° ¹⁾)
b	Stearyl-	52.5	46°
c	Benzyl-	83.7	131°
d	Phenyl-	56.3	153° (150—152° ¹⁾)
e	<i>p</i> -Chlor-phenyl-	27.0	166—167°
f	<i>p</i> -Äthoxy-phenyl-	60.0	146°
g	α -Pyridyl-	52.0	128°
h	β -Naphthyl-	47.3	165—166°

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **655**, 20 [1962].

²⁾ K. E. SCHULTE, J. REISCH und A. MOCK, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **295**, 645 [1962].

³⁾ J. REISCH und K. E. SCHULTE, Angew. Chem. **73**, 241 [1961].

tionsgemisch zugesetzt wird; in einer exotherm verlaufenden Reaktion entstehen die 2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Derivate. Einige auf diesem Wege hergestellte Verbindungen bietet die Tab. 1. Von den aufgeführten Substanzen besitzt z. B. III g eine Reserpin-ähnliche Wirkung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt und nicht korrigiert.

„Eintopfverfahren“ zur Darstellung von 2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol-Deriv.: Äquimolare Mengen von I (ca. 0.01—0.03 Mol) und des *Amins* werden im Ölbad auf 125—130° erhitzt. Die Mischung wird solange bei dieser Temperatur belassen, bis die Wasserabspaltung beendet ist. Nun wird die Badtemperatur auf 170—180° erhöht und dem Gemisch 0.3—1 mMol *CuCl* zugesetzt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird noch ca. 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten.

2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (IIIa): 1.5 g (0.01 Mol) I werden in 30 ccm absol. Benzol gelöst und in diese zum Sieden erhitzte Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. im raschen Strom, analog der von F. ZYMALKOWSKI und H. RIMEK⁴⁾ für die Darstellung von 1-Amino-cyclohexen-(1)-on-(3) angegebenen Arbeitsweise, *Ammoniak* eingeleitet. Nach dem Abkühlen wird vom abgeschiedenen festen Rückstand abgesehen, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Ausb. 1.4 g (93% d. Th.) 1-Amino-2-propargyl-cyclohexen-(1)-on-(3) (IIb, R = H).

1.49 g (0.01 Mol) IIb (R = H) werden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 0.1 g (1 mMol) *CuCl* im Bombenrohr 5 Stdn. auf 170° erhitzt. Ausb. 0.32 g (21.5% d. Th.) IIIa. Schmp. 210—211° (Benzol) (Lit.¹⁾: 208°).

C₉H₁₁NO (149.2) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.47 H 7.49 N 9.24

1-Stearyl-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (IIIb): Aus 1.5 g (0.01 Mol) I und 2.5 g (0.01 Mol) *Stearylamin* entstehen 2.1 g (52.5% d. Th.) IIIb. Schmp. 46° (wäbr. Äthanol).

C₂₇H₄₇NO (401.7) Ber. C 80.73 H 11.80 N 3.49 Gef. C 79.39 H 11.55 N 3.76

1-Benzyl-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (IIIc): Aus 1.5 g (0.01 Mol) I und 1.07 g (0.01 Mol) *Benzylamin* werden 2.0 g (83.7% d. Th.) IIIc erhalten. Schmp. 131° (Ligroin oder wäbr. Äthanol).

C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.67 H 7.02 N 6.42

1-Phenyl-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (IIId): Aus 4.5 g (0.03 Mol) I und 2.8 g (0.03 Mol) *Anilin* entstehen 3.8 g (56.3% d. Th.) IIId. Schmp. 153° (wäbr. Äthanol) (Lit.¹⁾: 150—152°).

C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 6.22 Gef. C 79.52 H 6.78 N 5.89

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von III d Schmp. 266—267°.

1-[*p*-Chlor-phenyl]-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (IIIe): 0.75 g (5 mMol) I und 0.63 g (5 mMol) *p*-Chlor-anilin werden umgesetzt. Ausb. 0.35 g (27% d. Th.) IIIe. Schmp. 166—167° (wäbr. Äthanol).

C₁₅H₁₄ClNO (259.7) Ber. C 69.36 H 5.43 N 5.39 Cl 13.65
Gef. C 68.75 H 5.59 N 5.17 Cl 13.41

2,4-Dinitrophenylhydrazon von IIIe Schmp. 275°.

⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **294**, 759 [1961].

1-[p-Äthoxy-phenyl]-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (III f): 3.0 g (0.02 Mol) *I* und 2.7 g (0.02 Mol) *p-Phenetidin* ergeben 3.2 g (60% d. Th.) *III f*. Schmp. 146° (wäbr. Äthanol).

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.78 H 7.30 N 5.40

1-[α-Pyridyl]-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (III g): 7.5 g (0.05 Mol) *I* und 4.7 g (0.05 Mol) *α-Amino-pyridin* werden umgesetzt. Ausb. 5.9 g (52% d. Th.) *III g*. Schmp. 128° (wäbr. Äthanol.)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226.3) Ber. C 74.31 H 6.24 N 12.38 Gef. C 74.67 H 6.28 N 12.21

1-[β-Naphthyl]-2-methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (III h): 1.5 g (0.01 Mol) *I* und 1.43 g (0.01 Mol) *β-Naphthylamin* ergeben 1.3 g (47.3% d. Th.) *III h*. Schmp. 165–166° (wäbr. Äthanol).

$C_{19}H_{17}NO$ (275.4) Ber. C 82.88 H 6.22 N 5.09 Gef. C 82.71 H 6.26 N 5.20
