

Bernd Zeeh

Heterocyclen aus Isonitrilen, III¹⁾

Synthese von 3*H*-Indol-Derivaten aus aromatischen Isonitrilen und aliphatischen Ketonen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 12. Dezember 1967)

■
Aromatische Isonitrile lassen sich mit aliphatischen Ketonen in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat bei 0° zu substituierten 3*H*-Indol-carbonsäure-(2)-amiden (1–7) umsetzen. Der Anwendungsbereich dieser Reaktion wird untersucht und ein Mechanismus vorgeschlagen. Das massenspektrometrische Verhalten von 3*H*-Indol- sowie Indolin-carbonsäure-(2)-amiden wird diskutiert.

■
Isonitrile reagieren im allgemeinen nicht mit Carbonylverbindungen, falls keine weiteren Komponenten vorhanden sind. Eine Ausnahme bilden bisher nur Fluor-ketone, die mit aliphatischen Isonitrilen zu Iminodioxolanen umgesetzt werden können²⁾.

Wie kürzlich berichtet wurde, kann man jedoch die Carbonylgruppe durch Lewis-Säuren wie z. B. Bortrifluorid so stark aktivieren, daß Reaktion mit aliphatischen Isonitrilen eintritt^{3, 4, 5)}. Dabei werden β,γ -ungesättigte α -Ketocarbonsäureamide gebildet. Der Versuch, diese Reaktion auch auf aromatische Isonitrile auszudehnen, führte zur Auffindung einer neuen Synthese von 3*H*-Indolen (Indoleninen), da der aromatische Kern des Isonitrils durch Ringschluß in die Umsetzung mit einbezogen wird⁶⁾.

Man erhält auf diese Weise aus Phenylisonitril und Cyclohexanon bei Anwesenheit von BF₃-Ätherat in einer Dreikomponentenreaktion 3.3-Pentamethylen-3*H*-indol-carbonsäure-(2)-anilid (1) in ca. 40proz. Ausbeute. Da stets ein Teil des Isonitrils durch die Lewis-Säure polymerisiert wird, empfiehlt es sich, mit einem Überschuß an Keton die Polymerisation etwas zurückzudrängen. Die Struktur von 1 folgt aus seinem IR-, UV- (Tab. 1) und NMR-Spektrum⁶⁾ sowie aus seinem Massenspektrum (vgl. unten).

¹⁾ II. Mitteil.: B. Zeeh, Tetrahedron Letters [London] 1967, 3881.

²⁾ W. J. Middleton, D. C. England und C. G. Krespan, J. org. Chemistry 32, 948 (1967); N. P. Gambaryan, E. M. Rokhlin, Yu. V. Zeifman, C. A. Simonyan und I. L. Knunyants, Ber. Akad. Wiss. SSSR 166, 864 (1966), C. A. 64, 15861^a (1966).

³⁾ E. Müller und B. Zeeh, Tetrahedron Letters [London] 1965, 3951.

⁴⁾ E. Müller und B. Zeeh, Liebigs Ann. Chem. 696, 72 (1966).

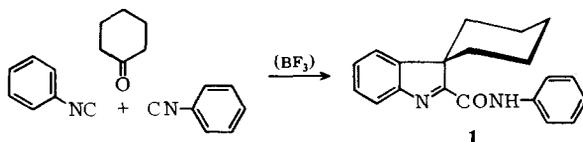
⁵⁾ B. Zeeh und E. Müller, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

⁶⁾ Kurzmittell.: B. Zeeh, Angew. Chem. 79, 415 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 453 (1967).

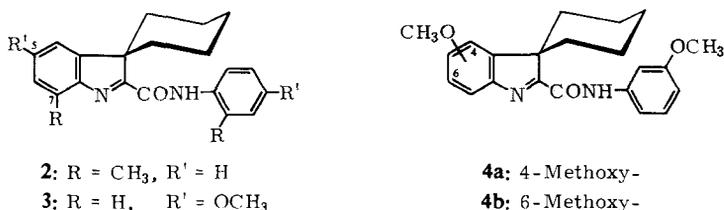
Tab. 1. UV-Absorptionen und analytische Daten der dargestellten 3*H*-Indol- sowie Indolin-carbonsäure-(2)-amide

Verbindung	UV in Äthanol λ_{\max} [m μ] (log ϵ)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
3.3-Pentamethylen-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)-anilid (1)	228 (4.2) 315 (4.1)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O (304.4)	Ber. 78.92 6.62 9.20 Gef. 78.88 6.55 9.19
7-Methyl-3.3-pentamethylen-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)- <i>o</i> -toluidid (2)	228 (4.0) 315 (4.0)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O (332.4)	Ber. 79.48 7.28 8.43 Gef. 79.66 7.45 8.22
5-Methoxy-3.3-pentamethylen-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (3)	231 (4.2) 342 (4.2)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ (364.4)	Ber. 72.50 6.64 7.69 Gef. 72.75 6.85 7.52
ξ -Methoxy-3.3-pentamethylen-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)-[3-methoxy-anilid] (4a oder b)	246 (4.3) 295 (4.05) ^{a)}	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ (364.4)	Ber. 72.50 6.64 7.69 Gef. 72.47 6.86 7.35
3.3-Hexamethylen-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)-anilid (5)	228 (4.15) 310 (4.0)	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O (318.4)	Ber. 79.21 6.96 8.80 Gef. 79.19 6.89 8.77
7-Methyl-3.3-dibenzyl-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)- <i>o</i> -toluidid (6)	239 (4.0) 318 (4.0)	C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O (444.6)	Ber. 83.75 6.35 6.30 Gef. 84.05 6.53 6.54
5-Methoxy- β -methyl-3-isopropyl-3 <i>H</i> -indol-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (7)	231 (4.2) 342 (4.25)	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ (352.4)	Ber. 71.57 6.86 7.95 Gef. 71.85 7.08 7.62
3.3-Pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (9)	244 (4.4) 287 (3.5)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306.4)	Ber. 78.40 7.24 9.14 Gef. 78.69 7.49 8.90
5-Methoxy-3.3-pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (10)	250 (4.4)	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ (366.4)	Ber. 72.10 7.15 7.65 Gef. 72.07 7.38 8.00
3.3-Hexamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (11)	244 (4.4) 285 (3.9) ^{b)}	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O (320.4)	Ber. 78.71 7.55 8.74 Gef. 78.46 7.64 8.92

a) Breites Maximum zwischen 340 und 290 m μ . b) Schulter.



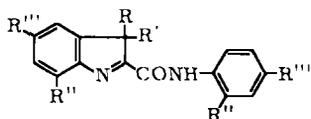
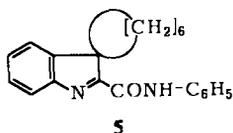
Bei Verwendung von *o*- bzw. *p*-substituierten aromatischen Isonitrilen entstehen 7- bzw. 5-substituierte 3*H*-Indole; z. B. aus *o*-Tolylisonitril bzw. *p*-Methoxy-phenylisonitril und Cyclohexanon die 3*H*-Indole 2 bzw. 3. Im Falle eines *m*-substituierten aromatischen Isonitrils sind zwei Isomere vorauszusehen, die den Substituenten in 4- oder 6-Stellung tragen (4). Aus *m*-Methoxy-phenylisonitril und Cyclohexanon wurde jedoch nur eine Verbindung isoliert, 4a oder b.



Die Darstellung von 3*H*-Indolen läßt sich auch bezüglich der Carbonylkomponente variieren. Außer Cyclohexanon wurden Cycloheptanon zu 5 sowie offenkettige Ketone wie Dibenzylketon und Methyl-isopropyl-keton mit verschiedenen Isonitrilen zu 6 und 7 umgesetzt.

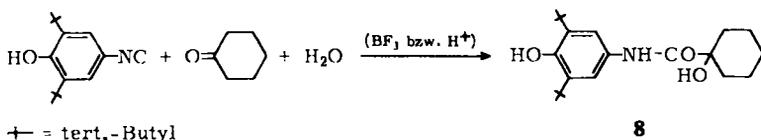
Die höchsten Ausbeuten werden allgemein bei cycloaliphatischen Ketonen erreicht, während offenkettige aliphatische Ketone weniger gut reagieren.

Ausgangsstoffe mit stark basischen Substituenten (z. B. -NH₂) sind nicht verwendbar, da sie die für die Reaktion notwendige Lewis-Säure binden. Durch Acy-

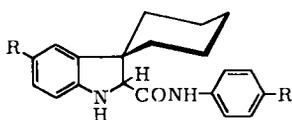


	R	R'	R''	R'''
6	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H
7	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃

lierung des basischen Zentrums kann man diese Schwierigkeit umgehen. Außerdem stören acide Gruppen wie $-\text{OH}$ und $-\text{CO}_2\text{H}$ die Reaktion, weil in diesen Fällen Isonitril und Keton nach einer Variante⁷⁾ der *Passerini*-Reaktion zu α -Hydroxycarbonsäure-aniliden reagieren. So wurde z. B. bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-phenylisonitril⁸⁾ mit Cyclohexanon in Gegenwart von BF_3 -Ätherat lediglich das *Passerini*-Produkt **8** in geringer Ausbeute isoliert. **8** erhält man einfacher mit verdünnter Mineralsäure statt BF_3 -Ätherat.

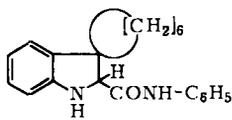


Zum Strukturbeweis wurden einige der *3H*-Indole an der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung sowohl katalytisch⁹⁾ als auch mit LiAlH_4 zu Indolinen hydriert. Aus den *3H*-Indolen **1**, **3** und **5** entstehen auf diese Weise die Indoline **9** bis **11**, deren Struktur aus den NMR-Spektren abgelesen werden kann: **9** und **11** zeigen die neu auftretende Gruppe



9: R = H

10: R = OCH₃



11

$-\text{NH}-\text{CH}$ jeweils als AB-Spektrum zwischen $\tau = 5.7$ und 6.0 ($J = 5$ Hz). Das an den Stickstoff gebundene Proton ist mit D_2O austauschbar, wobei das Dublett des benachbarten Wasserstoffs in ein Singulett ($\tau = 5.98$) übergeht. IR-, UV- (Tab. 1) und Massen-Spektren (Tab. 2) sprechen ebenfalls für die angegebenen Strukturen der Indoline.

Diskussion der Massenspektren

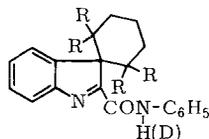
Die Massenspektren der *3H*-Indol- und Indolin-carbonsäure-(2)-amide (Tab. 2) enthalten wertvolle Hinweise auf die Struktur dieser Verbindungen, da sie aus relativ wenigen Fragmenten bestehen und infolge des Fehlens von Umlagerungen des Molekülgerüsts leicht interpretierbar sind. Die Hauptfragmentierung besteht jeweils in der Abspaltung des Carbonsäureamid-Restes, wobei in den ungesättigten *3H*-Indolen

⁷⁾ I. Hagedorn und U. Eholzer, Chem. Ber. **98**, 936 (1965).

⁸⁾ E. Müller und B. Narr, Z. Naturforsch. **16b**, 845 (1961).

⁹⁾ vgl. z. B. P. L. Julien, E. W. Meyer und H. C. Printy in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 3, S. 102, Wiley, London—New York 1952.

das Proton am Amidstickstoff auf das Indol-Bruchstück übertragen wird. Dies sei an Verbindung **1** (Abbild. 1) erläutert.



1: R = H (d_0)

1a: R = H, N- d_1

1b: R = D (d_4)

Zur Untersuchung des Fragmentierungsverhaltens von **1** wurden das am Stickstoff deuterierte Derivat **1a** sowie das im Spirocyclohexanring deuterierte d_4 -Derivat **1b** hergestellt. An allen hier diskutierten Fragmenten wurden außerdem exakte Massenmessungen ausgeführt, die ihre elementare Zusammensetzung bestätigen. Ein Hauptfragment von **1** (Abbild. 1) ist m/e 184, das durch einfache Abspaltung des Carboxanilidrestes entstanden sein könnte, aber zufolge eines metastabilen Peaks ($m^*_{\text{ber}} = 183.01$, $m^*_{\text{gef}} = 183.1$)¹⁰ aus m/e 185 (**b**) durch Abspaltung von Wasserstoff entsteht. Die Bildung von m/e 185 läßt sich wie **a** \rightarrow **b** formulieren. Eine Bestätigung dafür ist die Verschiebung von **b** nach m/e 186 im N- d_1 -Derivat **1a**. Anschließend erfolgt die Abspaltung von Äthyl aus dem Spirocyclohexanring (z. B. **b** \rightarrow **c**), was wieder durch einen metastabilen Peak ($m^*_{\text{ber}} = 131.55$, $m^*_{\text{gef}} = 131.6$) bestätigt wird. Die Äthylgruppe wird dabei nicht nur in der angegebenen Weise (**b** \rightarrow **c**), sondern auch noch auf anderen Wegen eliminiert, was aus den Verschiebungen (Tab. 2) im d_4 -Derivat **1b** ersichtlich ist. **c** spaltet unter Wasserstoffübertragung (**c** \rightarrow **d**) Acetylen ab und das resultierende Ion **d** lagert sich in bekannter Weise¹¹) zu **d'** um, das unter Eliminierung von HCN und Acetylen weiter zerfällt¹¹).

Tab. 2. Massenspektren der dargestellten 3H-Indol- sowie Indolin-carbonsäure-(2)-amide (m/e , darunter % relat. Intensität)

1a ^b	304 (M ⁺)	275	263	261	250	185	184	170	156	130	77		
	100	35	21	22	26	75	81	37	50	36	38		
1a ^c	305 (M ⁺)	304	276	275	186	185	184	171	170				
	55	45	35	30	65	100	80	25	30				
1b ^c	308 (M ⁺)	307	277	278	265	252	251	189	188	187	172	159	158
	100	11	8	9	10	21	12	45	40	28	20	20	20
2b ^b	332 (M ⁺)	330	291	289	199	198	184	170	157	144			
	65	21	12	15	10	80	32	50	22	44			
3	364 (M ⁺)	335	321	241	215	214	200	186	160	123			
	85	14	6	10	100	51	21	31	19	37			
4	364 (M ⁺)	335	215	214	200	186	160	149					
	50	14	100	46	36	18	16	25					
5b ^b	318 (M ⁺)	275	261	226	199	198	184	171	170	156			
	47	19	7	16	42	100	14	13	11	18			
6	444 (M ⁺)	367	353	311	310	246	220	218	91				
	8	9	23	100	10	28	21	12	38				
7	352 (M ⁺)	337	203	188									
	18	4	60	100									
9	306 (M ⁺)	187	186	130									
	6	16	100	26									
10	366 (M ⁺)	364	217	216	160								
	9	2	16	100	12								
11	320 (M ⁺)	201	200	130									
	7	14	100	25									

a) Im Massenbereich $m/e = 40$ bis 150 sind jeweils nur Ionen mit einer relativen Intensität $>20\%$ aufgenommen; im höheren Massenbereich sind auch intensitätsschwächere Fragmente berücksichtigt.

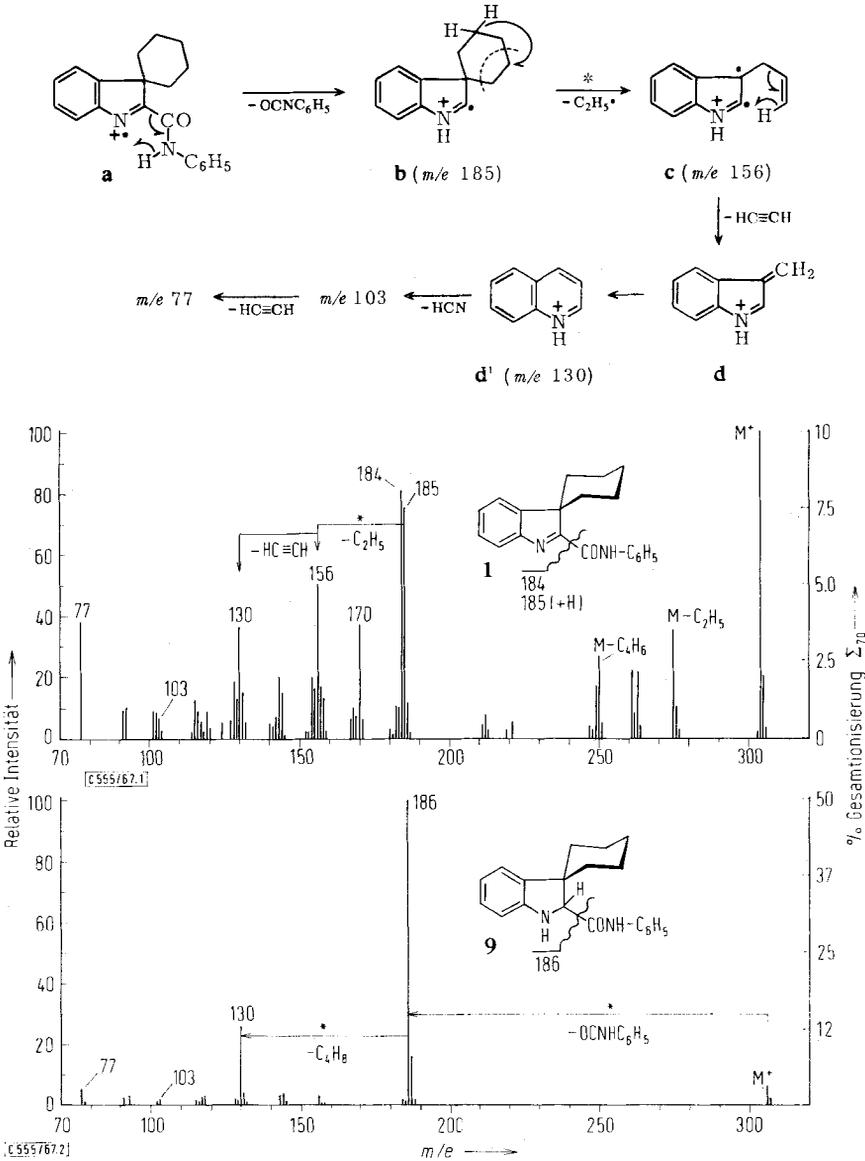
b) Bei einer Anregungsenergie von 30 eV aufgenommen.

c) d-Gehalt bei **1a**: 60% d_1 , 40% d_0 ; bei **1b**: 90% d_4 , 10% d_3 ; beide Verbindungen wurden im Atlas-Gerät CH-4 mit direktem Einlaßsystem (TO 4 Ionenquelle, Temp. ca. 70°) gemessen.

¹⁰) Metastabile Peaks sind in den Zerfallsschemata durch ein Sternchen (*) angedeutet.

¹¹) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 611, Holden-Day, San Francisco 1967; G. Spteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 171, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

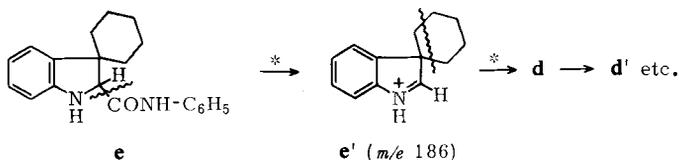
Im oberen Massbereich des Spektrums von **1** (Abbild. 1) findet man außerdem Fragmente, bei denen der Carboxanilidrest noch nicht abgespalten ist, der Zerfall des Spirocyclohexanringes aber schon begonnen hat.



Abbild. 1 und 2. Massenspektren von 3.3-Pentamethylen-3H-indol-carbonsäure-(2)-anilid (**1**) (oben) und 3.3-Pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (**9**) (unten) bei 70 eV

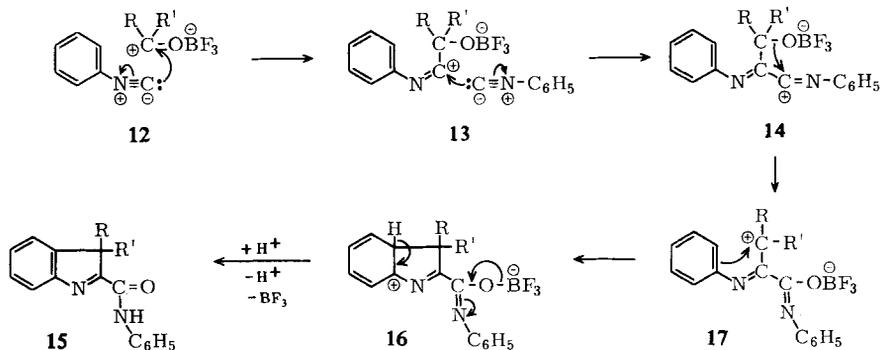
Das durch Hydrierung aus **1** entstehende Indolin **9** besitzt ein noch einfacheres Massenspektrum (Abbild. 2). Aus dem Molekül-Ion **e** entsteht durch Abspaltung des

Carboxanilidrestes **e'**, das weiter zu **d** fragmentiert. Daran schließt sich die schon oben formulierte Sequenz an.



Zum Mechanismus der 3H-Indolbildung

Es ist anzunehmen, daß in Analogie zur Reaktion von tert.-Butylisocyanid mit Keton/Lewis-Säure-Komplexen⁴⁾ auch aromatische Isonitrile zunächst nucleophil an der aktivierten Carbonylgruppe angreifen (**12** → **13**). Die beiden nächsten Schritte, nämlich Addition eines zweiten Isonitrilmoleküls (**13** → **14**) und die 1,3-Sauerstoffverschiebung (**14** → **17**) gleichen ebenfalls dem bereits früher formulierten Mechanismus⁴⁾. Während jedoch bei Verwendung von tert.-Butylisocyanid die zu **17** analoge Zwischenstufe ein Proton von R oder R' eliminiert und ein Olefin bildet, kann sich **17** aufgrund des vorhandenen Benzolrings unter Ringschluß und Rearomatisierung (**17** → **16** → **15**) zum 3H-Indol-carbonsäure-(2)-anilid stabilisieren. Der Anilidrest liegt vermutlich als BF₃-Komplex vor, der bei der Aufarbeitung hydrolysiert wird.



R und R' = Alkyl; $\begin{matrix} R \\ | \\ R' \end{matrix}$ = Cycloalkyl

Es ist möglich, den Ringschluß bei **17** zu blockieren, indem man beide *o*-Stellungen des Phenylisocyanids substituiert. In diesem Falle weicht das System unter Eliminierung eines Protons von R oder R' aus, wobei eine olefinische Doppelbindung gebildet wird¹²⁾.

Der Ringschluß bei **17** tritt auch dann nicht mehr ein, wenn es sich bei R und/oder R' um sperrige Substituenten handelt¹²⁾.

Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Förderung, Fräulein *U. Sautter* für ihre geschickte Mitarbeit und Herrn Prof. *E. Müller*, Universität Tübingen, für die Möglichkeit zur selbständigen Bearbeitung dieses Gebietes. Für die Aufnahme der Massenspektren bin ich Professor *C. Djerassi* und Dr. *A. M. Duffield*, Stanford University, sowie Herrn *K.-P. Zeller* und Fräulein *U. Kraemer*, Universität Tübingen, besonders zu Dank verpflichtet.

¹²⁾ B. Zeeh, unveröffentlicht.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die aromatischen Isonitrile wurden nach der Phosphoroxchlorid-Methode¹³⁾ durch Wasserabspaltung aus entsprechenden Formaniliden hergestellt. Massenspektren wurden — falls nicht anders angegeben — mit dem Massenspektrometer MS 9 der Fa. Associated Electrical Industries Ltd., Manchester, aufgenommen. Die Substanzen wurden durch das Direkteinlaßsystem eingeführt, wobei die Temperatur der Ionenquelle 220–250° und die Anregungsenergie, falls nicht anders angegeben, 70 eV betrug. Alle UV-Spektren in 95proz. Äthanol (Tab. I) wurden mit dem Beckman Spektrophotometer DK 2 aufgenommen.

Die IR-Spektren (in KBr) der 3*H*-Indol- und Indolin-carbonsäure-(2)-amide zeigen folgende charakteristische Banden: in den Bereichen 3250–3400/cm NH, 1660–1685/cm Amid I und 1510–1535/cm Amid II.

a) *Allgemeine Methode zur Herstellung von 3H-Indol-carbonsäure-(2)-amiden*: Zu einer Lösung aus ca. 50 mMol *Keton* (wassérfrei), 50 mMol aromatischem *Isonitril* und 10 ccm absol. Äther werden bei 0° unter Röhren innerhalb von 30 Min. 4 ccm *BF₃-Ätherat* in 10 ccm absol. Äther getropft. Anschließend wird noch etwa 1 Stde. bei 0° geröhrt, bis der Isonitrilgeruch nicht mehr wahrnehmbar ist, dann in 50 ccm Benzol aufgenommen, mit verd. NaHCO₃-Lösung sowie zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Es hinterbleibt ein meist dunkelbraunes, dickflüssiges Öl, das an 180 g Aluminiumoxid oder Kieselgel (Woelm, Akt.-Stufe II) mit Petroläther/Benzol-Gemischen steigender Polarität chromatographiert wird.

Nach dieser Methode wurden hergestellt:

3.3-Pentamethylen-3*H*-indol-carbonsäure-(2)-anilid (**1**): Aus 6.0 g (61 mMol) *Cyclohexanon* und 6.0 g (58 mMol) *Phenylisonitril*^{13a)}; Ausb. 3.3 g (ca. 40%); Schmp. 148–149° (aus Aceton/Petroläther¹⁴⁾).

2.2.6.6-Tetradeutero-cyclohexan-⟨1-spiro-3'⟩-3'*H*-indol-carbonsäure-(2')-anilid (**1b**)¹⁵⁾: Aus 0.5 g *Cyclohexanon-2.2.6.6-d₄* und 2 g *Phenylisonitril*; das Reaktionsgemisch wurde zunächst säulenchromatographiert und dann durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, in CHCl₃) getrennt.

7-Methyl-3.3-pentamethylen-3*H*-indol-carbonsäure-(2)-*o*-toluidid (**2**): Aus 4.9 g (50 mMol) *Cyclohexanon* und 5.85 g (50 mMol) *o*-Tolylisonitril; Ausb. 3.1 g (37%, bezogen auf eingesetztes Isonitril); Schmp. 95–96° (aus Petroläther¹⁴⁾).

NMR (CDCl₃): τ = 7.33 (CH₃, s), 7.60 (CH₃, s), 0.37 (NH, s).

5-Methoxy-3.3-pentamethylen-3*H*-indol-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (**3**): Aus 4.9 g (50 mMol) *Cyclohexanon* und 6.6 g (50 mMol) *p*-Methoxy-phenylisonitril; Ausb. 3 g; Schmp. 138–139° (aus Petroläther¹⁴⁾/Benzol).

NMR (CDCl₃): τ = 6.12 (CH₃O, s), 6.20 (CH₃O, s).

4 (oder 6)-Methoxy-3.3-pentamethylen-3*H*-indol-carbonsäure-(2)-[3-methoxy-anilid] (**4a** oder **b**): Aus 4.9 g (50 mMol) *Cyclohexanon* und 6.6 g (50 mMol) *m*-Methoxy-phenylisonitril; Ausb. 2.3 g; Schmp. 157–158° (aus Petroläther¹⁴⁾/Essigester).

NMR (CDCl₃): τ = 6.1 (CH₃O, s), 6.3 (CH₃O, s).

¹³⁾ I. Ugi und R. Meyr, Chem. Ber. **93**, 239 (1960); I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. **77**, 492 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 472 (1965).

^{13a)} frisch destilliert.

¹⁴⁾ Siedebereich 50–70°.

¹⁵⁾ **1a** wurde durch Kochen von **1** mit Methanol-OD erhalten.

3.3-Hexamethylen-3H-indol-carbonsäure-(2)-anilid (5): Aus 5.0 g Cycloheptanon und 6.5 g Phenylisonitril; Ausb. 1.3 g; Schmp. 94–95° (aus Petroläther¹⁴⁾/Äthylacetat).

7-Methyl-3.3-dibenzyl-3H-indol-carbonsäure-(2)-o-toluidid (6): Hergestellt aus 4.2 g (20 mMol) Dibenzylketon und 4.68 g (40 mMol) o-Tolylisonitril; Ausb. 0.4 g; Schmp. 115–116° (aus Petroläther¹⁴⁾).

5-Methoxy-3-methyl-3-isopropyl-3H-indol-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (7): Aus 4.0 g Methyl-isopropyl-keton und 6.6 g p-Methoxy-phenylisonitril; Ausb. 0.4 g; Schmp. 105–106° (aus Petroläther¹⁴⁾/Aceton).

b) Katalytische Hydrierung einiger 3H-Indol-carbonsäure-(2)-amide

3.3-Pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (9): 500 mg **1** werden in 15 ccm Methanol/Benzol (2:1) mit Platin/Wasserstoff hydriert. Anschließend wird filtriert und eingengt, wobei ca. 490 mg Kristalle zurückbleiben; Schmp. 132–133° (3 mal aus Petroläther¹⁴⁾/Äthylacetat).

NMR (CDCl₃): $\tau = 5.78$ (NH, d, $J = 5$ Hz), 5.97 (>CH , c, $J = 5$ Hz).

Auf analoge Weise wurden erhalten:

5-Methoxy-3.3-pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-[4-methoxy-anilid] (10) aus **3**; Schmp. 183–184° (aus Petroläther¹⁴⁾/Äthylacetat).

NMR (CDCl₃): $\tau = 7.9$ –8.8 (5 CH₂, m), 6.2 (2 CH₃O, s), 5.92 (NH und CH, m), 2.3–3.3 (7 arom. H). Bei Zugabe von Trifluoressigsäure wird das CH-Signal nach $\tau = 5.45$ verschoben, während NH austauscht und deshalb nicht mehr auftritt.

3.3-Hexamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (11) aus **5**; Schmp. 156–157° (aus Petroläther¹⁴⁾/Äthylacetat).

NMR (CDCl₃): $\tau = 5.80$ (NH, d, $J = 5$ Hz), 5.95 (>CH , d, $J = 5$ Hz).

c) LiAlH₄-Reduktion einiger 3H-Indol-carbonsäure-(2)-amide

3.3-Pentamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (9): 100 mg **1** in 10 ccm absol. Äther werden bei 0° unter Rühren innerhalb von 10 Min. zu einer Suspension aus 100 mg LiAlH₄ in 10 ccm absol. Äther getropft. Nach weiteren 10 Min. werden vorsichtig ca. 5 ccm Äthylacetat zugetropft, danach wird Wasser zugegeben, 2 mal ausgeäthert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; Ausb. 70 mg; die Verbindung ist mit dem durch katalytische Hydrierung von **1** erhaltenen Produkt identisch.

3.3-Hexamethylen-indolin-carbonsäure-(2)-anilid (11): Wie vorstehend aus 100 mg **5**; Ausb. 80 mg; die Verbindung ist mit dem durch katalytische Hydrierung von **5** erhaltenen Produkt identisch.

d) Passerini-Reaktion zur Darstellung von 1-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-[4-hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-anilid] (8): 2 g Cyclohexanon und 0.5 g 4-Hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-phenylisonitril⁸⁾ in 5 ccm Benzol werden mit 5 ccm verd. Schwefelsäure 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach gibt man 25 ccm Äther zu, trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser und dampft i. Vak. ein. Das resultierende Öl bildet nach einigen Stdn. Kristalle, die auf Ton abgepreßt und aus Petroläther¹⁴⁾/Äthylacetat umkristallisiert werden; Schmp. 194–195°.

IR (KBr): 3650 (sterisch gehindertes OH), 3350 (OH, NH), 1650 (Amid I) und 1540/cm (Amid II).

Massenspektrum: m/e (% relat. Intensität) = 347 (M⁺, 14), 332 (3), 329 (4), 221 (23; C₁₄H₂₃NO¹⁶⁾), 57 (100).

C₂₁H₃₃NO₃ (347.5) Ber. C 72.58 H 9.57 N 4.03 Gef. C 72.85 H 9.55 N 4.30

Die gleiche Verbindung **8** erhält man in geringer Ausb. bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit 4-Hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-phenylisonitril in Gegenwart von Bortrifluorid.

¹⁶⁾ Durch exakte Massenmessung bestimmt.