

Peter Rosenmund, Dieter Sauer¹⁾ und Wolfgang Trommer²⁾

Beiträge zur Chemie des Indols, II³⁾

Beckmann- und Schmidt-Umlagerungen an einigen Indolketonen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 2. September 1969)



Die hier untersuchten Indolyl-(2)-2'-ketone ergeben bei der Schmidt-Reaktion selektiv ein Amid unter Wanderung des C-Atoms, das den Indolrest trägt, bei der Beckmann-Umlagerung dagegen selektiv das andere Isomere. Für das anormale Verhalten bei der Beckmann-Umlagerung kann möglicherweise eine H-Brücke, die zu spezifischer Fixierung der Oxime führt, eine Erklärung geben.

Contributions to the Chemistry of Indole, II³⁾

Beckmann and Schmidt Rearrangements of some Indole Ketones

Schmidt rearrangement of several indole ketones resulted in the migration of the C atom bearing the indole group to yield one amide, whereas Beckmann rearrangement led to the formation of the isomeric amide. A H-bridge between indole-NH and oxime group might be responsible for the unusual behavior of these compounds in the Beckmann rearrangement.



Nach den für die Beckmann- und Schmidt-Reaktion angegebenen Mechanismen sollte man, wie allgemein beobachtet, annehmen, daß beide Reaktionen zu ähnlichen Ergebnissen führen. Ein eventuelles Gemisch isomerer Amide tritt bei beiden Reaktionen in ähnlichen Verhältnissen auf^{4,5,6)}. Ganz allgemein wandert bei diesen Reaktionen der größere Rest⁷⁾. Eine Ausnahme hiervon beobachtete man bei der Schmidt-Reaktion von 2-Chlor-cyclohexanon, wo bei steigender Temperatur bis zu 30% des anderen Isomeren mitgebildet werden⁸⁾.

Bislang wurde unseres Wissens nur eine Verbindungsklasse bekannt, die diesen Regeln widerspricht. Bei bestimmten bicyclischen Ketonen vom Typ des Bicyclo[2.2.1]heptanons⁹⁾ und Bicyclo[2.2.2]octanons¹⁰⁾ erhält man bei Anwendung von Schmidt- und Beckmann-Reaktion selektiv isomere Amide.

1) Teil der Dissertat. *D. Sauer*, Frankfurt/M. 1966.

2) Teil der Dissertat. *W. Trommer*, Frankfurt/M. 1968.

3) I. Mitteil.: *P. Rosenmund* und *W. Haase*, *Chem. Ber.* **99**, 2504 (1966).

4) *P. A. S. Smith*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 320 (1948).

5) *M. L. Newman* und *H. L. Gildenhorn*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 317 (1948).

6) *P. A. S. Smith* und *J. P. Horwitz*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3718 (1950).

7) *D. W. Adamson*, *J. chem. Soc. [London]* **1939**, 1564; *J. C. Hildebrandt* und *M. T. Bogert*, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 650 (1936); *H. E. Ungnade* und *A. D. McLaren*, *J. org. Chemistry* **10**, 29 (1945); *A. D. McLaren* und *G. Pitzl*, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1625 (1945).

8) *H. Shechter* und *J. C. Kirk*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3087 (1951).

9) *R. C. Elderfield* und *E. T. Losin*, *J. org. Chemistry* **26**, 1703 (1961).

10) *G. Reinisch*, *H. Bara* und *H. Klare*, *Chem. Ber.* **99**, 856 (1966).

Wenn man in derartigen Verbindungen jedoch ein Brückenkopf-C-Atom durch N ersetzt, entstehen bei der Schmidt- bzw. Beckmann-Reaktion, wie *Michlina* und *Rubzov* am Beispiel des Chinuclidons-(3)¹¹⁾ zeigen konnten, jeweils Gemische der Amide, die Selektivität geht verloren.

Wir stellen jetzt eine zweite Verbindungsklasse vor, bei welcher ebenfalls selektiv unterschiedliche Ergebnisse bei der Schmidt- und Beckmann-Reaktion erhalten werden.

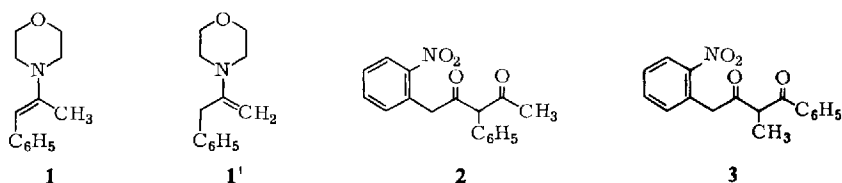
Synthese der Ausgangsverbindungen

Die Darstellung der Indolketone erfolgte durch Reduktion von 2-[*o*-Nitrophenylacetyl]-alkanonen mittels SnCl_2/HCl in Äther³⁾ oder vorteilhaft durch katalytische Reduktion mittels Pd auf Träger, wenn keine Carbonylgruppe des Diketons in Konjugation zu einem Aromaten steht. Da bei der katalytischen Reduktion von Acetophenonderivaten Schwierigkeiten zu erwarten waren und auch auftraten, sind wir bei derartigen Verbindungen bei der ursprünglich angegebenen Reduktion mittels SnCl_2/HCl geblieben.

Neu hergestellt wurden die Indolketone **4c**, **8b** und **12** durch Reduktion der Diketone 2-[*o*-Nitrophenylacetyl]-cycloheptanon, 1-Phenyl-2-[*o*-nitrophenylacetyl]-propanon-(1) (**3**) und 1-Phenyl-1-[*o*-nitrophenylacetyl]-propanon-(2) (**2**).

Zur Darstellung dieser Diketone werden Enamine eingesetzt. Für **2** wird das Enamin aus Phenylacetone und Morpholin benötigt, für das die beiden Formen **1** und **1'** zu erwarten sind, welche bei der *Hünigschen* Acylierung zwei verschiedene Diketone liefern müssen, wobei **1** wegen Konjugation der Enamindoppelbindung zum Aromaten die größere Bildungswahrscheinlichkeit neben einer durch sterische Gründe bedingten geringeren Reaktionsfähigkeit aufweisen sollte.

Tatsächlich wird bei der Synthese das Auftreten zweier FeCl_3 -aktiver Verbindungen beobachtet. Für die eine, leicht isolierbare und im Überschuß entstehende Verbindung haben wir durch NMR-Spektroskopie die Konstitution **2** nachweisen können, welche durch Reaktion der Enaminform **1** mit *o*-Nitrophenylacetylchlorid entstanden ist.



Als einziges der von uns dargestellten Diketone dieser Art zeigt **3** im IR-Spektrum keine erkennbare langwellige Verschiebung und Verbreiterung der Carbonylabsorptionsbande. Man beobachtet vielmehr zwei scharf voneinander getrennte $\text{C}=\text{O}$ -

¹¹⁾ E. E. *Michlina* und M. W. *Rubzov*, J. allg. Chem. (russ.) **33** (95), 2167 (1963); C. **1964** 30-0941.

Schwingungen bei 5.85μ ($1710/\text{cm}$), die dem *o*-Nitro-phenylacetylrest zuzuordnen ist, und eine zweite bei 5.94μ ($1685/\text{cm}$), die der Acetophenoncarbonylbande entspricht. Dies deutet auf eine sehr geringe Beteiligung der Enolform hin, was mit der Beobachtung einer sehr langsam einsetzenden FeCl_3 -Reaktion übereinstimmt.

Bei den aus den Diketonen dargestellten Indolketonen ist eine H-Brücke zwischen Indol-NH und Carbonylsauerstoff denkbar, welche zum Überwiegen einer bestimmten Konformation führen sollte. Nach den IR-Spektren ist aber eine H-Brücke, wenn überhaupt, nur in sehr geringer Intensität vorhanden: Indol-NH- wie Carbonylschwingungsfrequenz aller hier behandelte Indolketone zeigen keine von der Norm abweichenden Werte.

Umlagerungsprodukte

Die Formelzusammenstellung gibt eine Übersicht über die Ergebnisse, welche wir durch Umlagerung verschiedener Indolyl-(2)-2'-ketone bzw. deren Oxime erhalten haben.

Bei allen Schmidt-Reaktionen wandert dasjenige C-Atom, das den Indolrest trägt, während die Beckmann-Umlagerungen ebenso einheitlich unter Bildung des anderen Isomeren verlaufen. Einzige Ausnahme bildet die Schmidt-Reaktion an 2-Phenacylindol (**8a**), bei der neben **9a** ca. 10% des Isomeren **11a** mitgebildet wurden.

Falls sich bei den anderen Verbindungen ebenfalls Isomere mitgebildet haben sollten, dann nur unter der dünnstschichtchromatographisch erfaßbaren Nachweisgrenze.

2-[2-Oximino-cyclopentyl]-indol (**6a**) sowie 2-[2-Oximino-1-phenyl-propyl]-indol (Oxim von **12**) erlitten weder in Polyphosphorsäure, Schwefelsäure noch in Benzol/ PCl_5 die Beckmann-Umlagerung. Hier erhielt man entweder unverändertes Oxim zurück, isolierte durch Verseifung entstandenes Keton, oder es bildeten sich undefinierbare Zersetzungsprodukte.

Von ω -Methyl- ω -[indolyl-(2)]-acetophenonoxim (**10b**) ließen sich beide möglichen stereoisomeren Oxime isolieren. Beide ergeben aber bei der Beckmann-Umlagerung das gleiche Umlagerungsprodukt: 2-[Indolyl-(2)]-propionsäureanilid (**11b**).

Diese Ergebnisse werden auch durch Variation der Versuchsbedingungen nicht nachweisbar beeinflußt. Die Schmidt-Reaktion wurde nicht nur nahe 0° , sondern auch bei 25° durchgeführt, um so nahe wie möglich an die Bedingungen der Beckmann-Reaktion heranzukommen ($60 - 70^\circ$). Wäre ein reiner Temperatureffekt im Spiel, hätte mindestens im Fall der höheren Temperatur bei der Schmidt-Umlagerung eine Spur des Beckmann-Isomeren mitzusehen müssen. Andererseits wurde, um die Bedingungen beider Reaktionen möglichst aneinander anzugleichen, die Beckmann-Reaktion mit 2-[Indolyl-(2)]-cycloheptanonoxim (**6c**) in Schwefelsäure/Eisessig durchgeführt, obwohl hierbei die Ausbeuten wesentlich schlechter waren als in dem idealen Umlagerungsmedium Polyphosphorsäure (PPA). Ein qualitativer Unterschied ergab sich auch jetzt nicht. In beiden Fällen entstand als Amidkomponente einzig das Azacyclooctanon **7c**.

wirken von Polyphosphorsäure **11a**, das durch siedende halbkonz. Schwefelsäure in Anilin und 2-Methyl-indol gespalten wurde, die beide dünn-schichtchromatographisch und in Substanz isoliert und durch Derivate charakterisiert wurden. 2-Methyl-indol entsteht unter den Spaltbedingungen durch Decarboxylierung der Indolyl-(2)-essigsäure.

Unter gleichen Bedingungen lieferte das Schmidt-Umlagerungsprodukt **9a** (aus **8a**) nach der Verseifung Benzoesäure, während die Indolkomponente nicht gefaßt werden konnte. Entsprechende Verhältnisse ergaben sich bei der Verseifung der Verbindungen **9b**, **11b** und **13**.

Bei den cyclischen Lactamen **5a** – **c** und **7b**, **c** sind durch Verseifung keine einfachen Bruchstücke zu erhalten.

Hier half die NMR-Spektroskopie. Das einzige H-Atom, welches eine sichere Zuordnung zu einer der beiden Lactamreihen erlaubt, befindet sich an dem C-Atom, welches den Indolrest trägt. Ist das Lactam durch Wanderung des den Indolrest tragenden C-Atoms entstanden, besteht die chemische Umgebung dieses H-Atoms aus dem Indolrest, einer Methylengruppe des Lactamringes und dem Lactamstickstoff. Im Fall des Isomeren ist der Lactamstickstoff durch das Lactamcarbonyl-C-Atom ersetzt, was eine deutliche chemische Verschiebung zur Folge haben muß.

In der Tabelle sind die chemischen Verschiebungen des Methinprotons der cyclischen Amide so aufgeführt, daß jeweils das Beckmann-Produkt dem Schmidt-Produkt gegenübersteht.

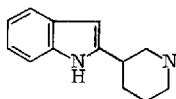
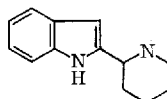
NMR-Signale (δ in ppm) des Methinprotons in einigen Beckmann- (**7**, **11**) und Schmidt-Umlagerungsprodukten (**5**, **9**)

Umlagerung von 2-[Indolyl-(2)]-	Produkt	
	Beckmann	Schmidt
-cyclopentanon (4a)	—	5a —4.7
-cyclohexanonoxim (6b)	7b —4.1	
-cyclohexanon (4b)		5b —4.8
-cycloheptanonoxim (6c)	7c —4.3	
-cycloheptanon (4c)		5c —4.9
α -[Indolyl-(2)]-propiophenonoxim (10b)	11b —4.0	
α -[Indolyl-(2)]-propiophenon (8b)		9b —5.2

Man erkennt, daß die chemische Verschiebung bei den Produkten der Beckmann-Umlagerung um -4.1 , bei denen der Schmidt-Reaktion um -4.9 ppm beträgt und somit klar voneinander zu unterscheiden ist. In die Tabelle wurden die Umlagerungsprodukte des Indolylpropiophenons **8b** bzw. -oxims **10b** mit aufgenommen, da das Methinproton trotz der offenkettigen Struktur sich in vergleichbarer chemischer Umgebung befindet. Es fügt sich gut in die Tabelle ein und macht eine unabhängige Zuordnung möglich.

Die chemische Verschiebung zu niedrigerem Feld hin muß durch eine Aminofunktion am fraglichen C-Atom hervorgerufen sein, was sich vollkommen mit den Verseifungsergebnissen an den Folgeprodukten aus **8b** deckt.

Das 2-[Indolyl-(2)]-cyclopentanoxim (**6a**) ließ sich nicht nach Beckmann umlagern, so daß das erwartete Produkt **7a** nicht mit dem Isomeren **5a** verglichen werden konnte. Wir haben daher nach *Huffman* das 3-[Indolyl-(2)]-piperidin (**14**)¹²⁾ über 3-Acetyl-pyridin via Fischer-Indolsynthese und Reduktion des *N*-benzylierten quartären Pyridinringes hergestellt und mit dem LiAlH₄-Reduktionsprodukt aus **5a** verglichen. Wenn bei der Schmidt-Reaktion, wie bei den offenkettigen Ketonen beobachtet, das den Indolrest tragende C-Atom wandert, dann müssen wir aus **5a** das isomere 2-[Indolyl-(2)]-piperidin (**15**) erhalten haben. In der Tat sind **14** und **15** isomer, differierende IR-Spektren sowie um 40° auseinanderliegende Schmelzpunkte beweisen es.

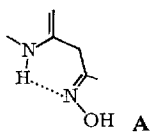
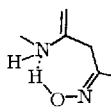
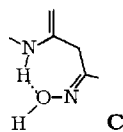
**14****15**

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Im Gegensatz zu den allgemeinen Beobachtungen – nach denen der größere Rest die größere Wanderungstendenz besitzt – wandert bei den Schmidt-Reaktionen bei den hier untersuchten Verbindungen generell das den Indolteil tragende C-Atom, während bei den Beckmann-Reaktionen das Umgekehrte der Fall ist. In der Umlagerungsvorstufe muß also bei den Beckmann-Umlagerungen die *syn*-Konfiguration, bezogen auf den Indolteil, vorliegen, bei den Schmidt-Reaktionen die *anti*-Anordnung. Bei den cyclischen Ketonen ist die eine Ketonflanke erheblich voluminöser als die andere, trotzdem wandert hier der kleinere Rest bei der Beckmann-Umlagerung. Ein vorläufiges Verständnis für diese Abartigkeit möchten wir durch die Annahme einer H-Brücke zwischen Indol-NH und Oximgruppe begründen, für die wir allerdings keine Beweise liefern können.

Die uns zur Verfügung stehende IR-Technik (KBr-Preßling) schließt das Vorhandensein von Wasser nicht aus, die gleichzeitige Überlagerung von N–H- und O–H-Schwingungen bei den Oximen macht eine Interpretation unsicher. Außerdem gibt ein Spektrum in einem für die IR-Untersuchung geeigneten Lösungsmittel über die H-Brücken im Reaktionsmedium nicht unbedingt die richtige Auskunft.

Es lassen sich mehrere Arten von H-Brücken vorstellen, die durch die Formelbilder **A**, **B** und **C** verdeutlicht werden. In **A** ist das Indol-N–H brückenbildend zum Oxim-N, was eine *anti*-Konfiguration zum Indol bewirken würde. In **B** ist das Oxim-OH brückenbildend zum

**A****B****C**

Indol-N, was einer Protonisierung des Indol-N gleichkäme, in **C** ist das Indol-N–H brückenbildend zum Oxim-O. **A** muß ausscheiden, da die experimentellen Befunde dagegensprechen. **B** würde die Aromatizität des Indols beeinträchtigen und das UV-Spektrum verändern.

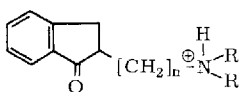
¹²⁾ *J. W. Huffman, J. org. Chemistry* **27**, 503 (1962).

Im Normalzustand ist eine derartige Formulierung sicher nicht berechtigt. Im Übergangszustand, der in saurem Medium existiert, erscheint eine derartige H-Brücke nicht undenkbar, das *anti*-Oxim von **10b** lagert sich quantitativ in die *syn*-Übergangsstufe um!

C gibt die in Lösung oder fester Form plausibelste Formulierung wieder. Durch Untersuchung der Beckmann-Umlagerung an *N*-alkylierten Indolen, die H-Brücken nach A oder C unmöglich machen, hoffen wir, hierzu bindende Aussagen machen zu können.

Der Einfluß von H-Brücken in der Literatur über die Beckmann-Umlagerung ist schwierig nachzuweisen. Monoxime von 1.2-Diketonen liefern gewöhnlich die Beckmann-Umlagerung 2. Art unter Bildung von Nitrilen. Monoxime von 1.3-Diketonen bilden unter Wasserabspaltung 1.2-Oxazole, während bei der Beckmann-Umlagerung von *o*-Hydroxy-acetophenoxim der größere Rest wandert¹³⁾.

Die bei der Schmidt-Umlagerung zu beobachtende *anti*-Orientierung der Übergangsstufe ist bei den cyclischen Ketonen normal. Warum aber wandert im Fall **10a** bei der Beckmann-Umlagerung normal der voluminösere Benzolkern, während die Schmidt-Umlagerung von **8a** „unnormal“ zum gegenteiligen Ergebnis führt (mit 10% Normalreaktion)? (Bei **8b** dagegen ist der Umlagerungssinn quantitativ.) Schmid et al.¹⁴⁾ untersuchten die elektrostatische Abstoßung der positiv geladenen Schmidt-Vorstufe durch protonisierte tert. Amine am Indanon **16**.



16

Je weiter die basische Aminogruppe von der Ketogruppe entfernt war, umso höher war der Anteil an normalem Umlagerungsprodukt (Wanderung des Benzolteils). Die Übertragung dieser Verhältnisse auf unser Problem würde voraussetzen, daß im Fall **8a** und **8b** weitgehende Protonisierung des Indol-N bzw. der Indol-3-Stellung erfolgt ist.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachhilfe.

Beschreibung der Versuche

1) *Schmidt-Reaktion von 2-[2-Oxo-cyclopentyl]-indol (4a) zu 2-[Indolyl-(2)]-1-aza-cyclohexanon-(6) (5a)*: 60 mg (0.3 mMol) **4a** werden in 0.5 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure gelöst und unter dauernder Kühlung nach Überschichtung mit Benzol/Chloroform (1:1) mit 40 mg *Na-Azid* versetzt. Nach Beendigung der sofort einsetzenden Gasentwicklung (1 Stde.) gießt man auf 10 g Eis/Wasser und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Der hellgelbe Auszug wird nach Waschen und Trocknen eingedampft und der hellgelbe Rückstand aus Methanol umgelöst. Ausb. 40 mg (62%), Schmp. 220°, R_F (Essigester) 0.42¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 3.2 μ (3120/cm), Lactam-NH 3.25 (3080), Lactam-Carbonyl 6.05 (1650).

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214.2) Ber. C 72.82 H 6.59 N 13.08 Gef. C 72.75 H 6.44 N 13.21

¹³⁾ K. v. Auwers und O. Jordan, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 26 (1925).

¹⁴⁾ H. J. Schmid, A. Hunger und K. Hoffmann, Helv. chim. Acta **39**, 607 (1956).

¹⁵⁾ Die angegebenen R_F -Werte beziehen sich auf Kieselgel HF-Dünnschichtplatten der Firma Merck, Darmstadt.

2) *Schmidt-Reaktion von 2-[2-Oxo-cyclohexyl]-indol (4b) zu 2-[Indolyl-(2)-1-aza-cycloheptanon-(7) (5b)*: 639 mg (3 mMol) **4b** werden in 3–4 ccm eiskalter konz. *Schwefelsäure* gelöst und das braune Gemisch mit Benzol/Chloroform (1:1) überschichtet. Unter fortwährender Eiskühlung werden insgesamt 400 mg *Na-Azid* (etwa das Doppelte der erforderlichen Menge) unter lebhaftem Rühren zugegeben. Nach ca. 2 Stdn. wird auf 100 ccm Eis/Wasser gegossen und anschließend mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Verdampfen der gelben Chloroformphase wird ein heller, kristalliner Rückstand erhalten, aus Äthanol schöne, farblose Blättchen, Ausb. 390 mg (57%), Schmp. 196°, R_F (Essigester) 0.48¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 3.0 μ (3330/cm), Lactam-NH 3.1 (3220), Lactam-Carbonyl 6.18 (1630) breit.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228.3) Ber. C 73.65 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.51 H 7.09 N 12.13

3) *o-Nitro-phenylacetylchlorid*: 20 g (0.11 Mol) *o-Nitro-phenylessigsäure* werden in einer mit $CaCl_2$ -Rohr verschlossenen Waschflasche in 100 ccm absol. Chloroform aufgeschlämmt, mit 8.2 ccm (0.11 Mol) *Thionylchlorid* und 20 Tropfen *Dimethylformamid* versetzt und solange auf 35–40° erwärmt, bis die Gasentwicklung beendet ist und eine klare, meist rotbraune Lösung entstanden ist. Zur Entfernung gelöster Gase leitet man darauf solange scharf getrocknete Luft hindurch, bis das Volumen des Ansatzes auf ca. $\frac{2}{3}$ gesunken ist. Man ergänzt mit absol. Chloroform auf 100 ccm und verwendet diese Lösung für die folgenden Ansätze. Durch Umsetzung mit *Morpholin* kann hieraus zu über 90% das *o-Nitro-phenylessigsäure-morpholid* vom Schmp. 142° gewonnen werden.

4) *2-[o-Nitro-phenylacetyl]-cycloheptanon*: Unter Rühren und Außenkühlung werden 100 ccm der unter 3) dargestellten Lösung von *o-Nitro-phenylacetylchlorid* in eine Mischung von 18.1 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohepten-(1)*^{15a)}, 23 ccm (0.15 Mol) *Triäthylamin* und 100 ccm absol. Chloroform derart eingetroppt, daß die Innentemp. +10° nicht übersteigt. Man rührt 2 Stdn. bei Raumtemp. nach, vertreibt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, versetzt den dunkelbraunen, breiigen Rückstand mit 30 ccm Wasser, sodann mit 30 ccm konz. *Salzsäure* und rührt über Nacht. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wird dreimal mit jeweils 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase zweimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbleibende Rückstand gewogen. Für 15 g Rückstand benötigt man für die folgende Säulenreinigung eine Füllung von 500 \times 40 mm Kieselgel. Mit Chloroform als Fließmittel isoliert man die nach Verwerfen der ersten sichtbaren Bande erhaltliche zweite Fraktion, die mit $FeCl_3$ eine violette Farbreaktion und mit Cu-Acetat eine graugrüne Fällung liefert. Ausb. 9–10 g eines hellgelben, nicht kristallisierenden Öls, R_F (Chloroform) 0.32¹⁵⁾.

UV (Methanol): λ_{max} 265 m μ (log ϵ 3.71), 290 (3.68).

5) *2-[2-Oxo-cycloheptyl]-indol (4c)*: In eine Suspension von 17.3 g (0.09 Mol) wasserfreiem $SnCl_2$ in 300 ccm absol. Äther wird bei 0° bis zur Sättigung *HCl* eingeleitet, wobei das $SnCl_2$ fast völlig in Lösung geht. In diese Mischung werden auf einmal unter Rühren 8.25 g (0.03 Mol) *2-[o-Nitro-phenylacetyl]-cycloheptanon* gegeben. Die anfangs hellgelbe Mischung färbt sich unter allmählicher Erwärmung und unter Ausstoßen von *HCl*-Dämpfen orangerot, der Äther gerät ins Sieden. Nach Beendigung der Reaktion (2–3 Stdn.) wird im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. möglichst weitgehend eingeeengt und der Rückstand unter guter Kühlung mit 300 ccm eiskalter 15proz. Natronlauge versetzt. Man schüttelt dreimal mit je 100 ccm Chloroform aus, wäscht die Chloroformphase mit Wasser annähernd neutral,

^{15a)} L. Birkofer, Sung Man Kim und H. D. Engels, Chem. Ber. **95**, 1495 (1962).

trocknet und vertreibt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand gibt aus der doppelten Menge Äthanol gelbliche Schuppen, die nach nochmaligem Umkristallisieren farblos werden. Ausb. 2.8 g (42%), Schmp. 136°, R_F (CHCl_3 /Essigester = 4:1) 0.72¹⁵⁾.

UV (Methanol): λ_{max} 272 m μ (log ϵ 3.91), 281 (3.90), 290 (3.80).

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (3480/cm), C=O 5.87 (1705).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 N 6.16 Gef. C 79.49 H 7.61 N 6.05

6) *Schmidt-Reaktion von 4c zu 2-[Indolyl-(2)]-1-aza-cyclooctanon-(8) (5c)*: 626 mg (2.5 mMol) **4c** werden in 15 ccm Chloroform unter Eiskühlung und Rühren mit 0.5 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure und danach mit 200 mg Natriumazid versetzt. Man rührt weitere 30 Min. unter Kühlung, setzt wieder 0.5 ccm Schwefelsäure und 150 mg Azid hinzu und rührt 30 Min. bei Raumtemp. Die Lösung wird nun auf Eis gegossen, dreimal mit je 50 ccm Chloroform ausgezogen, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms hinterbleibt ein grauer Feststoff, der mit Äther digeriert wird. Der unlösliche Rückstand ergibt aus Äthanol 300 mg (48%) farblose Nadeln, Schmp. 238°, R_F (CHCl_3 /Essigester = 2:1) 0.13¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 2.93 μ (3410/cm), Lactam-C=O 6.0 (1665), Lactam-NH 3.1 (3230).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.63 Gef. C 73.99 H 7.46 N 11.81

7) *Beckmann-Umlagerung von 2-[2-Oximino-cyclohexyl]-indol (6b) zu 3-[Indolyl-(2)]-1-aza-cycloheptanon-(2) (7b)*: 1.0 g **6b** werden mit 50 g Polyphosphorsäure (Merk, 82% P_2O_5) 3 Stdn. bei 60° gut gerührt. Der Ansatz wird wie vorstehend aufgearbeitet. Nach dem Abdampfen der Chloroformphase erhält man einen zunächst schmierigen Rückstand, der bei der Behandlung mit etwas Äther hellgelbe Kristalle zurückläßt. Aus Methanol gelbe Nadeln, Ausb. 350 mg (35%), R_F (Essigester) 0.52¹⁵⁾, Schmp. 176°. Die Analysenprobe wurde mehrere Stdn. bei 110° über P_2O_5 getrocknet.

IR (KBr): Indol-NH 2.97 μ (3360/cm), Lactam-NH 3.15 (3180), Lactam-Carbonyl 6.1 (1640).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (228.3) Ber. C 73.65 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.41 H 7.00 N 12.11

8) *2-[2-Oximino-cycloheptyl]-indol (6c)*: 2.3 g **4c** werden in 50 ccm Methanol mit je 2 g wasserfreiem Na-Acetat und Hydroxylaminhydrochlorid 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird in kleinen Portionen mit insgesamt 40 ccm Wasser versetzt, wobei das Oxim auskristallisiert, das in dieser Form für die folgende Umsetzung rein genug ist. Schmp. 166°, Ausb. 2.0 g (84%). Zur Analyse wurde zweimal aus ketonfreiem Äthanol umgelöst, farblose Nadeln, Schmp. 177°, R_F (CHCl_3 /Essigester = 3:1) 0.47¹⁵⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.63 Gef. C 74.00 H 7.53 N 11.63

9) *Beckmann-Umlagerung von 6c zu 3-[Indolyl-(2)]-1-aza-cyclooctanon-(2) (7c)*: 1.0 g **6c** wird mit 50 ccm Polyphosphorsäure (Merck, 82% P_2O_5) 3 Stdn. bei 60–70° verrührt. Man gießt die violett gewordene Lösung auf 700 g Eis und extrahiert nach vollständiger Lösung dreimal mit je 100 ccm Chloroform. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, mit Na-Sulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zurück bleibt ein brauner Feststoff, der mit Äther digeriert wird. Der unlösliche Anteil liefert aus Äthanol oder Methanol kaum gefärbte Nadeln, Ausb. 400 mg (40%), Schmp. 200°, R_F (CHCl_3 /Essigester = 2:1) 0.28¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 2.93 μ (3410/cm), Lactam-C=O 6.07 (1641), Lactam-NH 3.0–3.1 (3230–3200).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.63 Gef. C 74.05 H 7.62 N 11.80

10) *Schmidt-Reaktion von 2-Phenacyl-indol (8a) zu 2-Benzaminomethyl-indol (9a)*: 235 mg **8a** (1 Mol) werden in 10 ccm Chloroform unter Eiskühlung und Rühren mit 0.5 ccm konz.

Schwefelsäure und 100 mg *Na-Azid* versetzt. Nach 1 Stde. werden weitere 1 ccm konz. Schwefelsäure sowie 200 mg Azid hinzugegeben und das Rühren über 1 Stde. bei Raumtemp. fortgesetzt. Die Mischung wird dann auf Eis gegeben und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Verjagen der Chloroformphase wird der braune feste Rückstand über eine Kieselgelsäule (400 × 30 mm) mit Chloroform/Essigester (6:1) gereinigt. Nach einem Vorlauf von nicht umgesetztem Keton erscheint das Amid, das nach Abdampfen des Lösungsmittels in Methanol/Benzol/Cyclohexan (1:3:3) gelöst und durch Zugabe von Petroläther (80–100°) kristallisiert erhalten wird. Ausb. 95 mg (38%), Schmp. 164°, R_F (CHCl₃/Essigester = 6:1) 0.52¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 2.93 μ (3410/cm), Amid-NH 3.08 (3250), Amid-Carbonyl 6.1 (1640).

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.90 H 5.60 N 11.43

In ungeklärter Weise abhängig von den Versuchsbedingungen entstehen geringe Mengen – mitunter nicht nachweisbar, maximal ca. 10% – an isomerem Amid **11a**, R_F 0.32.

11) *1-Phenyl-2-[o-nitro-phenylacetyl]-propanon-(1)* (**3**): Unter Rühren werden 100 ccm einer nach 3) bereiteten Lösung von *o-Nitro-phenylessigsäurechlorid* in eine Lösung von 20.3 g *1-Morpholino-1-phenyl-propen-(1)* (0.1 Mol)¹⁶⁾ und 23 ccm (0.15 Mol) *Triäthylamin* in 100 ccm absol. Chloroform getropft, wobei die Innentemp. +10° nicht übersteigen soll. Ist das Eintropfen beendet, rührt man noch etwa 2 Stdn. bei Raumtemp., engt vollständig im Rotationsverdampfer ein, versetzt, wie unter 4) und 17) beschrieben, mit 100 ccm halbkonz. *Salzsäure*, rührt über Nacht, schüttelt nach Zusatz von 100 ccm Wasser dreimal mit je 100 ccm Chloroform aus, wäscht mit Wasser und verdampft nach dem Trocknen. Das zurückbleibende Öl wird mit ca. 20 ccm Äthanol versetzt, wobei nach dem Anreiben Kristallisation einsetzt. Aus Äthanol hellgelbe Nadeln, Ausb. 12 g (40%), Schmp. 119°, R_F (Chloroform) 0.28¹⁵⁾.

IR (KBr): C=O 5.85 μ (1710/cm), 5.94 (1685).

C₁₇H₁₅NO₄ (297.3) Ber. C 68.67 H 5.08 N 4.71 Gef. C 68.50 H 5.30 N 4.66

12) *1-Phenyl-2-[indolyl-(2)]-propanon-(1)* (**8b**): 250 ccm Äther werden mit 8.6 g wasserfreiem SnCl₂ versetzt. In diese Suspension wird unter Eiskühlung bis zur Sättigung HCl eingeleitet, wobei das SnCl₂ fast vollständig in Lösung geht. Jetzt werden unter Rühren 4.5 g (0.015 Mol) feingepulvertes **3** eingetragen. Die gelbe Lösung wird orangefarben und erwärmt sich unter Abgabe von HCl. Ist die Wärmetönung nach 2–3 Stdn. beendet, wird im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand unter Eiskühlung mit 150 ccm 15proz. Natronlauge versetzt. Man schüttelt rasch mit dreimal 100 ccm Chloroform aus, wäscht mit Wasser, trocknet mit Na-Sulfat und verdampft das Lösungsmittel. Aus dem gelbten Rückstand gewinnt man aus Äthanol hellgelbe Blättchen, die nach weiterem Umkristallisieren farblos werden. Ausb. 1.8 g (48%), Schmp. 137°, R_F (Chloroform) 0.45, (CHCl₃/Essigester = 5:1) 0.82¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (3390/cm), C=O 5.95 (1680).

UV (Methanol): λ_{max} 242 m μ (log ϵ 4.04), 270 (3.80), 282 (3.78), 291 (3.68).

C₁₇H₁₅NO (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62 Gef. C 81.56 H 6.12 N 5.79

13) *Schmidt-Reaktion von 8b zu 2-[1-Benzamino-äthyl]-indol (9b)*: Die Lösung von 300 mg **8b** in 5 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure wird mit 20 ccm Chloroform überschichtet und unter Rühren und Eiskühlung mit 300 mg *Na-Azid* versetzt. Man rührt 20 Min., fügt weitere 300 mg Azid hinzu und rührt weitere 20 Min., nach denen noch einmal 300 mg Azid hin-

¹⁶⁾ Herstellung des Enamins aus Propiophenon und Morpholin analog wie aus Acetophenon³⁾. Sdp._{0,05} 83.5°.

zugegeben werden. Nach weiteren 20 Min. Rühren bei Raumtemp. wird die Mischung in 250 ccm Eiswasser gegossen. Hiernach schüttelt man dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert den nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbleibenden grauen Feststoff aus Äthanol um. Ausb. 180 mg (56.4%) weiße Nadeln, Schmp. 189°, R_F ($\text{CHCl}_3/\text{Essigester} = 5:1$) 0.70, ($\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH} = 7:1$) 0.54, ($\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$) 0.80¹⁵).

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (3390/cm), Amid-Carbonyl 6.15 (1625), Amid-NH 3.05 (3270).

NMR (Deutero-DMSO): $\text{CH}_3 \delta -1.60$ (3H, d), $\text{>CH} -5.3$ (q), Indol-3H -6.35 , Amid-NH -8.45 (d), Indol-NH -10.84 ppm (s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.01 H 6.11 N 10.43

14) *Beckmann-Umlagerung von 2-Phenacyl-indol-oxim (10a) zu Indolyl-(2)-essigsäureanilid (11a)*: 1 g (4 mMol) **10a** werden mit 50 g *Polyphosphorsäure* 2 Stdn. bei 80° gut gerührt. Hiernach kühlt man die inzwischen dunkel gewordene Reaktionsmischung ab und gießt sie in 500 g Eis/Wasser. Wenn nach intensivem Rühren alle Phosphorsäure in Lösung gegangen ist, äthert man mehrfach aus, wäscht die Auszüge mit Wasser, trocknet und vertreibt das Lösungsmittel, wobei man einen festen, gelben bis hellbraunen Rückstand erhält.

Die Trennung von Nebensubstanzen erfolgt an einer Kieselgelsäule mit CHCl_3/Eg (6:1). **11a** besitzt auf Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{Essigester}$ (6:1) den R_F -Wert 0.32¹⁵. Nach Abdampfen der **11a** enthaltenden Säulenfraktion hinterbleiben farblose bis hellbraune Kristalle, aus Methanol farblose Blättchen, Ausb. bis zu 680 mg (68%), Schmp. 137°.

IR (KBr): Indol-NH 2.99 μ (3350/cm), Amid-Carbonyl 6.05 (1650).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 77.01 H 5.73 N 11.03

15) *syn- und anti-Form des ω -Methyl- ω -[indolyl-(2)]-acetophenonoxims (10b)*: 1.0 g **8b** werden mit je 2 g wasserfreiem *Na-Acetat* und *Hydroxylaminhydrochlorid* in 50 ccm ketonfreiem Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ccm Wasser versetzt, dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. eingeengt. Der Rückstand enthält neben wenig Keton die beiden stereoisomeren Oxime. Die Trennung erfolgt über eine Kieselgelsäule (500 \times 40 mm) mit $\text{CHCl}_3/\text{Essigester}$ (7:1). Nach einem kurzen Vorlauf, der das nicht umgesetzte Keton enthält, erscheint zunächst die niedriger schmelzende *syn*-Form und darauf das höher schmelzende *anti*-Oxim. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben die Oxime in Form stabiler, farbloser Kristalle zurück. Sie können aus Methanol umkristallisiert werden. Das höherschmelzende *anti*-Oxim fällt erst nach Verweilen in der Tiefkühltruhe vollständig aus. Gesamtausb. 560 mg (52%), *syn*-Form 350 mg, Schmp. 148°, *anti*-Form 210 mg, Schmp. 163°, R_F ($\text{CHCl}_3/\text{Essigester} = 5:1$) *syn*-Form 0.53, *anti*-Form 0.37¹⁵.

IR (KBr, *syn*- und *anti*-Form): Indol-NH 2.95 μ (3390/cm). Im Bereich vermuteter Wasserstoffbrücken (2800–3600/cm) keine deutliche Änderung von *syn* nach *anti*.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 76.83 H 6.18 N 10.51

16) *Beckmann-Umlagerung von 10b zu 2-[Indolyl-(2)]-propionsäureanilid (11b)*: 264 mg des Gemisches der *syn*- und *anti*-Form von **10b** (1 mMol) werden in 50 ccm *Polyphosphorsäure* 3 Stdn. bei 75° gerührt. Die violett gewordene Lösung wird auf 500 g Eis gegossen und nach vollständiger Lösung der Polyphosphorsäure dreimal mit je 75 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird nach Waschen mit Wasser mit Na-Sulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der zurückbleibende gelbe Feststoff liefert aus Äthanol farblose Nadeln. Ausb. 140 mg (53%), Schmp. 156°, R_F ($\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH} = 7:1$) 0.49, ($\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$) 0.80, ($\text{CHCl}_3/\text{Essigester} = 5:1$) 0.70¹⁵).

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (3390/cm), Amid-NH 3.05 (3280), Amid-Carbonyl 6.03 (1660).

NMR (Deutero-DMSO): CH_3 δ -1.55 (3H, d), >CH -4.08 (1H, q), Indol-3-H -6.3 (s), Amid-NH -8.67 (Austausch in D_2O), Indol-NH -9.57 (austauschbar in D_2O), Benzolprotonen -6.9 bis 7.9 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.01 H 6.18 N 10.71

17) *1-Phenyl-1-[o-nitro-phenylacetyl]-propanon-(2)* (**2**): 100 ccm der nach 3) dargestellten Lösung von *o-Nitro-phenylacetylchlorid* werden unter Rühren in eine Lösung von 20.3 g *2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1)* (**1**)¹⁷⁾ (0.1 Mol) und 23 ccm *Triäthylamin* (0.15 Mol) in 100 ccm absol. Chloroform getropft, wobei die Innentemp. +10° nicht übersteigen darf. Ist das Eintropfen beendet, wird weitere 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und darauf das Chloroform bei Raumtemp. so weit wie möglich abgedampft. Der Rückstand wird mit 60 ccm halbkonz. *HCl* versetzt und 15 Stdn. gerührt.

Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wird dreimal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase, wie unter 4) beschrieben, weiterverarbeitet. Der nach dem Vertreiben des Chloroforms verbleibende Rückstand wird mit 20 ccm Äthanol versetzt, worauf in der Kälte Kristallisation einsetzt. Die Kristalle bestehen zur Hauptsache aus **2** und einem intensiv gelben Pyronderivat. Sie werden mit siedendem Methanol behandelt, wobei das Pyron größtenteils ungelöst zurückbleibt. Das Diketon gewinnt man durch Einengen des Methanols rein.

Zur Erhöhung der Ausb. wird die ursprüngliche Mutterlauge zur Trockne eingeeengt und **2** über eine Kieselgelsäule (500 \times 35 mm) mit Chloroform als Fließmittel von einem Vorlauf von Phenylaceton, einem langsamer laufenden weiteren Diketon und einigen nicht laufenden Zersetzungsprodukten abgetrennt. Die Diketonfraktionen geben mit FeCl_3 eine rote Farb-reaktion. Gesamtausb. an **2** 6.0 g (20%), Schmp. 108°, R_F (Chloroform) 0.33¹⁵⁾.

IR (KBr): C=O 6.25 μ (1600/cm).

NMR (Deutero-DMSO): CH_3 δ -1.9 ppm (3H, s), $-\text{CH}_2-$ -3.9 (2H, s), arom. H -7.1 bis -8.2 (9H, m).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (297.3) Ber. C 68.67 H 5.08 N 4.71 Gef. C 68.81 H 4.75 N 4.62

18) *2-[2-Oxo-1-phenyl-propyl]-indol* (**12**): 6.0 g **2** (0.02 Mol) werden in einer Schüttelbirne in 500 ccm Methanol mit 2 g 5proz. *Pd/Kieselgur* und *Wasserstoff* bei Normaldruck geschüttelt. Nach ca. 15 Min. sind 1660 ccm H_2 verbraucht, und die Aufnahme ist beendet. Das fast farblose Filtrat färbt sich an der Luft sehr schnell dunkel und wird möglichst rasch i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der hellrote Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und in Chloroform über eine Kieselgelsäule (400 \times 40 mm) gereinigt. Nach einem kleinen Vorlauf eines roten Zersetzungsproduktes tritt **12** aus; der Vorgang wird zweckmäßig mit Zimt-aldehyd/*HCl* getüpfelt. Nach Verjagen des Chloroforms hinterbleibt ein hellrotbraunes Öl, das beim Abkühlen oder beim Anreiben mit Petroläther kristallisiert. Nach dem Umlösen aus Äthanol verbleiben fast farblose schuppige Kristalle. Ausb. 3.5 g (70%), Schmp. 83.5°, R_F (Chloroform) 0.38, (CHCl_3 /Essigester = 3:1) 0.73¹⁵⁾.

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (3390/cm), C=O 5.85 (1710).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62 Gef. C 81.73 H 6.21 N 5.33

19) *2-[2-Oximino-1-phenyl-propyl]-indol* (Oxim von **12**): 500 mg **12** werden in 50 ccm ketonfreiem Äthanol mit je 1 g wasserfreiem *Na-Acetat* und *Hydroxylaminhydrochlorid* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Während des Abkühlens werden in kleinen Portionen

¹⁷⁾ D. Pocar, G. Bianchetti und P. Dalla Croce, Gazz. chim. ital. **95**, 1220 (1965).

insgesamt 20 ccm Wasser zugesetzt, wobei das gebildete *Oxim* auskristallisiert. Aus ketonfreiem Äthanol farblose Nadeln, Ausb. 450 mg (85%), Schmp. 190°, R_F (CHCl₃/Essigester 3:1) 0.5¹⁵).

IR (KBr): Indol-NH 2.95 μ (339/cm), im Bereich 1600–1800/cm sehr schwache Banden.

C₁₇H₁₆N₂O (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.15 H 5.96 N 10.75

20) *Schmidt-Reaktion von 12 zu 2-[α -Acetamino-benzyl]-indol (13)*: 250 mg **12** (1 Mol) werden in 5 ccm Chloroform unter Eiskühlung und Rühren mit 0.5 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure und 100 mg Na-Azid versetzt. Man rührt 40 Min. unter Eiskühlung, fügt weitere 0.3 ccm Schwefelsäure und 100 mg Na-Azid hinzu und rührt weitere 30 Min. bei Raumtemp. Dann wird in 300 ccm Wasser gegossen, dreimal mit 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, über Na-Sulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (200 \times 30 mm) mit Chloroform/Essigester (3:1) aufgetrennt. Nach einem Vorlauf mit einem R_F -Wert wenig kleiner als 1 gewinnt man **13**, das nach Vertreiben des Lösungsmittels als bräunlicher Feststoff zurückbleibt. Aus Äthanol fast farblose Nadeln, Ausb. 100 mg (40%), Schmp. 151°, R_F (CHCl₃/Essigester = 3:1) 0.3¹⁵).

IR (KBr): Indol- und Amid-NH zusammenfallend 3.0 μ . (3330/cm), Amid-C=O 6.1 (1640).

C₁₇H₁₆N₂O (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 76.78 H 6.03 N 10.26

21) *2-Phenyl-cyclohexanon*¹⁸): 130 g einmal aus Ligroin umkristallisiertes, technisches *o*-Phenyl-phenol werden in 250 ccm Methanol unter Zusatz von 30 g Raney-Nickel im Autoklaven bei 85° und 140 atü H₂ hydriert, bis die Wasserstoffnahme bei 2.4 Mol H₂ langsamer geworden ist. Die Lösung wird nach dem Abkühlen filtriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt und mit 0.5*n* NaOH versetzt. Man schüttelt mit Äther zweimal aus, wäscht den Äther mit Wasser, trocknet und zieht das Lösungsmittel soweit wie möglich im Rotationsverdampfer ab, den Rückstand fraktioniert man i. Vak. Das 2-Phenyl-cyclohexanol, Sdp.₃ 105°, kristallisiert nach der Destillation fast völlig. Ausb. 90 g (75%).

In eine Mischung von 74 g tert.-Butylalkohol (1 Mol) und 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff werden 50 g Chromtrioxid eingetragen. Nachdem alles Chromtrioxid in Lösung gegangen ist (ca. 2 Stdn.) wird mit Na-Sulfat das ausgeschiedene Wasser entfernt und die getrocknete Lösung in eine Mischung von 88 g 2-Phenyl-cyclohexanol mit 400 ccm Tetrachlorkohlenstoff, die sich in einem mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Kolben befindet, gegossen. Man fügt 100 ccm Eisessig in kleinen Portionen hinzu, wobei der Tetrachlorkohlenstoff heftig ins Sieden gerät. Ist die Wärmetönung beendet und der Ansatz ohne äußere Kühlung auf Raumtemp. gekommen, wird mit 1*n* NaOH bis zur essigsäuren Reaktion versetzt und mit Äther 2 Tage perforiert. Der Äther wird daraufhin i. Vak. abgezogen und der Rückstand bei 20 Torr destilliert. Das Keton, Sdp.₂₀ 165°, wird nach der Destillation fest. Es wird in wenig warmem Äther gelöst und kristallisiert beim Stehenlassen in der Tiefkühltruhe in weißen Nadeln, Ausb. 30 g (32%, bezogen auf den Alkohol), Schmp. 58°.

22) *Schmidt-Reaktion von 2-Phenyl-cyclohexanon zu 2-Phenyl-1-aza-cycloheptanon-(7)*: 500 mg 2-Phenyl-cyclohexanon in 5 ccm Chloroform werden mit 3.4 ccm einer 1*n* Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform versetzt. Unter Rühren werden im Verlauf von 30 Min. 0.6 ccm konz. Schwefelsäure eingetropft. Es wird nun noch 90 Min. nachgerührt und die Lösung dann auf 100 g Eis gegossen. Mit Chloroform wird dreimal ausgeschüttelt, der Auszug gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird dann über eine Kieselgelsäule (Essigester) (400 \times 30 mm) aufgetrennt. Nach zwei kleine-

¹⁸) J. v. Braun, H. Gruber und G. Kirschbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3664 (1962).

ren Vorläufen verläßt das Hauptprodukt die Säule. Nach Eindampfen des Lösungsmittels aus Äthanol farblose Nadeln, Ausb. 350 mg (67%), Schmp. 140°, R_F (Essigester) 0.53¹⁵⁾.

$C_{12}H_{15}NO$ (189.3) Ber. C 76.15 H 7.99 N 7.40 Gef. C 75.91 H 7.81 N 7.35

Diese Verbindung wurde von *Wenkert*¹⁹⁾ durch Beckmann-Umlagerung von 2-Phenylcyclohexanon-oxim erhalten.

23) *Reduktion von 5a zu 2-[Indolyl-(2)]-piperidin (15)*: 700 mg **5a** werden in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran nach Zugabe von 1.5 g $LiAlH_4$ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das überschüss. $LiAlH_4$ durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, die Lösung dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt und der Auszug nach Waschen mit Wasser mit Na-Sulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloser Feststoff, der aus Cyclohexan farblose, sternförmige Nadeln ergibt, Ausb. 600 mg (93%), Schmp. 135°, R_F (Methanol) 0.20¹⁵⁾.

$C_{13}H_{16}N_2$ (200.3) Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99 Gef. C 77.80 H 8.01 N 13.92

¹⁹⁾ *E. Wenkert* und *B. F. Barnett*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4677 (1966).