

### 31. Intramolekulare Additionen $\alpha$ -lithierter Amide; eine neue Synthese von 2-Aryl- und 2-Vinylindolen

von Hans Greuter und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistr. 76, CH-8001 Zürich

(14. XII. 73)

*Summary.* The N-alkylated 2-benzoylamino-benzophenones **2a-e** on treatment with lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran at  $-78^\circ$  gave the cyclic alcohols **3a-e** which were dehydrated with phosphorous oxychloride/pyridine to give the indoles **4a-e** in 30–72% yield (*Scheme 1*).

Kürzlich erschienene Arbeiten von *Jones & Suárez* [1] über eine neue Synthese von 2-Acylindolen veranlassen uns, unsere Ergebnisse betr. eine neue Synthese von 2-Aryl- und 2-Vinylindolen bekanntzugeben.

Ausgehend von 2-Benzoylamino-5-chlor-benzophenon (**1**) wurden mit Natriumhydrid und Benzyl- oder Allylhalogeniden in Dimethylformamid die N-alkylierten Amide **2a-d** in 57–89% Ausbeute hergestellt (*Schema 1*); **2e** liess sich durch Benzoylierung von 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon<sup>1)</sup> in 94% Ausbeute gewinnen. Die kristallisierten Amide gaben korrekte Analysen, IR-, NMR.- und Massenspektren (vgl. exp. Teil).

Bei der Umsetzung von **2a-e** in Tetrahydrofuran bei  $-78^\circ$  mit überschüssigem Lithium-diisopropylamid erhielt man nach dem Zersetzen mit Wasser die Alkohole **3a-e**; dünnschicht-chromatographisch liess sich bei **3c** und **3d** das Vorliegen eines Gemisches von Diastereomeren nachweisen (Verhältnis *ca.* 1:1); **3a, b, e** gaben einen einzigen Fleck.

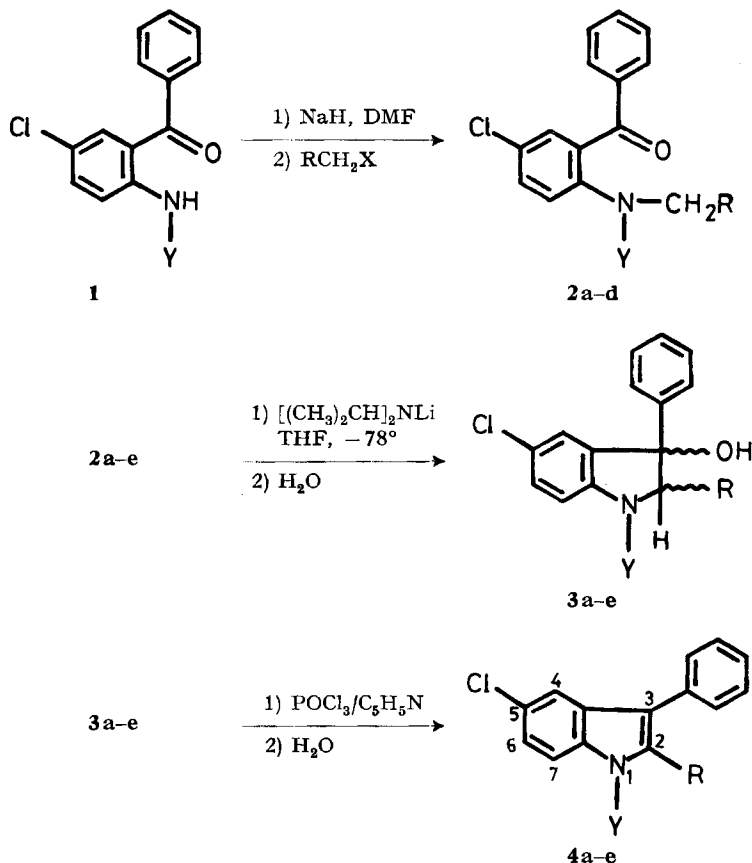
Die Rohalkohole wurden ohne weitere Reinigung mit Phosphoroxychlorid/Pyridin zu den Indolen **4a-e** dehydratisiert. Die benzolische Lösung der Rohprodukte wurde über Kieselgel filtriert und nach Umkristallisation der Eindampfungsrückstände die reinen N-Benzoylindole in 30–72% Ausbeute erhalten. Durch Entbenzoylierung von **3a** und **3e** mit methanolischer Kalilauge liessen sich die bereits früher auf anderen Wegen erhaltenen freien Indole **4a-H** (Y = H) (Smp. 117,1–117,6°, Lit. 130–131° [2]<sup>2)</sup>) und **4e-H** (Y = H, Smp. 91,0–91,4°, Lit. 91° [3]) gewinnen.

Die Struktur der Indole **4a-e** folgt aus Analysenresultaten und den spektralen Daten (siehe exp. Teil). In den NMR.-Spektren absorbieren die aromatischen Protonen der Verbindungen **4a-d** im Bereich von 7,8–6,5 ppm. Das in Stellung 2 unsubstituierte Indol **4e** stellt insofern einen Sonderfall dar, als H(7) bei tiefem Feld (8,53 ppm) erscheint. Das Fehlen eines Substituenten an C(2) bewirkt aus sterischen

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Dr. A. Szente, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Überlassung dieser Substanz.

<sup>2)</sup> **4a-H**, Smp. 116,5–117,5°, wurde auch aus Desoxybenzoin und 4-Chlorphenylhydrazin nach [2] erhalten.

Schema 1



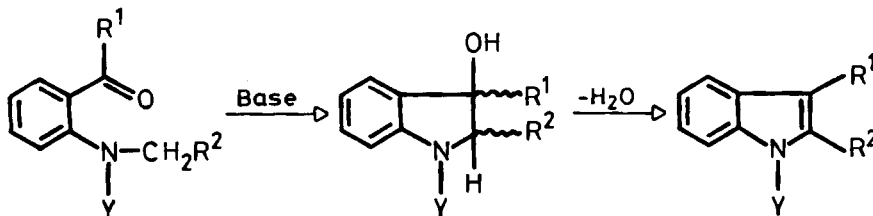
a)  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  b)  $\text{R} = (p\text{-Cl})\text{-C}_6\text{H}_4$  c)  $\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$  d)  $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  e)  $\text{R} = \text{H}$   
 $\text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}, \text{H}$

Gründen eine stark bevorzugte Populierung derjenigen Konformation, in der die C=O-Gruppe des N-Benzoylrestes *syn* zu H(7) steht, was zu einer starken Entschirmung dieses Protons führt (vgl. [4]). Die Vinyl-indole **4c** und **4d** enthalten zudem die Signale einer Vinyl- bzw. Isopropenylgruppe mit Absorptionen bei 6,46 ppm (1 H) und 5,10–4,75 ppm (2 H) bzw. Absorptionen bei 4,88 ppm (2 H) und 1,60 ppm (3 H). Die UV.-Spektren (Alkohol) der 2-substituierten Indole **4a–d** sind durch Maxima bei 234–239 nm ( $\epsilon = 33\,800\text{--}38\,500$ ) sowie bei 277–294 nm ( $\epsilon = 15\,900\text{--}18\,500$ ) gekennzeichnet. Die Verbindung **4e** zeigt Maxima bei 228 nm ( $\epsilon = 35\,500$ ), 255 nm ( $\epsilon = 24\,200$ ) und 313 nm ( $\epsilon = 9800$ ).

Die voranstehend beschriebene Synthese stellt einen Spezialfall der im *Schema 2* angegebenen Indolsynthese dar. Bisher wurden jedoch nur solche Edukte eingesetzt, in denen  $\text{R}^2$  die Acidität der benachbarten Methylenprotonen stark erhöht ( $\text{COCOC}_6\text{H}_5$  [5];  $\text{COOCH}_3$  [1] [6];  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CN}$  [1]). Im Falle  $\text{R}^2 = \text{Aryl}$ , Vinyl oder H ist eine sehr starke Base, wie z.B. Lithium-diisopropylamid zur Deprotonierung nötig

(vgl. [7]). Dadurch wird der Anwendungsbereich aber auf *o*-Benzoylaminobenzaldehyde oder -ketone beschränkt, die keine Enolate bilden können ( $R^1 = \text{Aryl}$ , Vinyl, aber  $\neq \text{CHRR}'$ ). Innerhalb dieser Grenzen erlaubt die beschriebene Syn-

Schema 2



these somit den Zugang zu verschiedenen substituierten 2,3-Diarylimidolen sowie zu 2-Vinylimidolen, zu Systemen also, von denen bisher nur wenige Vertreter bekannt sind (vgl. [8]).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen:** vgl. [9].

#### 1. Herstellung der N-alkylierten 2-Benzoylamino-5-chlor-benzophenone.

1.1. 2-Benzoylamino-5-chlor-benzophenon (**1**). 46,33 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon (0,2 mol) wurden in 200 ml Pyridin gelöst und langsam mit 31,0 g Benzoylchlorid (0,22 mol) versetzt. Man liess das Gemisch, das sich nach der Zugabe des Säurechlorids auf 60° erwärmt hatte, über Nacht stehen, versetzte mit 50 ml Wasser und rührte eine Std., bevor weitere 500 ml Wasser zugesetzt wurden. Das abgeschiedene Benzamid wurde in Methylenechlorid aufgenommen, die organischen Extrakte mit 2N Schwefelsäure gewaschen und anschliessend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampfte man ein und erhielt 65,7 g (98%) Rohprodukt als feine gelbliche Nadeln vom Smp. 106–107°. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3330 (N–H), 1690, 1650 (C=O). – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11,65 (breites s; N–H); 8,99 (d,  $J = 9$  Hz; H-3); 8,15–7,85 (m; 2 arom. H); 7,85–7,35 (m; 10 arom. H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	Ber. C 71,53	H 4,20	Cl 10,55%	N 4,17
(335,79)	Gef. „ 71,68	„ 4,08	„ 10 51%	„ 4,18

1.2. Alkylierungen. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift:* 1,0 g einer 50proz. Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl (entsprechend 20,8 mmol Hydrid) wurden in trockenem Hexan aufgeschlämmt. Nachdem man 5 Min. kräftig gerührt hatte, liess man einige Min. stehen und decantierte das Lösungsmittel ab. Man fügte 20 ml trockenes Dimethylformamid (DMF) zu, trieb durch einen kräftigen Argon-Strom die Luft aus dem Reaktionsgefäss und liess anschliessend eine Lösung von 6,72 g **1** (20 mmol) in 20 ml DMF eintropfen. Man rührte eine Std. bei 50° und fügte dann 20 mmol des Alkylhalogenids bei. Nach 2–16-stdg. Reaktion bei 50° versetzte man das erkaltete Reaktionsgut mit 150 ml Wasser und nahm in Methylenechlorid auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

1.2.1. 2-(N-Benzylbenzamido)-5-chlor-benzophenon (**2a**). Das Natriumsalz von 3,36 g **1** (10 mmol) wurde mit 1,73 g Benzylbromid (10 mmol) 16 Std. bei Raumtemp. umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Methanol/Wasser 15:1 erhielt man 3,30 g (78%) Kristalle vom Smp. 113–115°. – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1670, 1650 (C=O). – NMR. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,80–6,75 (m; 18 arom. H); 5,87 (breites d,  $J = 14$  Hz;  $\text{H}_a\text{-1}'$ ); 4,14 (breites d,  $J = 14$  Hz;  $\text{H}_b\text{-1}'$ ). – MS.

(*m/e*): 425 ( $M^+$ , 36%), 320 ( $M - C_6H_5CO$ , 100%), 105 ( $C_6H_5CO$ , 93%), 91 ( $C_7H_7$ , 46%), 77 ( $C_6H_5$ , 60%).

$C_{27}H_{20}ClNO_2$	Ber. C 76,14	H 4,73	Cl 8,32%	N 3,28
(425,91)	Gef. „ 75,85	„ 5,00	„ 7,84%	„ 3,05

1.2.2. 2-(*N-p*-Chlorbenzylbenzamido)-5-chlor-benzophenon (**2b**). Das Natriumsalz von 6,72 g **1** (20 mmol) wurde mit 3,22 g *p*-Chlorbenzylchlorid (20 mmol) 16 Std. bei 50° umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in 40 ml Äther und 10 ml Hexan aufgenommen. Durch langsames Eindunsten des Lösungsmittels auf ca. 30 ml erhielt man 6,53 g (71%) Kristalle vom Smp. 99–100,5°. – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 1675, 1655 (C=O). – NMR. (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,70–6,70 (*m*; 17 arom. H); 5,65 (breites *d*, *J* = 14 Hz;  $H_a-1'$ ); 4,32 (breites *d*, *J* = 14 Hz;  $H_b-1'$ ). – MS. (*m/e*): 459 ( $M^+$ , 0,4%), 354 ( $M - C_6H_5CO$ , 45%), 105 ( $C_6H_5CO$ , 100%), 77 ( $C_6H_5$ , 88%).

$C_{27}H_{16}Cl_2NO_2$	Ber. C 70,44	H 4,16	Cl 15,40%	N 3,04
(460,36)	Gef. „ 70,76	„ 4,33	„ 15,04%	„ 3,00

1.2.3. 2-(*N-Allyl*benzamido)-5-chlor-benzophenon (**2c**). Das Natriumsalz von 6,72 g **1** (20 mmol) wurde mit 2,60 g Allylbromid (21,5 mmol) 1 Std. bei Raumtemp. und 1 Std. bei 50° umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 4:1 erhielt man 6,65 g (89%) Kristalle vom Smp. 129–130,5°. – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 1690, 1650 (C=O). – NMR. (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,80–6,80 (*m*; 13 arom. H); 6,30–5,70 (breites *es*,  $H-2'$ ); 5,30–4,70 (*m*;  $H_2-3'$  und  $H_a-1'$ ); 4,20–3,65 (breites *es*;  $H_b-1'$ ). – MS. (*m/e*): 375 ( $M^+$ , 6%), 270 ( $M - C_6H_5CO$ , 56%), 105 ( $C_6H_5CO$ , 100%), 77 ( $C_6H_5$ , 80%).

$C_{23}H_{18}ClNO_2$	Ber. C 73,49	H 4,82	Cl 9,43%	N 3,72
(375,85)	Gef. „ 73,21	„ 4,88	„ 9,57%	„ 3,48

1.2.4. 2-(*N-β*-Methylallylbenzamido)-5-chlor-benzophenon (**2d**). Das Natriumsalz von 6,72 g **1** (20 mmol) wurde mit 2,75 g  $\beta$ -Methylallylchlorid (30 mmol) 6 Std. bei 50° umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 4:1 erhielt man 4,64 g (57%) Kristalle vom Smp. 119–121°. – IR. ( $CHCl_3$ ): 1670, 1650 (C=O). – NMR. (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,80–6,80 (*m*; 13 arom. H); 5,15 (breites *d*, *J* = 14 Hz;  $H_a-1'$ ); 4,90 (breites *s*;  $H_2-3'$ ); 3,60 (breites *d*, *J* = 14 Hz;  $H_b-1'$ ); 1,82 (breites *s*;  $CH_3-2'$ ). – MS. (*m/e*): 389 ( $M^+$ , 10%), 284 ( $M - C_6H_5CO$ , 37%), 105 ( $C_6H_5CO$ , 100%), 77 ( $C_6H_5$ , 62%).

$C_{24}H_{20}ClNO_2$	Ber. C 73,93	H 5,17	Cl 9,09%	N 3,59
(389,88)	Gef. „ 74,05	„ 5,46	„ 8,86%	„ 3,44

1.3. 2-(*N-Methyl*benzamido)-5-chlor-benzophenon (**2e**). 6,2 g 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon (25 mmol) wurden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 4,2 g Benzoylchlorid (30 mmol) versetzt. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemp. arbeitete man analog 1.1. auf. Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol/Wasser 4:1 erhielt man 8,24 g (94%) Kristalle vom Smp. 107,5–109°. – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 1670, 1650 (C=O). – NMR. (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,80–6,95 (*m*; 13 arom. H); 3,40 (*s*; N- $CH_3$ ). – MS. (*m/e*): 349 ( $M^+$ , 10%), 244 ( $M - C_6H_5CO$ , 39%), 105 ( $C_6H_5CO$ , 100%), 77 ( $C_6H_5$ , 48%).

$C_{21}H_{16}ClNO_2$	Ber. C 72,10	H 4,61	Cl 10,13%	N 4,00
(349,81)	Gef. „ 72,28	„ 4,74	„ 10,05%	„ 3,88

**2. Cyclisierung und Dehydratisierung zu den Indolen 4a–e.** – *Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Zur Lösung von 2,5 g Diisopropylamin (25 mmol) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) tropfte man unter Argonatmosphäre 10 ml einer ca. 2,5M Lösung von Butyllithium in Hexan. Man hielt 30 Min. bei 50°, kühlte auf –78° und liess hierauf eine Lösung von 10 mmol **2a–e** in 20 ml abs. THF zutropfen, so dass die Temperatur –70° nicht überstieg. Man rührte 5 Std. bei –78°, zersetzte unter kräftigem Rühren mit 10 ml Wasser und erwärmte auf Zimmertemperatur. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 20 ml Pyridin aufgenommen. Man versetzte bei –20° mit 10 g Phosphoroxychlorid, rührte 16 Std. bei Raumtemp., gab das Reaktionsgut vorsichtig auf Eis, extrahierte mit Methylenchlorid, wusch die Extrakte mit 2N Schwefelsäure und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde der in Benzol gelöste Rückstand über 50 g Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

2.1. 1-Benzoyl-5-chlor-2,3-diphenyl-indol (**4a**). Aus 850 mg **2a** (2 mmol) wurden nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester 590 mg (72%) **4a**, Smp. 141,3–142°, gewonnen. – UV. (CH<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\max}$ : 236 (38230), 286 (17930);  $\lambda_{\min}$ : 265 (15570). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1690 (C=O). – NMR. (60 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 7,85–6,50 (*m*; arom. H). – MS. (*m/e*): 407 (*M*<sup>+</sup>, 12%), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 100%), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 38%).

C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> ClNO	Ber. C 79,50	H 4,44	Cl 8,69%	N 3,43
(407,90)	Gef. „ 79,80	„ 4,58	„ 8,87%	„ 3,73

2.2. 1-Benzoyl-5-chlor-2-p-chlorphenyl-3-phenyl-indol (**4b**). Aus 4,60 g **2b** (10 mmol) erhielt man nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigester 2,85 g (64%) **4b**, Smp. 192–193°. – UV. (CH<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\max}$ : 237 (38520), 292 (18460);  $\lambda_{\min}$ : 266 (15490). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1695 (C=O). – NMR. (60 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 7,85–6,60 (*m*; arom. H). – MS. (*m/e*): 441 (*M*<sup>+</sup>, 13%), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 100%), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 32%).

C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	Ber. C 73,31	H 3,87	Cl 16,02%	N 3,16
(442,34)	Gef. „ 73,61	„ 4,12	„ 15,93%	„ 3,13

2.3. 1-Benzoyl-5-chlor-3-phenyl-2-vinyl-indol (**4c**). Aus 750 mg **2c** (2 mmol) erhielt man nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester 435 mg (61%) **4c**, Smp. 148,5–149°. – UV. (CH<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\max}$ : 239 (33840), 294 (15900);  $\lambda_{\min}$ : 263 (12450). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1690 (C=O). – NMR. (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 7,70–6,75 (*m*; 13 arom. H), 6,46 (*d* × *d*, *J*<sub>1',2'a</sub> = 17,5 Hz, *J*<sub>1',2'b</sub> = 11 Hz; *H*-1'); 5,03 (*d* × *d*, *J*<sub>2'a,1'</sub> = 17,5 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 1 Hz; *H*<sub>a</sub>-2'), 4,79 (*d* × *d*, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 11 Hz, *J*<sub>2'b,2'a</sub> = 1 Hz; *H*<sub>b</sub>-2'). – MS. (*m/e*): 357 (*M*<sup>+</sup>, 12%), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 100%), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 53%).

C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClNO	Ber. C 77,20	H 4,50	Cl 9,90%	N 3,91
(357,84)	Gef. „ 77,26	„ 4,81	„ 10,13%	„ 3,50

2.4. 1-Benzoyl-5-chlor-2-isopropenyl-3-phenyl-indol (**4d**). 800 mg **2d** (2 mmol) ergaben 540 mg (71%) **4d**, Smp. 143–144°. – UV. (CH<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\max}$ : 234 (35160), 277 (16540);  $\lambda_{\min}$ : 264 (14870). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1693 (C=O). – NMR. (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 7,75–6,80 (*m*; 13 arom. H); 4,84 (schmales *m*; *H*<sub>2</sub>-2'); 1,60 (*s* mit Feinstruktur; CH<sub>3</sub>-1'). – MS. (*m/e*): 371 (*M*<sup>+</sup>, 20%), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 100%), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 31%).

C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClNO	Ber. C 77,51	H 4,87	Cl 9,53%	N 3,76
(371,86)	Gef. „ 77,53	„ 4,96	„ 9,41%	„ 3,65

2.5. 1-Benzoyl-5-chlor-3-phenyl-indol (**4e**). Aus 3,5 g **2e** (10 mmol) erhielt man nach 2maligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester 1,02 g (30%) **4e**, Smp. 140,5–141,5°. – UV. (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$ : 228 (35480), 255 (24160), 313 (9800);  $\lambda_{\min}$ : 244 (22300), 294 (6420). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1695 (C=O). – NMR. (60 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 8,53 (*d*, *J*<sub>7,8</sub> = 8,5 Hz; *H*-7); 7,82 (*d*, *J*<sub>4,6</sub> = 2 Hz; *H*-4); 7,50–6,85 (*m*; 12 arom. H). – MS. (*m/e*): 331 (*M*<sup>+</sup>, 23%), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 100%), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 33%).

C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClNO	Ber. C 76,01	H 4,25	Cl 10,68%	N 4,22
(331,80)	Gef. „ 75,78	„ 4,27	„ 10,67%	„ 4,09

3. Entbenzoylierungen. – Je 50 mg **4a** bzw. **4e** wurden in 3 ml Claisenlauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdünnte mit dem gleichen Volumcn Wasser, extrahierte mit Äther und trocknete die Extrakte über Natriumsulfat. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Aus **4a** erhielt man 23 mg **4a**-H (62%), Smp. 116–117°; eine weitere Kristallisation aus Benzol ergab Kristalle mit Smp. 117–117,5°, und nochmaliges Kristallisieren aus Äthanol erhöhte den Smp. auf 117,1–117,6°. Aus **4e** erhielt man 20 mg (59%) **4e**-H, Smp. 91,0–91,4°.

4. Kontrollversuch (vgl. [2]). – 4,80 g 4-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid (26,8 mmol) wurden durch Schütteln mit 30 ml 2*N* Natronlauge in die freie Base überführt, mit Äther extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Man versetzte den Rückstand mit 5,2 g Desoxybenzoin (26,5 mmol) und erhitzte das Gemisch während 1 Std. auf 90°. Nach dem Erkalten nahm man in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat und dampfte ein. 1,5 g (4,7 mmol) des rohen Hydrazons wurden in 15 ml Eisessig gelöst, mit 700 mg Bortrifluorid-Ätherat versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die heisse Lösung wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol erhielt man 1,09 g (73%) Kristalle vom Smp. 116,5–117,5°, Misch-Smp. mit dem durch Entbenzoylierung erhaltenen **4a**-H: 116,5–117,5°. – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3450 (N-H), 1610, 1582, 1508 (Aromat); ununterscheidbar vom IR.-Spektrum des Entbenzoylierungsproduktes **4a**-H. – NMR. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,15 (breites *s*; *H*-1); 7,60 (schmales *m*; *H*-4); 7,50–7,15 (*m*; 12 arom. H). – MS. (*m/e*): 303 (*M*<sup>+</sup>, 100%).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. D. Jones & T. Suárez, *J. org. Chemistry* **37**, 3622 (1972); C. D. Jones, *ibid.* **37**, 3624 (1972).  
 [2] D. W. Ockenden & K. Schofield, *J. chem. Soc.* **1957**, 3175.  
 [3] P. Bravo, G. Gaudiano & A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Letters* **1969**, 679.  
 [4] T. L. Lemke, *J. chem. Eng. Data* **16**, 260 (1971).  
 [5] G. Kempter & E. Schiewald, *J. prakt. Chem.* **28**, 169 (1965).  
 [6] R. I. Fryer, J. V. Early & L. H. Sternbach, *J. org. Chemistry* **32**, 3798 (1967).  
 [7] A. Walser & G. Silverman, *J. heterocycl. Chemistry* **10**, 883 (1973).  
 [8] L. R. Smith in 'The chemistry of heterocyclic compounds: Indoles, Part II', Wiley-Interscience, New York 1972.  
 [9] H. Greuter & H. Schmid, *Helv.* **55**, 2382 (1972).

### 32. Transition Metal Ions and Amides, VI<sup>1)</sup>. Complexation of the Neutral and the Anionic Forms of 3,7-Diazanonanedioic Acid Diamide and 3,7-Diazanonanedioic Acid Diethylamide with Cu<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup>

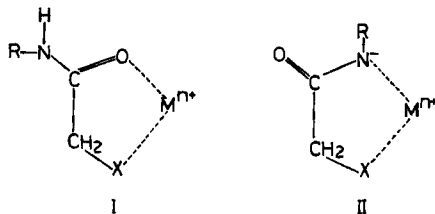
by Thomas A. Kaden and Andreas D. Zuberbühler

Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel

(17. XII. 73)

*Summary.* Two tetradentate ligands, 3,7-diazanonanedioic acid diamide (DANA) and 3,7-diazanonanedioic acid diethylamide (DANEA) have been synthesized and their complexes with Cu<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> studied potentiometrically and spectrophotometrically. Three monomeric species, ML, MH<sub>-1</sub>L, and MH<sub>-2</sub>L, are formed. In ML, the two carbonyl oxygens are bound to the metal ions. Whilst Cu<sup>2+</sup> gives complexes CuH<sub>-1</sub>DANA<sup>+</sup> and CuH<sub>-1</sub>DANEA<sup>+</sup> with one deprotonated amide group, the corresponding Ni<sup>2+</sup> chelates do not exist in detectable concentrations. CuH<sub>-2</sub>DANA and NiH<sub>-2</sub>DANA are formed below pH 9. In the case of the diethyl derivative DANEA, however, steric interaction strongly hinders coordination of two deprotonated amide groups.

A straightforward study of the interconversion of complexes with the neutral (I) and the deprotonated (II) amide group is difficult with oligopeptides and similar ligands like N,N'-diglycyl-ethylenediamine, since pre-equilibria of unknown influence must be taken into account [2]. In two previous papers [2] [3] we have shown that ligands with terminal amide groups are especially suitable for that purpose.



In the case of the terdentate ligands N<sup>α</sup>-(2-pyridylmethyl)-glycineamide and N<sup>α</sup>-(2-pyridylmethyl)-glycineethylamide, a stabilization by 3–4 orders of magnitude was observed when the carbonyl oxygen was coordinated to the metal ion forming a five-membered chelate ring. The kinetics of the interconversion could be explained by

<sup>1)</sup> Part V, s. [1].