

Synthese neuer Indolmethanamine durch *Leimgruber-Batcho* Reaktion

Peter Stanetty* und Herbert Koller

Abteilung für Chemie der Pflanzenschutzmittel, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Austria.

Eingegangen am 15. Mai 1991

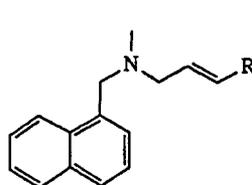
Es wird über eine kurze und effiziente Synthese der Titelverbindungen ausgehend von den käuflichen Carbonsäuren **1** bzw. **5** berichtet. Durch gezielte Modifikationen der Reaktionsbedingungen bei der im Schlüsselschritt eingesetzten *Leimgruber-Batcho* Reaktion konnten auch stabile 1-Hydroxy-indol-Derivate isoliert werden.

Synthesis of New Indolemethanamines Using the *Leimgruber-Batcho* Reaction

A short and efficient synthesis of the title compounds is reported starting with commercially available carboxylic acids **1** and **5**, respectively. By appropriate modifications in the course of the *Leimgruber-Batcho* reaction used in the key step quite stable 1-hydroxy-indole derivatives became available.

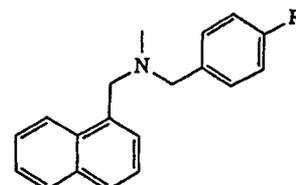
Antimykotika bzw. Fungizide, welche in die Biosynthese des Ergosterols eingreifen, nehmen zur Zeit sowohl als Wirkstoffe gegen humanpathogene Pilze als auch als Fungizide im Pflanzenschutz eine marktbeherrschende Position ein¹⁾. Einerseits ist durch die fungiziden Imidazol- und Triazol-Derivate eine Vielzahl von Hemmern der oxidativen 14 α -Demethylierung verfügbar, andererseits wurden einige Morpholin-Derivate im Agrobereich als Inhibitoren der Δ^{14} -Reduktase und der Δ^8 - Δ^7 -Isomerase erfolgreich eingeführt. Mit den Wirkstoffen aus der Gruppe der "Allylamine" wurde durch die Hemmung der Squalenepoxidase eine neue, überraschend frühe, aber trotzdem selektive Eingriffsmöglichkeit in die Biosynthese dieses für Pilze essentiellen Sterols eröffnet²⁾. Nafifine und das oral wirksame Terbinafine (**I**) stellen zwar antimykotisch hochwirksame Produkte aus dieser Gruppe dar, eine effektive Hemmung der Squalenepoxidase phytopathogener Pilze konnte aber bisher weder mit ihnen, noch mit den neueren Leitstrukturen der allgemeinen Formel **II**³⁾, erreicht werden.

denen in Anlehnung an die Ergebnisse im Benzothiophen-Gebiet⁴⁾ Aktivität erwartet werden konnte.



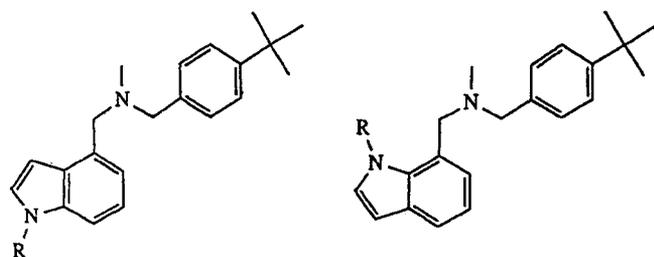
I

4a: R = H
4c: R = Me



II

8a: R = H
8c: R = Me



R = Ph (Nafifine)
R = C \equiv tBu (Terbinafine)

R = tBu, SiMe₃, OAr,
C(Me)₂Ar, usw.

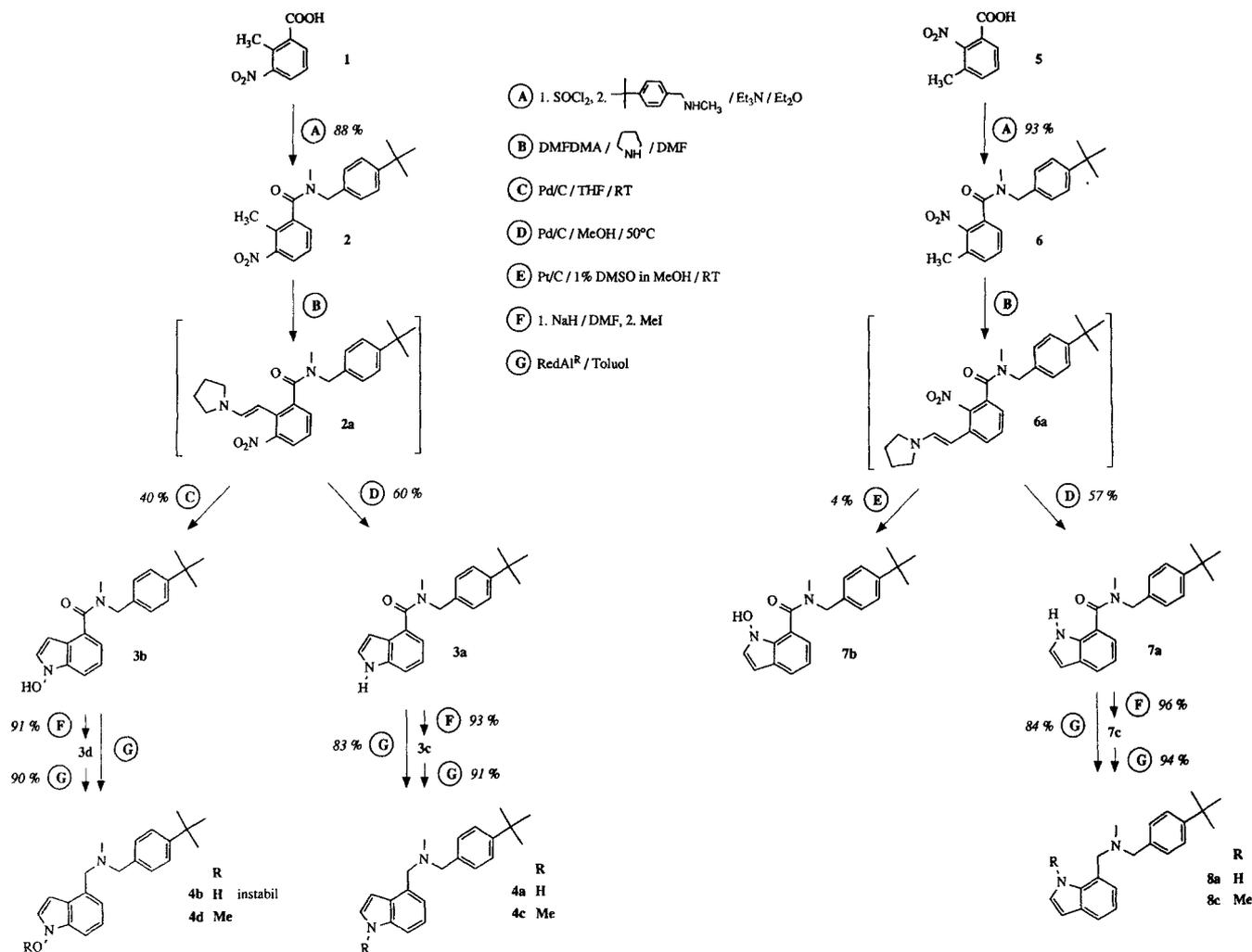
Auf der Suche nach neuen Typen von Squalenepoxidasehemmern haben wir uns insbesondere für solche Strukturen interessiert, in denen der Naphthalinring formal gegen heterozyklische Systeme ersetzt ist. Bisher bekannte Arbeiten über Struktur-Wirkung-Untersuchungen am Benzothiophen-Analogen des Terbinafins lassen den Schluß zu, daß starke antimykotische Wirksamkeit nur bei 4- und 7-substituierten Strukturen zu erwarten ist⁴⁾. Diese Erkenntnisse wurden jedoch bei der Auswahl der beiden Verbindungen, in denen bisher ein Austausch des Naphthalins gegen das Benzofuran- bzw. das Indol-Gerüst vorgenommen wurde, offenbar noch nicht berücksichtigt, da jeweils nur ein 3-substituiertes Derivat hergestellt wurde²⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese der 4- und 7-Indolmethanamine **4a**, **4c**, **8a** und **8c**, von

Durch die klassischen Indolsynthesen von *Fischer*, *Madelung*, *Stolle*, *Reissert*, *Nenitzesku*, usw.⁵⁾ steht ein bewährtes Instrumentarium zum Aufbau verschieden substituierter Indolderivate zur Verfügung. Für die Darstellung von Verbindungen, die im heterozyklischen Teil keine Substituenten tragen, eignet sich die 1971 erstmals beschriebene *Leimgruber-Batcho* Reaktion⁶⁾ besonders gut. Limitierend für ihren Einsatz ist jedoch die Zugänglichkeit entspr. substituierter 2-Nitrotoluole. Da durch die 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**1**) und 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**5**) geeignete Edukte im Handel⁷⁾ verfügbar waren, bot sich diese elegante Synthese zum Aufbau unserer Zielsubstanzen **4** bzw. **8** ideal an.

Wie im Schema 3 dargestellt, wurden zunächst **1** bzw. **5** in üblicher Weise über die Säurechloride zu den Carboxamiden **2** bzw. **6** umgesetzt. Deren Umsetzung mit Dimethylformamidmethylacetal (DMFDMA) unter Zusatz von Pyrrolidin führte zu den Enaminstrukturen **2a** bzw. **6a**, die ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Stufe eingesetzt wurden.

Im Schlüsselschritt der *Leimgruber-Batcho* Reaktion wird die NO₂-Gruppe stufenweise zur NH₂-Gruppe, meist durch katalytische Hydrierung, reduziert. Das gelegentliche Auftreten von 1-Hydroxy-indolderivaten läßt den Schluß zu, daß der Ring auch schon auf der Stufe des Arylhydroxylamins geschlossen werden kann. Wie insbesondere aus den



Schema 3

Arbeiten von Clark und Repke⁸⁾ bekannt ist, werden die intermediär auftretenden Arylhydroxylamine meist rasch weiter reduziert, so daß überwiegend nur die am N unsubstituierten Indolderivate erhalten werden. Die als wenig stabil beschriebenen 1-Hydroxyindole⁹⁾ wurden als Nebenprodukte bisher nur bei Reduktionen von Edukten mit einem zusätzlichen Elektronenakzeptor (NO_2 , COOR oder CN) in 6-Position, meist erst nach Derivatisierung, isoliert.

Ein orientierender Vorversuch zur katalytischen Hydrierung von 2a zu 3a mit Pd/C unter den von Clark und Repke⁸⁾ empfohlenen Bedingungen (MeOH, Raumtemp.) gab ein Gemisch, in dem jedoch nicht wie erwartet 3a, sondern das überraschend stabile 3b das Hauptprodukt darstellte. Durch Säulenchromatographie (SC) konnten beide Produkte (3a: 33%, 3b: 40%) isoliert werden. Da sich in der Folge herausgestellt hat, daß der verwendete Katalysator nur wenig aktiv war, wurden die weiteren Versuche mit einem aktiven Katalysator durchgeführt, und zur weiteren Förderung der Weiterreduktion wurde die Reaktionstemp. gleich auf 50°C erhöht. Unter diesen Bedingungen wurde nun aus 2a ausschließlich das erwartete 4-Indolcarboxamid 3a erhalten, während 6a das entspr. 7-Indolcarboxamid 7a ergab.

In der Folge gelang es uns, durch gezielte Änderung der

Reaktionsbedingungen (weniger Katalysator, THF statt MeOH, Raumtemp.) den Reaktionsverlauf auch zugunsten der Zyklisierung auf der Hydroxylamin-Stufe zu beeinflussen. Durch die gewählten milden Bedingungen bei der Hydrierung von 2a mußten aber Reaktionszeiten bis zu 40 h in Kauf genommen werden. Es konnte dadurch die Bildung von 3a zwar völlig unterdrückt werden, das vermehrte Auftreten von Zersetzungsprodukten senkte aber die Ausbeute von 3b (40%). Ein Versuch, dieses Ergebnis auf die isomere Reihe zu übertragen, scheiterte zunächst vollkommen: es wurde dabei in sehr schlechter Ausbeute nur 7a erhalten. Erst als wir die Reduktion unter den von Rylander¹⁰⁾ zur gezielten Herstellung von Hydroxylaminen besonders empfohlenen Bedingungen (Pt/C, MeOH + 1% DMSO) durchführten, konnten ausgehend von 6a neben 8% 7a wenigstens 4% 7b isoliert werden. Das unbefriedigende Ergebnis in der zweiten Reihe kann auf die in diesem Fall durch den -M-Effekt der benachbarten Carbonylgruppe verminderte Nucleophilie des NOH-Stickstoffs zurückgeführt werden. Obwohl im Rahmen dieser Arbeiten keine Optimierung vorgenommen wurde, deutet sich doch an, daß diese Reaktion bei entsprechender Lenkung einen guten Zugang zu durchaus stabilen 1-Hydroxy-indolderivaten geben könnte.

Die Carboxamide **3a**, **3b** und **7a** wurden durch Standardreaktionen (NaH/MeI in DMF) methyliert, wobei die 1-Methyl-carboxamide **3c** und **7c** und das 1-Methoxy-carboxamid **3d** erhalten wurden. Für die nachfolgende Reduktion aller Indol-4- und -7-carboxamide **3a-d**, **7a** und **7c** zu den Indolmethanaminen **4a-d**, **8a** und **8c** hat sich RedAl^R am besten bewährt. Dabei zeigte sich, daß alle hergestellten Indolmethanamine unter sauren Bedingungen instabil sind, so daß keine kristallinen Salze hergestellt werden konnten. Im Gegensatz zu den vollkommen stabilen 1-Hydroxy-indolcarboxamiden **3b** und **7b** konnte das 1-Hydroxy-indolmethanamin **4b** nur als leicht zersetzliches Rohprodukt erhalten und durch das ¹H-NMR-Spektrum charakterisiert werden.

Obwohl die Diskussion der biologischen Ergebnisse einer eigenen Publikation vorbehalten bleiben soll, kann vorweggenommen werden, daß besonders bei den Verbindungen **7c**, **8c**, **4a** und **4d** deutliche fungizide Wirkungen gefunden wurden, die eine weitere Bearbeitung dieser Substanzklasse lohnend erscheinen lassen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Heitzschmikroskop nach Kofler (Fa. Reichert), unkorrigiert.-Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.- Alle Lösungsmittel für die SC wurden destilliert, Kieselgel 60, Merck 9385; DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5554.- NMR-Spektren: JEOL FX 90 Q (90 MHz), wenn nicht anders angegeben in CDCl₃, TMS als interner Standard, δ-Werte in ppm.- In den ¹H-NMR- und den ¹³C-NMR-Spektren aller Indolcarboxamide waren die NCH₃ und NCH₂-Gruppen nur als kleine, sehr stark verbreitete Banden erkennbar, in den ¹³C-NMR-Spektren der Verbindungen **3a**, **3c** und **3d** waren sie nicht auffindbar. Die Zuordnungen der Banden in den ¹³C-NMR-Spektren sind in guter Übereinstimmung mit Inkrementberechnungen, die basierend auf den neuesten Daten¹¹⁾ für die Grundkörper (Indol, 1-Hydroxy-, 1-Methyl- und 1-Methoxyindol) durchgeführt wurden. δ-Werte, für die keine eindeutige Zuordnung möglich war, sind mit * gekennzeichnet.- Abkürzungen: DIPE Diisopropylether; DMFDMA Dimethylformamiddimethylacetal; EE Essigsäureethylester; PE Petrolether; RedAl^R Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carboxamide 2 bzw. 6

5.0 g (27.6 mmol) **1** bzw. **5** wurden mit 16.4 g (137.8 mmol) SOCl₂ versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem SOCl₂ wurde das feste Säurechlorid portionsweise in eine Mischung von 5.9 g (27.6 mmol) *N*-4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-methyl-benzolmethanamin-HCl und 8.4 g (83.0 mmol) Triethylamin in 100 ml trockenem Ether eingetragen. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ether und 2 N HCl verteilt und die org. Phase mit Wasser, 2 N NaOH und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein beiger Feststoff, der im Fall von **2** aus DIPE/PE, im Fall von **6** aus EE/PE umkristallisiert wurde.

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-2-dimethyl-3-nitro-benzoesäurecarboxamid (**2**)

Ausb. 88%. Schmp. 88-90°C (DIPE).- C₂₀H₂₄N₂O₃ (340.4) Ber. C 70.6 H 7.11 N 8.2 Gef. C 70.4 H 7.06 N 8.2.- ¹H-NMR: δ = 1.31 (s, C(CH₃)₃, Z), 1.33 (s, C(CH₃)₃, E), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.71 (s, NCH₃, E), 3.10 (s, NCH₃, Z), 4.30 (s, NCH₂, Z), 4.75 (s, NCH₂, E), 6.90-7.95 (m, 7H, arom.)- ¹³C-NMR: δ = 15.4, 15.7 (2q, CH₃, E/Z), 30.9 (q, C(CH₃)₃), 32.4 (q,

NCH₃, E), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 35.3 (q, NCH₃, Z), 49.5 (t, NCH₂, Z), 53.8 (t, NCH₂, E), 124.0 (d, C-4), 125.3 (d, BzC-3), 126.4 (d, C-5), 126.7, 127.7 (2d, BzC-2, E/Z), 128.7, 129.2 (2s, C-2, E/Z), 129.8 (d, C-6), 132.3, 133.1 (2s, BzC-1, E/Z), 139.4, 139.6 (2s, C-1, E/Z), 150.1, 150.2 (2s, BzC-4, E/Z), 150.6 (s, C-3), 168.6, 168.9 (2s, CO, E/Z).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-3-dimethyl-2-nitro-benzoesäurecarboxamid (**6**)

Ausb. 93%. Schmp. 152-153°C (PE).- C₂₀H₂₄N₂O₃ (340.4) Ber. C 70.6 H 7.11 N 8.2 Gef. C 70.7 H 7.15 N 8.1.- ¹H-NMR: δ = 1.31 (s, C(CH₃)₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.82 (s, NCH₃, E), 2.99 (s, NCH₃, Z), 4.44 (s, NCH₂, Z), 4.70 (s, NCH₂, E), 7.01-7.56 (m, 7H, arom.)- ¹³C-NMR: δ = 18.2 (q, CH₃), 31.0 (q, C(CH₃)₃), 32.2 (q, NCH₃, E), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 35.8 (q, NCH₃, Z), 49.7 (t, NCH₂, Z), 54.3 (t, NCH₂, E), 124.9 (d, C-6), 125.2 (d, BzC-3), 126.6, 127.6 (2d, BzC-2, E/Z), 130.9 (d, C-4)*, 131.9 (2s, C-1 und C-3)*, 132.3 (d, C-5)*, 133.1 (s, BzC-1), 147.7 (s, C-2), 150.1, 150.5 (2s, BzC-4, E/Z), 167.2 (s, CO).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Indolcarboxamide **3a** bzw. **7a**

2.0 g (5.9 mmol) **2** bzw. **6** wurden in 10 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.9 g (7.6 mmol) DMFDMA und 0.5 g (7.0 mmol) Pyrrolidin wurde die Apparatur mit N₂ gespült und 5-7 h auf 110-115°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Gemisch auf gesättigte NaCl-Lösung gegossen und mit Ether (**2a**) bzw. Methylchlorid (**6a**) erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde **2a** als rotes, zähes Öl und **6a** als orangefarbene Kristalle erhalten. Beide Rohprodukte wurden ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Dazu wurde das jeweilige Enamin **2a** bzw. **6a** in 100 ml MeOH gelöst und mit 0.4 g Pd/C (10proz.) in der *Parr*-Apparatur bei 50°C 1 h hydriert. Der Katalysator wurde über Hyflo abgesaugt und das Lösungsmittel i. vac. abdestilliert. Das dunkle, ölige Rohprodukt wurde über eine kurze Säule gereinigt (PE:EE = 2:1), wodurch die Carboxamide **3a** und **7a** kristallin erhalten wurden. Zur endgültigen Reinigung wurden sie noch aus DIPE umkristallisiert.

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-4-indolcarboxamid (**3a**)

Ausb. 60%. Schmp. 136-138°C (DIPE).- C₂₁H₂₄N₂O (320.4) Ber. C 78.7 H 7.55 N 8.7 Gef. C 79.0 H 7.55 N 8.5.- ¹H-NMR: δ = 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.82 (s, NCH₃, E), 3.05 (s, NCH₃, Z), 4.45 (s, NCH₂, Z), 4.82 (s, NCH₂, E), 6.45 (bs, 1H, InH-3), 6.85-7.48 (m, 8H, arom.), 9.54 (bs, 1H, NH).- ¹³C-NMR: δ = 31.0 (q, C(CH₃)₃), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 100.1 (d, InC-3), 112.7 (d, InC-7), 117.5 (d, InC-5), 120.5 (d, InC-6), 124.8 (d, InC-2), 125.2 (d, BzC-3), 125.8 (s, InC-3a), 127.2 (d, BzC-2), 133.6 (s, BzC-1), 136.0 (2s, InC-7a und InC-4), 150.0 (s, BzC-4), 172.2 (s, CO).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-7-indolcarboxamid (**7a**)

Ausb. 57%. Schmp. 150-154°C (DIPE).- C₂₁H₂₄N₂O (320.4) Ber. C 78.7 H 7.55 N 8.7 Gef. C 79.0 H 7.63 N 8.7.- ¹H-NMR: δ = 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09 (s, NCH₃), 4.75 (s, NCH₂), 6.55 (m, 1H, InH-3), 6.88-7.47 (m, 7H, arom.), 7.67 (dd, J_{5,6} = 7.9 Hz, J_{4,6} = 1.3 Hz, 1H, InH-6), 9.29 (bs, 1H, NH).- ¹³C-NMR: δ = 31.2 (q, C(CH₃)₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 35.2 (q, NCH₃, Z), 52.7 (t, NCH₂, E), 101.9 (d, InC-3), 117.6 (s, InC-7)*, 118.1 (d, InC-5)*, 120.3 (d, InC-6), 122.6 (d, InC-4), 125.3 (2d, BzC-3 und InC-2), 127.0 (d, BzC-2), 129.0 (s, InC-3a), 133.6 (s, BzC-1), 134.4 (s, InC-7a), 150.1 (s, BzC-4), 170.6 (s, CO).

1-Hydroxy-*N*-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-4-indolcarboxamid (**3b**)

Das rohe Enamin **2a**, hergestellt aus 2.0 g **2**, wurde in 100 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 0.1 g Pd/C (10proz.) wurde in der *Parr*-Apparatur 41 h bei

Raumtemp. hydriert. Der Katalysator wurde über Hyflo abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. abgezogen. Das ölige Rohprodukt wurde über eine kurze Säule gereinigt (PE:EE = 2:1) und das so erhaltene kristalline **3b** zur endgültigen Reinigung aus DIPE umkristallisiert. Ausb. 40%. Schmp. 185–189°C (Zers.).- $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336.4) Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.3 Gef. C 74.7 H 7.20 N 8.3.- 1H -NMR: δ = 1.26 (s, C(CH₃)₃, Z), 1.35 (s, C(CH₃)₃, E), 2.74 (s, NCH₃, E), 3.08 (s, NCH₃, Z), 4.34 (s, NCH₂, Z), 4.81 (s, NCH₂, E), 5.58 (m, 1H, InH-3), 6.51 (m, 1H, InH-2), 6.80–7.53 (m, 7H, arom.), 11.35 (bs, 1H, NOH).- ^{13}C -NMR: δ = 31.3 (q, C(CH₃)₃), 32.7 (q, NCH₃, E), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 36.7 (q, NCH₃, Z), 50.6 (t, NCH₂, Z), 54.8 (t, NCH₂, E), 93.7 (d, InC-3), 110.1 (d, InC-7), 116.2 (d, InC-5), 119.8 (s, InC-3a), 120.1 (d, InC-6), 125.1 (d, InC-2), 125.5 (d, BzC-3), 127.9 (d, BzC-2), 128.8 (s, InC-4), 132.5 (s, InC-7a)*, 133.2 (s, BzC-1)*, 150.6 (s, BzC-4), 173.3 (s, CO).

1-Hydroxy-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-7-indolcarboxamid (7b)

Das rohe Enamin **6a**, hergestellt aus 2.0 g **6**, wurde in 100 ml einer 1proz. Mischung von DMSO in Methanol gelöst und mit 0.1 g Pt/C (Sproz.) in der Parr-Apparatur 56 h bei Raumtemp. hydriert. Der Katalysator wurde über Hyflo abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. abgezogen. Das Produkt **7b** (4%) konnte durch SC (PE:Et₂O = 1:1) vom ebenfalls entstandenen **7a** (8%) abgetrennt werden. Zur endgültigen Reinigung wurde der hellbeige Feststoff mit DIPE digeriert. Ausb. 4%. Schmp. 183–185°C (DIPE).- $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336.4) Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.3 Gef. C 74.7 H 7.36 N 8.1.- 1H -NMR: δ = 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.83 (s, NCH₃, E), 3.01 (s, NCH₃, Z), 4.44 (s, NCH₂, Z), 4.77 (s, NCH₂, E), 6.00 (d, 1H, InH-3), 6.78–7.49 (m, 8H, arom.), 11.06 (bs, 1H, NOH).- ^{13}C -NMR: δ = 31.2 (q, C(CH₃)₃), 33.0 (q, NCH₃, E), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 36.8 (q, NCH₃, Z), 50.6 (t, NCH₂, Z), 55.3 (t, NCH₂, E), 96.6 (d, InC-3), 116.6 (s, InC-7), 117.9 (d, InC-5), 120.0 (d, InC-6), 122.5 (d, InC-4), 125.1 (s, InC-3a), 125.4 (d, BzC-3 und d, InC-2), 127.1, 127.8 (2d, BzC-2, E/Z), 128.4 (s, InC-7a), 133.2 (s, BzC-1), 150.3 (s, BzC-4), 171.8 (s, CO).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1-Methyl-indolcarboxamide 3c bzw. 3d und des 1-Methoxy-indolcarboxamids 7c

10.0 mmol der Carboxamide **3a**, **3b** bzw. **7a** wurden in 50 ml trockenem DMF gelöst und mit 10.5 mmol NaH versetzt. Nach Spülen der Apparatur mit N₂ wurde 15 min bei Raumtemp. gerührt, und dann wurden 10.5 mmol MeI zugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Gemisch auf Wasser gegossen, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde noch einmal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Einengen verblieb ein braunes, zähes Öl, welches durch SC gereinigt wurde.

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N,1-dimethyl-4-indolcarboxamid (3c)

Ausb. 93%. farbloses Öl.- $C_{22}H_{26}N_2O$ (334.5) Ber. C 79.0 H 7.84 N 8.4 Gef. C 78.7 H 7.89 N 8.4.- 1H -NMR: δ = 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.83 (s, NCH₃, E), 3.02 (s, NCH₃, Z), 3.79 (s, 3H, 1-CH₃), 4.47 (s, NCH₂, Z), 4.80 (s, NCH₂, E), 6.50 (m, 1H, InH-3), 7.02–7.45 (m, 8H, arom.).- ^{13}C -NMR: δ = 30.7 (q, C(CH₃)₃), 31.9 (q, 1-CH₃), 33.7 (s, C(CH₃)₃), 99.3 (d, InC-3), 109.7 (d, InC-7), 117.2 (d, InC-5), 120.3 (d, InC-6), 124.7 (d, BzC-3), 125.1 (s, InC-3a)*, 126.8 (d, BzC-2), 127.9 (s, InC-4)*, 129.2 (d, InC-2)*, 133.5 (s, BzC-1), 136.1 (s, InC-7a), 149.4 (s, BzC-4), 170.8 (s, CO).

1-Methoxy-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-4-indolcarboxamid (3d)

Ausb. 91%. hellgelbes Öl.- $C_{22}H_{26}N_2O_2$ (350.5) Ber. C 75.4 H 7.48 N 8.0 Gef. C 75.2 H 7.59 N 8.2.- 1H -NMR: δ = 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.84 (s, NCH₃, E), 3.04 (s, NCH₃, Z), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, NCH₂, Z), 4.80 (s, NCH₂, E), 6.37 (bs, 1H, InH-3), 6.93–7.52 (m, 8H, arom.).-

^{13}C -NMR: δ = 30.8 (q, C(CH₃)₃), 33.9 (s, C(CH₃)₃), 65.3 (q, OCH₃), 96.7 (d, InC-3), 108.7 (d, InC-7), 118.1 (d, InC-5), 121.1 (s, InC-3a)*, 121.4 (d, InC-6)*, 123.4 (d, InC-2)*, 124.9 (d, BzC-3), 126.9 (d, BzC-2), 128.5 (s, InC-4), 131.5 (s, InC-7a), 133.6 (s, BzC-1), 149.8 (s, BzC-4), 170.3 (s, CO).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N,1-dimethyl-7-indolcarboxamid (7c)

Ausb. 96%. hellgelbes Öl.- $C_{22}H_{26}N_2O$ (334.5) Ber. C 79.0 H 7.84 N 8.4 Gef. C 78.8 H 7.84 N 8.3.- 1H -NMR: δ = 1.29, 1.34 (2s, 9H, C(CH₃)₃, E und Z), 2.79 (s, NCH₃, E), 3.13 (s, NCH₃, Z), 3.69, 3.72 (2s, 3H, 1-CH₃, E und Z), 4.17, 4.33, 4.43, 4.59 (AB, NCH₂, Z), 4.80 (s, NCH₂, E), 6.51 (bs, 1H, InH-3), 6.91–7.72 (m, 8H, arom.).- ^{13}C -NMR: δ = 30.8 (q, C(CH₃)₃), 32.0 (q, NCH₃, E), 33.9, 34.0 (s, C(CH₃)₃, q, 1-CH₃), 36.0 (q, NCH₃, Z), 49.5 (t, NCH₂, Z), 54.2 (t, NCH₂, E), 100.8 (d, InC-3), 118.2, 119.3, 119.7, 121.1, 124.9 (d, BzC-3), 126.6, 127.8 (2d, BzC-2, E/Z), 129.8 (d, InC-2)*, 130.1 (s, InC-3a)*, 131.5 (s, InC-7a)*, 132.7, 133.3 (2s, BzC-1, E/Z), 149.9 (s, BzC-4), 169.6, 170.1 (s, CO, E/Z).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Indolmethanamine 4a, 4c, 4d, 8a und 8c

6.0 mmol der Carboxamide **3a**, **3c**, **3d** bzw. **7a**, **7c** wurden in 30 ml trockenem Toluol gelöst. Dazu wurden unter Eiskühlung 13.2 mmol Red Al^R getropft. Nach der Zugabe wurde die Kühlung entfernt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis/2 N NaOH gegossen, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels i.vac. wurde ein gelb bis orange gefärbtes, zähes Öl erhalten, welches durch Flash-SC (unter Zugabe von Triethylamin basisch konditioniertes Kieselgel) gereinigt wurde.

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-4-indolmethanamin (4a)

Ausb. 83%. Schmp. 83–86°C (DIPE).- $C_{21}H_{26}N_2$ (306.5) Ber. C 82.3 H 8.55 N 9.1 Gef. C 82.1 H 8.53 N 9.0.- 1H -NMR: δ = 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 3.56 (s, 2H, NCH₂-Bz), 3.80 (s, 2H, NCH₂-In), 6.66 (m, 1H, InH-3), 7.04–7.20 (m, 4H, InH), 7.32 (s, 4H, BzH), 8.19 (bs, 1H, NH).- ^{13}C -NMR: δ = 31.2 (q, C(CH₃)₃), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 42.2 (q, NCH₃), 59.9, 61.8 (2t, NCH₂-In und NCH₂-Bz), 100.7 (d, InC-3), 110.0 (d, InC-7), 119.8 (d, InC-5)*, 121.3 (d, InC-6)*, 123.8 (d, InC-2)*, 124.8 (d, BzC-3), 127.5 (s, InC-3a), 128.7 (d, BzC-2), 130.6 (s, InC-4), 135.7 (s, BzC-1)*, 136.0 (s, InC-7a)*, 149.4 (s, BzC-4).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N,1-dimethyl-4-indolmethanamin (4c)

Ausb. 91%, farbloses Öl.- $C_{22}H_{28}N_2$ (320.5). Ber. C 82.4 H 8.81 N 8.7 Gef. C 82.2 H 8.88 N 8.9.- 1H -NMR: δ = 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 3.54 (s, 2H, NCH₂-Bz), 3.72 (s, 3H, 1-CH₃), 3.79 (s, 2H, NCH₂-In), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H, InH-3), 6.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H, InH-2), 7.10–7.22 (m, 3H, InH), 7.31 (s, 4H, BzH).- ^{13}C -NMR: δ = 31.4 (q, C(CH₃)₃), 32.6 (q, 1-CH₃), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 42.4 (q, NCH₃), 60.1, 61.9 (2t, NCH₂-In und NCH₂-Bz), 100.0 (d, InC-3), 107.9 (d, InC-7), 119.6, 121.3 (2d, InC-5 und InC-6), 124.9 (d, BzC-3), 128.1, 128.2 (s, InC-3a) und d, InC-2), 128.6 (d, BzC-2), 131.5 (s, InC-4), 136.6, 136.8 (2s, InC-7a und BzC-1), 149.5 (s, BzC-4).

1-Methoxy-N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-4-indolmethanamin (4d)

Ausb. 90%, hellgelbes Öl.- $C_{22}H_{26}N_2O$ (336.5) Ber. C 78.5 H 8.39 N 8.3 Gef. C 78.3 H 8.49 N 8.4.- 1H -NMR: δ = 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 3.54 (s, 2H, NCH₂-Bz), 3.76 (s, 2H, NCH₂-In), 4.05 (s, 3H,

OCH₃), 6.48 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, InH-3), 7.06-7.42 (m, 8H, arom.)-¹³C-NMR: δ = 31.3 (q, C(CH₃)₃), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 42.3 (q, NCH₃), 59.7, 61.8 (2t, NCH₂-In und NCH₂-Bz), 65.1 (q, OCH₃), 97.0 (d, InC-3), 106.9 (d, InC-7), 120.1 (d, InC-5), 121.9, 122.1 (2d, InC-6 und InC-2), 123.8 (s, InC-3a), 124.7 (d, BzC-3), 128.5 (d, BzC-2), 131.7, 131.9 (2s, InC-4 und InC-7a), 136.4 (s, BzC-1), 149.3 (s, BzC-4).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-7-indolmethanamin (**8a**)

Ausb. 84%, hellgelbes Öl.- C₂₁H₂₆N₂ (306.5). Ber. C 82.3 H 8.55 N 9.1 Gef. C 82.4 H 8.69 N 9.0.- ¹H-NMR: δ = 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 3.52 (s, 2H, NCH₂-Bz), 3.83 (s, 2H, NCH₂-In), 6.52 (m, 1H, InH-3), 6.91-7.64 (m, 8H, arom.), 9.62 (bs, 1H, NH).- ¹³C-NMR: δ = 31.3 (q, C(CH₃)₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 42.2 (q, NCH₃), 60.7, 61.7 (2t, NCH₂-In und NCH₂-Bz), 102.0 (d, InC-3), 119.2, 119.5, 121.0, 121.7, 123.4, 125.0 (d, BzC-3), 127.9 (s, InC-3a), 128.8 (d, BzC-2), 135.2, 135.5 (2s, InC-7a und BzC-1), 149.8 (s, BzC-4).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,1-dimethyl-7-indolmethanamin (**8c**)

Ausb. 94%, hellgelbes Öl.- C₂₂H₂₈N₂ (320.5). Ber. C 82.4 H 8.81 N 8.7 Gef. C 82.4 H 8.85 N 8.7.- ¹H-NMR: δ = 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 3.51 (s, 2H, NCH₂-Bz), 3.86 (s, 2H, NCH₂-In), 4.15 (s, 3H, 1-CH₃), 6.44 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, InH-3), 6.86-7.06 (m, 3H, InH), 7.11, 7.21, 7.25, 7.34 (AA'BB', 4H, BzH), 7.52 (dd, *J*_{4,5} = 5.7 Hz, *J*_{4,6} = 3.4 Hz, 1H, InH-4).- ¹³C-NMR: δ = 31.3 (q, C(CH₃)₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 35.6 (q, 1-CH₃), 41.2 (q, NCH₃), 60.8, 61.1 (2t, NCH₂-In und NCH₂-Bz), 100.9 (d, InC-3), 118.5 (d, InC-4)*, 120.6 (d, InC-5)*, 122.0 (s, InC-7), 124.8 (d, BzC-3), 125.4 (d, InC-6), 128.6 (d, BzC-2), 130.1 (d, InC-2 und s, InC-3a), 135.3 (s, InC-7a), 135.9 (s, BzC-1), 149.4 (s, BzC-4).

Literatur

- 1 D. Berg und M. Plempel, *Sterol Biosynthesis Inhibitors*, Verlag Chemie, Weinheim 1988.
T. Kato, D.W. Krämer, K.-H. Kuck und H. Scheinpflug, *Sterol Biosynthesis Inhibitors in Chemistry of Plant Protection*, Springer Verlag, Berlin 1986.
- 2 A. Stütz, A. Georgopoulos, W. Granitzer, G. Petronyi und D. Berney, *J. Med. Chem.* 29, 112 (1986).
- 3 T. Maeda, T. Yamamoto, M. Takase (Kaken Pharmaceutical Co.), EP 164 697 (18.12.1985); C.A. 107, 6950j (1986).
A. Stütz und P. Nussbaumer (Sandoz-Patent-GmbH), DE 3 702 039 (30.7.1987); C.A. 107, 217260x (1987).
- 4 A. Stütz und P. Nussbaumer, *Drugs Future* 14, 639 (1989).
P. Nussbaumer, G. Petronyi und A. Stütz, *J. Med. Chem.* 34, 65 (1991).
- 5 W.J. Houlihan, *Indoles, Part I*, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A. Weissberger und E.C. Taylor), Bd. 25, Wiley-Interscience, New York 1972.
U. Pindur und R. Adam, *J. Heterocycl. Chem.* 25, 1 (1988).
- 6 W. Leimgruber und A.D. Batcho, 3rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, Sendai, 1971.- W. Leimgruber und A.D. Batcho, *US Pat.* 3 976 639 (1976); C.A. 86, 29624t (1977).- Review: R.D. Clark und D.B. Repke, *Heterocycles* 22, 195 (1984).
- 7 1: Aldrich 13,784-7; 5: Aldrich M 6,040-6.
- 8 R.D. Clark und D.B. Repke, *J. Heterocycl. Chem.* 22, 121 (1985).
- 9 R.M. Acheson, *Adv. Heterocycl. Chem.* 51, 105 (1990).
- 10 P. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, S. 115, Academic Press, New York 1979.
- 11 R. Pachter, M. Woudenberg, D. Erotocritou und P.L. Wessels, S.-Afr. Tydskr. Chem. 40, 172 (1987); C.A. 108, 111677u (1988). [Ph950]