

Antimykobakteriell wirksame Indolderivate

Siavosh Mahboobi^{a)}*, Götz Grothus^{a)} und Wolfgang Meindl^{b)}*

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 10 10 42, D-93040 Regensburg

^{a)}Synthesen, ^{b)}Biologische Prüfungen

Eingegangen am 18. Februar 1993

Michael-Addition von Nitromethan an die Indolylnitroethene **2** führt zu 1,3-Dinitro-2-(indol-3'-yl)-propanen **3**. - Umsetzungen der Aldehyde **4** bzw. **10** mit den Benzylaminen **12** sowie der Indolylalkylamine **6a** bzw. **9a** mit den Benzaldehyden **11** und Reduktionen der *Schiff*basen führen zu *N*-Benzyl-(indol-3-ylmethyl)-aminen **13** und *N*-Benzyl-(indol-3-ylethyl)-aminen **14**. - Die *tert* Amine **16** werden über die Formamide **15**, Amine **18** nach *Mannich* synthetisiert. - Alle Verbindungen werden auf wachstumshemmende Wirkung von *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra untersucht. Die antimykobakterielle Aktivität wird in Abhängigkeit von der Struktur diskutiert.

Indole Derivatives with Antimicrobial Activity

1,3-Dinitro-2-(indol-3'-yl)-propanes **3** are synthesized by *Michael* reaction of nitromethane with the indolylnitroethenes **2**. - Reaction of the aldehydes **4** and **10** with the benzylamines **12** as well as the reaction of the indolylalkylamines **6a** and **9a** with the benzaldehydes **11** lead to *Schiff* bases which are reduced to *N*-benzyl-(indol-3-ylmethyl)-amines **13** and *N*-benzyl-(indol-3-ylethyl)-amines **14**, respectively; *tert* amines **16** are synthesized via the formamides **15**, amines **18** are prepared according to *Mannich*. - Inhibitory effects on *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra are investigated, a structure-activity relationship is discussed.

In der vorliegenden Publikation werden zwei verschiedene Typen von Indolderivaten, Dinitroverbindungen und Amine, vorgestellt.

2-(Indol-3'-yl)-nitroethene **2** sind bereits auf fungizide^{1),2)} und antimykobakterielle¹⁾ Eigenschaften untersucht worden. - Unser Interesse gilt den in Schema 1 gezeigten Dinitroverbindungen **3**.

Die bekannte antibakterielle Wirkung von Indolderivaten^{1),3)} sowie die antimykobakterielle Eigenschaften von *N*-Alkyl-benzylaminen^{4),5)} veranlaßten uns, Verbindungen zu synthetisieren, die sowohl einen Indol- als auch einen Benzylaminanteil besitzen (**13** und **14**). Diese Wirkstoffe sollten geprüft und mit den entspr. Indolen ohne Benzylaminanteile (**6**⁶⁻⁸⁾ und **9**⁹⁻¹¹⁾ verglichen werden (Schemata 2 und 3).

Die bekannte antibakterielle Wirkung von Indolderivaten^{1),3)} sowie die antimykobakterielle Eigenschaften von *N*-Alkyl-benzylaminen^{4),5)} veranlaßten uns, Verbindungen zu synthetisieren, die sowohl einen Indol- als auch einen Benzylaminanteil besitzen (**13** und **14**). Diese Wirkstoffe sollten geprüft und mit den entspr. Indolen ohne Benzylaminanteile (**6**⁶⁻⁸⁾ und **9**⁹⁻¹¹⁾ verglichen werden (Schemata 2 und 3).

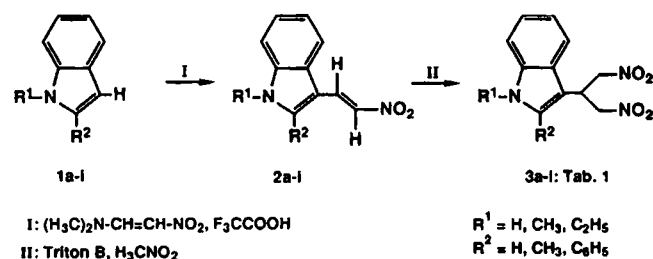
Formamide **15**, *tert* Amine **16** und *N,N*-Bis-(indol-3-ylmethyl)-methyamine **18** werden ebenfalls synthetisiert und geprüft (Schemata 4 und 5).

Synthesen

A. 1,3-Dinitro-(2-indol-3'-yl)-propane **3**

Zur Darstellung von **3** werden die Indole **1** mit 1-Dimethylamino-2-nitroethen nach Schema 1 in einem Schritt zu den intensiv farbigen 2-(Indol-3'-yl)-nitroethenen **2** umgesetzt¹²⁾. Es folgt die basenkatalysierte *Michael*-Addition von Nitromethan zu den schwach gelben Zielverbindungen **3**.

Die charakteristischen AB-Systeme in den ¹H-NMR-Spektren der größtenteils bekannten Vinylindole **2**²⁾ werden bei den Dinitropropanen **3** durch komplexe Multipletts ersetzt. Im IR-Spektrum erscheint eine starke N-O-Schwingung bei 1550 cm⁻¹.



Schema 1: R¹, R² in **2** entsprechen R¹, R² in **3** (Tab. 1).

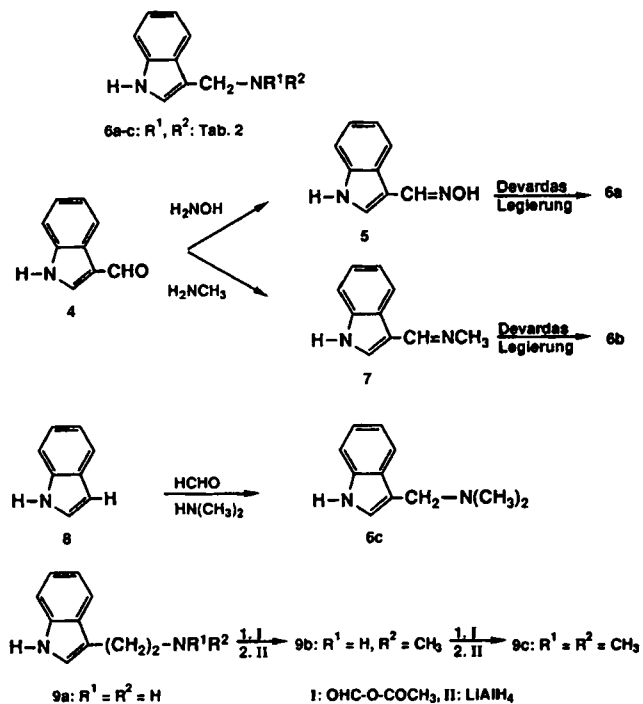
Tab. 1: Aktivität von **3a-i** gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra

Vbdg.	R ¹	R ²	MHK (µg/ml)
3a	H	H	64
3b	CH ₃	H	>128
3c	C ₂ H ₅	H	>128
3d	H	CH ₃	64
3e	CH ₃	CH ₃	>64
3f	C ₂ H ₅	CH ₃	>64
3g	H	C ₆ H ₅	>256
3h	CH ₃	C ₆ H ₅	>128
3i	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	128

Bei allen Verbindungen **3** mit dem Dinitropropan-Strukturelement werden im MS Fragmente [M-117]⁺ beobachtet, die bei **3e** und **3f** die Basispeaks darstellen. Zur Interpretation dieser Signale wurden B/E-Experimente durchgeführt. Dabei wurden die Fragmente [M-117]⁺ als Tochterionen der M⁺ identifiziert, sie entsprechen formal [M-CH(CH₂-NO₂)₂ + O]⁺. Denkbar wäre die Übertragung eines O-Atoms aus einer NO₂-Gruppe auf das Indolsystem im Zuge der Abspaltung eines [CH(CH₂-NO₂)(CH₂-NO)]-Radikals.

B I. 3-Aminoalkylindole 6 und 9

Verbindungen **6a-c** und **9a-c** werden nach Schema 2 synthetisiert.



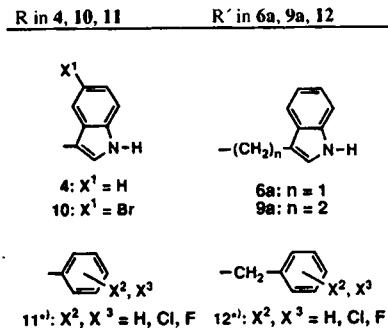
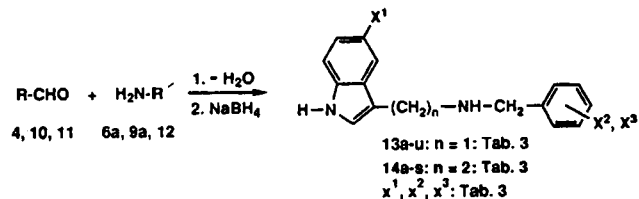
Schema 2

Tab. 2: Aktivität von **6a-c** und **9a-c** gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra

Vbdg.	R ¹	R ²	MHK (µg/ml)	Lit.
6a	H	H	256	(6), 7)
6b	H	CH ₃	64	(6), 7)
6c	CH ₃	CH ₃	>256	8)
9a	H	H	256	-
9b	H	CH ₃	256	9)-11)
9c	CH ₃	CH ₃	256	10), 11)

B II. 3-(N-Benzyl-aminomethyl)-indole 13 und 3-(N-Benzyl-β-aminoethyl)-indole 14

Zur Darstellung der 3-(N-Benzyl-aminomethyl)-indole **13** gibt es nach Schema 3 zwei Möglichkeiten: Indol-3-carbaldehyd (**4**) bzw. 5-Bromindol-3-carbaldehyd (**10**) wird mit käuflichen Benzylaminen **12** zu den Schiffbasen kondensiert, die ohne Reinigung in Methanol mit NaBH₄ zu den Indolen **13** reduziert werden. - Wenn die entspr. Benzylamine **12** nicht käuflich sind, geht man von frisch hergestelltem Indol-3-ylmethylamin **6a** aus und kondensiert mit käuflichen Benzaldehydderivaten **11** zu Schiffbasen, die zu **13** reduziert werden. Geht man analog von Indol-3-ylethylamin (Tryptamin) (**9a**) aus und setzt mit den Benzaldehyden **11** um, so erhält man nach Reduktion die 3-(N-Benzyl-β-aminoethyl)-indole **14**.



^a)Die Substitutionsmuster der Edukte **11** und **12** sind analog zu denen der Produkte **13** und **14** (Tab. 3).

Schema 3

Die Umsetzung zu den Schiffbasen lassen sich IR-spektroskopisch nicht auf Vollständigkeit kontrollieren, da die Signale der C=O-Absorption und der C=N-Absorptionen beide nahe 1640 cm⁻¹ liegen. Im ¹H-NMR-Spektrum jedoch läßt sich die Umsetzung durch das Verschwinden des Aldehydprotons bei 9.7-10.8 ppm und das Erscheinen des Aldiminprotons bei 7.5-8.5 ppm sehr gut verfolgen. Das Verschwinden des Aldiminprotons wiederum zeigt vollständige Reduktion zu den Aminen **13** und **14** an.

Die Substanzen werden als freie Basen isoliert, charakterisiert und auf ihre Hemmwirkung geprüft.

Die Wirksamkeit von **13a-c** sollte durch Synthese der Formamide **15** und der tert. Amine **16** nach Schema 4 verbessert werden.

Die N,N-Bis-(indol-3-ylmethyl)-methylamine **18** werden nach Schema 5 durch Umsetzung von Indol (**8**) bzw. 5-Bromindol (**17**) mit Formaldehyd und Methylamin nach Mannich hergestellt.

Biologische Prüfung und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Verbindungen wurden am Stamm *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra in Middlebrook-7H9-Nährlösung geprüft. Die minimalen Hemmkonzentrationen in µg/ml sind in den Tab. 1-5 aufgelistet.

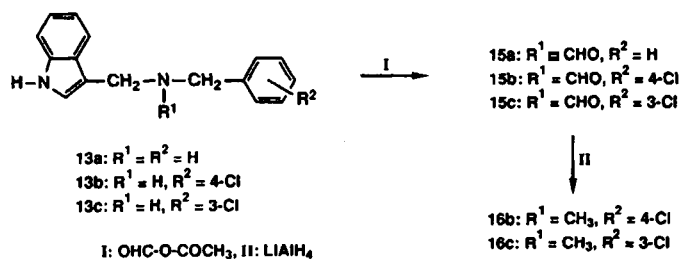
Die bekannte Wirksamkeit von Verbindungen des Typs 2 gegen *Mycobacterium avium*, *M. tuberculosis* 607 und andere Bakterienstämme¹⁾ veranlaßte uns zu der Herstellung der Dinitroverbindungen 3 und deren Prüfung auf antimykobakterielle Eigenschaften.

Mit Ausnahme von **3a** und **3d**, die das Wachstum von *M. tuberculosis* H 37 Ra in einer Konzentration von 64 µg/ml hemmen, sind die Verbindungen dieses Typs unwirksam.

Ein möglicher Wirkmechanismus der 2-(Indol-3'-yl)-nitroethene **2** ist der, daß sie ähnlich wie α,β-ungesättigte

Tab. 3: Aktivität von 13a-u und 14a-s gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra

Verbindung		X ¹	X ²	X ³	MHK (µg/ml)	
					13	14
13a	14a	H	H	H	32	32
13b	14b	H	H	4-Cl	16	32
13c	14c	H	H	3-Cl	8	32
13d	14d	H	H	2-Cl	32	32-64
13e	14e	H	2-Cl	3-Cl	32	32
13f	14f	H	2-Cl	4-Cl	32	32
13g	14g	H	2-Cl	6-Cl	64	32
13h	14h	H	3-Cl	4-Cl	16	32
13i	14i	H	3-Cl	5-Cl	16	32
13j	14j	H	2-Cl	6-F	64	64
13k	14k	H	H	4-F	32	32
13l	14l	H	H	3-F	32	64
13m	14m	H	H	2-F	64	64
13n	14n	H	2-F	3-F	64	64
13o	14o	H	2-F	4-F	64	64
13p	14p	H	2-F	6-F	128	64
13q	14q	H	3-F	4-F	32	32
13r	14r	H	3-F	5-F	64	64
13s	14s	H	2-F	5-F	64	64
13t		Br	H	4-Cl	8	
13u		Br	H	3-Cl	8	



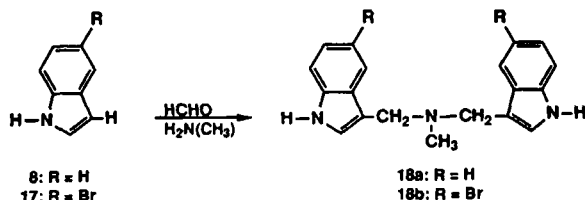
Schema 4

Tab. 4: Aktivität von 15a,b und 16b,c gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra

Vbdg.	R ¹	R ²	MHK (µg/ml)
15a	CHO	H	64
15b	CHO	4-Cl	32
16b	CH ₃	4-Cl	32
16c	CH ₃	3-Cl	32

Tab. 5: Aktivität von 18a und b gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra

Verbindung	R	MHK
18a	H	32
18b	Br	16



Schema 5

Ketone¹³⁾ Bionucleophile addieren und somit der Bakterienzelle entziehen. Dies ist bei den Verbindungen 3 mit zwei Nitro-Funktionen nicht möglich und könnte die schlechte Wirkung erklären. Außerdem ist denkbar, daß die Verbindungen 3 schlechter in Bakterienzellen gelangen.

Die prim Amine 6a und 9a sowie die tert Amine 6c und 9c sind mit einer MHK von 256 µg/ml praktisch unwirksam.

6b (MHK = 64 µg/ml) und 9b (MHK = 256 µg/ml) sind Vergleichsverbindungen zu 13 und 14, bei denen die Methylgruppe durch eine ringsubstituierte Benzylgruppe ausgetauscht ist.

Bei 6b ist der Seitenketten-Stickstoff im Gegensatz zu 9b lediglich durch eine CH₂-Gruppe vom Indolring entfernt.

Dies scheint für die Wirkung gegenüber Mykobakterien günstiger zu sein als ein größerer Abstand.

Grundsätzlich gilt, daß die Verbindungen **13** wirksamer oder zumindest gleich wirksam wie die homologen Verbindungen **14** sind. Ausnahmen sind lediglich die 2,6-dichlor- (**13g** und **14g**) und die 2,6-difluorsubstituierten Verbindungen **13p** und **14p**. Hier scheint die allgemein zu beobachtende Wirkungseinbuße auf Grund zunehmender sterischer Hinderung bei einer 2,6-Disubstitution durch eine CH₂-Verlängerung kompensiert zu werden.

Innerhalb der verschieden substituierten *N*-Benzyl-(indol-3-ylethyl)-amine **14** zeigen sich keine großen Wirkungsunterschiede, alle Verbindungen hemmen in Konzentrationen von 32 µg/ml bzw. 64 µg/ml. - Im Gegensatz dazu lassen sich bei den Verbindungen **13** sehr wohl Unterschiede diskutieren: So läßt sich die MHK der ringunsubstituierten Verbindung **13a** (32 µg/ml) durch ein Cl-Atom in 4-Position (**13b**: 16 µg/ml) oder in 3-Position (**13c**: 8 µg/ml) verbessern, nicht aber durch Chlorierung der 2-Position (**13d**: 32 µg/ml). - Wird zusätzlich zur 3- bzw. 4-Substitution ein Cl-Atom in 2-Stellung eingeführt, so verschlechtert sich die Wirksamkeit (**13e**, **13f**: 32 µg/ml). Eine Kompensation des positiven zusätzlichen lipophilen Beitrages durch einen negativen sterischen Einfluß könnte das erklären. - Besonders negativ wirkt sich die Besetzung beider *ortho*-Positionen durch Cl-Atome aus (**13g**: 64 µg/ml). - Auch die zusätzliche Einführung eines Cl-Atoms in die 4- bzw. die 5-Stellung der Verbindung **13c** (8 µg/ml) läßt die Aktivität sinken (**13h**, **13i**: 16 µg/ml). - Die gemischthalogenierte Verbindung **13j** hemmt durch die Besetzung der *ortho*-Positionen erwartungsgemäß nur in höheren Konzentrationen (64 µg/ml).

Werden sämtliche Cl-Atome der Verbindungen **13b-i** durch Fluor ausgetauscht (**13k-r**), so lassen sich identische Wirksamkeitsänderungen wie bei **13b-i** feststellen, allerdings liegen aufgrund der geringeren Lipophilie die MHK-Werte jeweils doppelt so hoch. Auch in dieser Serie wirkt sich die Besetzung der *ortho*-Position besonders negativ aus (**13m-p**, **13s**). Da der Lipophiliebeitrag von F-Atomen geringer ist als der von Cl-Atomen, müßte die Einführung eines zweiten F-Atoms in *meta*- oder *para*-Position die Wirkung verbessern. Die Tatsache, daß dies nicht der Fall ist (vgl. **13q** mit **13k** und **13r** mit **13l**), bestätigt die Annahme, daß ein positiver Lipophiliebeitrag durch einen negativen sterischen Effekt ausgeglichen wird.

Erhöht man allerdings die Lipophilie der Gesamtverbindung durch die Einführung eines zusätzlichen Br-Atoms in die 5-Position des Indolrings der bisher wirksamsten Verbindungen **13b** (16 µg/ml) und **13c** (8 µg/ml), so verbessert sich die Wirksamkeit (**13t** und **13u**: 8 µg/ml) bis in therapeutisch interessante Konzentrationen.

Abb. 1 zeigt die Wachstumshemmung von *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra durch **13c**.

Die Umwandlung der Verbindungen **13b** und **13c** in die *tert.*Amine **16b** und **16c** verstärkt die Wirkung nicht.

Auch die *tert.* *N,N*-Bis-(indol-3-methyl)-methylamine **18** sind nicht wirksamer als die besten Verbindungen der Serie

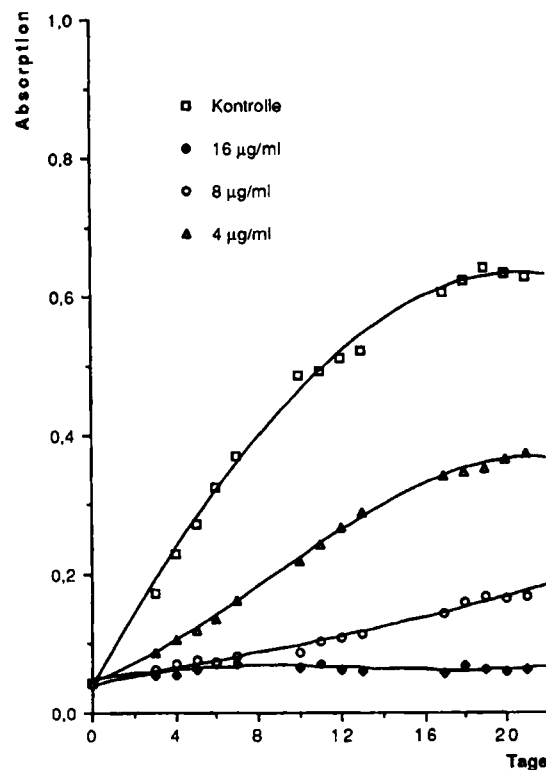


Abb. 1

13, allerdings kann auch hier ein positiver Einfluß des Br-Atoms in 5-Position des Indolrings vermerkt werden.

Die Autoren danken der Wilhelm Sander-Stiftung, Neustadt a.d. Donau, für die finanzielle Förderung der mikrobiologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Elementaranalysen: Analytisches Lab. Univ. Regensburg. - Schmp.: Büchi 512. - IR: FT, Nicolet 510. - ¹H-NMR: Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250 MHz). - MS: Varian MAT 112 S/SS, 70 eV. - A, B, C und D nach dem Schmelzpunkt bei **13** und **14** beziehen sich auf die jeweilige Aufarbeitungsmethode.

2-(Indol-3'-yl)-nitroethene **2**

Zu einer Lösung von 55 mmol 1-Dimethylamino-2-nitroethen¹⁴⁾ in 50 ml CH₂Cl₂ werden bei 0°C nacheinander 10 ml CF₃COOH sowie 50 mmol Indol **1** in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst getropft. Nach 1 h Rühren bei 0°C wird 5 h bei Raumtemp. gerührt. Teilweise fallen die Produkte bereits bei Raumtemp. als filtrierbare Niederschläge aus, werden abgesaugt, mit kaltem EtOH gewaschen und getrocknet (analysenreine Produkte). Die Mutterlaugen werden etwas eingeeengt, und im Kühlschrank fallen weitere Fraktionen Produkt an. Ansätze, bei denen sich nach leichtem Einengen und Kühlung keine Niederschläge bilden, werden mit 100 ml CH₂Cl₂ versetzt und mit 150 ml 5proz. NaOH ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird teilweise abdestilliert. Fällt im Kühlschrank nichts aus, wird vollständig eingeeengt und das verbleibende Öl sc (SiO₂, Essigester/Petrolether) gereinigt. Sofern nicht analysenreine Produkte erhalten werden, wird aus Ethanol umkristallisiert. Bei der anschließenden Umsetzung werden die recht sauberen Rohprodukte eingesetzt.

2-(Indol-3'-yl)-nitroethen (2a)

Orangegelbes Pulver, Ausb. 7.8 g (83%), Schmp. 168-170°C (Lit.²⁾: 169-172°C).

2-(1'-Methylindol-3'-yl)-nitroethen (2b)

Rotbraune Kristalle, Ausb. 7.5 g (74%), Schmp. 159-160°C (Lit.²⁾: 165-167°C).

2-(1'-Ethylindol-3'-yl)-nitroethen (2c)

Hellbraune Kristalle, Ausb. 7.8 g (72%), Schmp. 82-84°C. - C₁₂H₁₂N₂O₂ (216.2) Ber. C 66.7 H 5.59 N 13.0 Gef. C 66.9 H 5.57 N 12.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2880 (CH); 1620 cm⁻¹ (C=C). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.45-1.60 (t; J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 4.10-4.35 (q; J = 7.5 Hz, 2 H; CH₂-CH₃), 7.15-7.80 (m; 5 H arom.), 7.70, 8.20 (AB-System; J = 13.5 Hz, CH=CH). - MS m/z (%) = 216 (100) [M⁺], 169 (84) [M-HNO₂]⁺.

2-(2'-Methylindol-3'-yl)-nitroethen (2d)

Rotes amorphes Pulver, Ausb. 9.9 g (98%), Schmp. 192-193°C (Lit.²⁾: 193-194°C).

2-(1',2'-Dimethylindol-3'-yl)-nitroethen (2e)

Orange Nadeln, Ausb. 9.1 g (84%), Schmp. 177-178°C (Lit.²⁾: 179-182°C).

2-(1'-Ethyl-2'-methylindol-3'-yl)-nitroethen (2f)

Braune Kristalle, Ausb. 7.25 g (63%), Schmp. 109°C. - C₁₃H₁₄N₂O₂ (230.3) Ber. C 67.8 H 6.13 N 12.2 Gef. C 67.6 H 6.05 N 12.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3140-2880 (CH); 1620 cm⁻¹ (C=C). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30-1.45 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.55 (s; 3 H, CH₃), 4.05-4.30 (q; J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 7.20-7.40 (m; 3 H arom.), 7.55-7.70 (m; 1 H arom.), 7.75, 8.35 (AB-System; J = 13.5 Hz, CH=CH). - MS: m/z (%) = 230 (100) [M⁺], 183 (80) [M-HNO₂]⁺.

2-(2'-Phenylindol-3'-yl)-nitroethen (2g)

Rotes Pulver, Ausb. 9.4 g (71%), Schmp. 217-218°C (Lit.²⁾: 220-222°C).

2-(1'-Methyl-2'-phenylindol-3'-yl)-nitroethen (2h)

Rotbraune Nadeln, Ausb. 13.1 g (94%), Schmp. 149°C (Lit.²⁾: 147-149°C).

2-(1'-Ethyl-2'-phenylindol-3'-yl)-nitroethen (2i)

Quittengelbe Nadeln, Ausb. 12.0 g (82%), Schmp. 176-178°C. - C₁₈H₁₆N₂O₂ (292.3) Ber. C 73.9 H 5.52 N 9.6 Gef. C 73.8 H 5.50 N 9.6. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3135-2975 (CH); 1610 cm⁻¹ (C=C). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20-1.35 (t; J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 4.00-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 7.25-7.60 (m; 8 H arom.), 7.70-7.90 (m; 1 H arom.), 7.65, 7.95 (AB-System; J = 13.5 Hz, CH=CH). - MS: m/z (%) = 292 (68) [M⁺], 246 (77) [M-NO₂]⁺, 217 (100) [M-NO₂-C₂H₅]⁺.

1,3-Dinitro-2-(indol-3'-yl)-propane 3

In eine Lösung von 10 mmol **2** in 15 ml absol. THF oder CH₂Cl₂ werden unter N₂ nacheinander 25 ml CH₃NO₂ sowie 15 ml (30 mmol) einer 35 proz. Lösung von Triton B in Methanol eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird 30-60 min bei Raumtemp. gerührt, wobei Entfärbung der intensiv farbigen Eduktlösungen das Ende der Reaktion zeigt. Anschließend wird 2x

mit 50 ml N-HCl gewaschen, die wäßrigen Phasen werden mit 50 ml CH₂Cl₂, die vereinigten org. Phasen mit 50 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel werden i. Vak. abgezogen: braune Öle, sc-Reinigung (SiO₂, Essigester/Petrolether). Die so erhaltenen Rohprodukte werden einmal aus CH₂Cl₂/Petrolether umkristallisiert.

2-(Indol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3a)

Hellbeiges Pulver, Ausb. 2.0 g (80%), Schmp. 98-100°C. - C₁₁H₁₁N₃O₄ (249.2) Ber. C 53.0 H 4.45 N 16.9 Gef. C 52.9 H 4.53 N 16.6. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (NH); 3130-2920 (CH); 1545 cm⁻¹ (NO). - 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.41-4.60 (m; 1H, CH₂-CH-CH₂), 4.95-5.14 (m; 4H, CH₂-CH-CH₂), 7.00-7.14 (m; 2H arom.), 7.35-7.38 (m; 2H arom.), 7.65-7.68 (m; 1H arom.), 11.13 (s; 1H, NH). - MS m/z (%) = 249 (100) [M⁺].

2-(1'-Methylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3b)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 1.0 g (38%), Schmp. 91-92°C. - C₁₂H₁₃N₃O₄ (263.2) Ber. C 54.8 H 4.98 N 16.0 Gef. C 55.2 H 4.68 N 15.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3140-2930 (CH); 1545 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.70 (s; 3H, CH₃), 4.40-5.00 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 6.90-7.60 (m; 5H arom.). - MS: m/z (%) = 263 (63) [M⁺], 217 (7) [M-NO₂]⁺, 171 (82), 157 (100) [M-NO₂-CH₂NO₂]⁺.

2-(1'-Ethylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3c)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 1.1 g (39%), Schmp. 95-96°C. - C₁₃H₁₅N₃O₄ (277.3) Ber. C 56.3 H 5.45 N 15.1 Gef. C 56.3 H 5.25 N 15.0. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3130-2930 (CH); 1545 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30-1.50 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.95-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.40-5.00 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 7.00-7.70 (m; 5H arom.). - MS: m/z (%) = 277 (100) [M⁺].

2-(2'-Methylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3d)

Hellbeiges Pulver, Ausb. 2.16 g (82%), Schmp. 114-115°C. - C₁₂H₁₃N₃O₄ (263.2) Ber. C 54.8 H 4.98 N 16.0 Gef. C 54.9 H 4.96 N 15.7. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (NH); 3100-2880 (CH); 1550 cm⁻¹ (NO). - 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.32 (s; 3H, CH₃), 4.41-4.54 (m; 1H, CH₂-CH-CH₂), 4.96-5.19 (m; 4H, CH₂-CH-CH₂), 6.92-7.05 (m; 2H arom.), 7.24-7.27 (m; 1H arom.), 7.67-7.70 (m; 1H arom.), 11.01 (s; 1H, NH). - MS: m/z (%) = 263 (98) [M⁺], 217 (9) [M-NO₂]⁺, 171 (85), 157 (100) [M-NO₂-CH₂NO₂]⁺.

2-(1',2'-Dimethylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3e)

Beiges Pulver, Ausb. 860 mg (31%), Schmp. 172-173°C. - C₁₃H₁₅N₃O₄ (277.3) Ber. C 56.3 H 5.45 N 15.1 Gef. C 56.2 H 5.38 N 14.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3030 (CH); 1540 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.40 (s; 3H, CH₃), 3.60 (s; 3H, CH₃), 4.50-5.00 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 7.00-7.50 (m; 4H arom.). - MS: m/z (%) = 277 (58) [M⁺], 231 (9) [M-NO₂]⁺, 185 (80) [M-2 NO₂]⁺, 171 (68) [M-NO₂-CH₂NO₂]⁺, 160 (100) [M-CH(CH₂-NO₂)₂ + O]⁺.

2-(1'-Ethyl-2'-methylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3f)

Beiges Pulver, Ausb. 1.0 g (35%), Schmp. 109-110°C. - C₁₄H₁₇N₃O₄ (291.3) Ber. C 57.7 H 5.88 N 14.4 Gef. C 57.9 H 5.88 N 14.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050-2920 (CH); 1550 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20-1.40 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.40 (s; 3H, CH₃), 3.90-4.30 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.40-5.00 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 7.00-7.50 (m; 4H arom.). - MS: m/z (%) = 291 (70) [M⁺], 245 (12) [M-NO₂]⁺, 199 (86), 185 (92) [M-NO₂-CH₂NO₂]⁺, 174 (100) [M-CH(CH₂-NO₂)₂ + O]⁺.

2-(2'-Phenylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3g)

Hellbeiges Pulver, Ausb. 2.6 g (80%), Schmp. 215-216°C. - C₁₇H₁₅N₃O₄ (325.3) Ber. C 62.8 H 4.65 N 12.9 Gef. C 62.9 H 4.74 N 12.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3060-2900 (CH); 1550 cm⁻¹ (NO). - 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.61-4.70 (quint; J = 7.4 Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂), 5.14-5.17 (d; J = 7.4 Hz, 4H, CH₂-CH-CH₂), 7.03-7.19 (m; 2H arom.), 7.37-7.40 (m; 1H arom.), 7.43-7.56 (m; 5H arom.), 7.88-7.91 (m, 1H arom.), 11.49 (s; 1H, NH). - MS: *m/z* (%) = 325 (100) [M⁺].

2-(1'-Methyl-2'-phenylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3h)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 950 mg (28%), Schmp. 159°C. - C₁₈H₁₇N₃O₄ (339.3) Ber. C 63.7 H 5.05 N 12.4 Gef. C 63.8 H 5.15 N 12.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050-2940 (CH); 1545 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.50 (s; 3H, CH₃), 4.40-4.90 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 7.10-7.50 (m; 4H arom.), 7.50-8.00 (m; 5H arom.). - MS: *m/z* (%) = 339 (100) [M⁺].

2-(1'-Ethyl-2'-phenylindol-3'-yl)-1,3-dinitropropan (3i)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 1.35 g (39%), Schmp. 92-93°C. - C₁₉H₁₉N₃O₄ (353.4) Ber. C 64.6 H 5.42 N 11.9 Gef. C 64.7 H 5.43 N 11.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060-2940 (CH); 1550 cm⁻¹ (NO). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.10-1.30 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.80-4.10 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.40-4.90 (m; 5H, CH₂-CH-CH₂), 7.10-7.90 (m; 9H arom.). - MS: *m/z* (%) = 353 (95) [M⁺], 307 (21) [M-NO₂]⁺, 261 (100).

Indol (8), **4-Chlorbenzaldehyd (11b)**, **2,3-Dichlorbenzaldehyd (11e)**, **2,6-Dichlorbenzaldehyd (11g)**, **3,5-Dichlorbenzaldehyd (11i)**, **4-Fluorbenzaldehyd (11k)**, **3-Fluorbenzaldehyd (11l)**, **2-Fluorbenzaldehyd (11m)**, **2,3-Difluorbenzaldehyd (11n)**, **2,4-Difluorbenzaldehyd (11o)**, **2,6-Difluorbenzaldehyd (11p)**, **3,4-Difluorbenzaldehyd (11q)**, **3,5-Difluorbenzaldehyd (11r)**, **2,5-Difluorbenzaldehyd (11s)**, **Benzylamin (12a)**, **4-Chlorbenzylamin (12b)**, **3-Chlorbenzylamin (12c)**, **2,4-Dichlorbenzylamin (12f)**, **3,4-Dichlorbenzylamin (12h)**, **4-Fluorbenzylamin (12k)**, **3-Fluorbenzylamin (12l)**, **2-Fluorbenzylamin (12m)**, **2,4-Difluorbenzylamin (12o)**, **2,6-Difluorbenzylamin (12p)**, **3,4-Difluorbenzylamin (12q)**, **2,5-Difluorbenzylamin (12s)**: Fa. Aldrich.

Tryptamin (9a), **Benzaldehyd (11a)**, **3-Chlorbenzaldehyd (11c)**, **2-Chlorbenzaldehyd (11d)**, **2,4-Dichlorbenzaldehyd (11f)**, **3,4-Dichlorbenzaldehyd (11h)**, **2-Chlor-6-fluorbenzaldehyd (11j)**, **2-Chlorbenzylamin (12d)**: Fa. Fluka.

Indol-3-carbaldehyd (4), **5-Bromindol (17)**: Fa. Janssen Chimica.

3-Aminomethylindol (6a)

Farblose Kristalle, Ausb. 88%, Schmp. 102-104°C (Lit.⁶): 103-105°C).

3-Methylaminomethylindol (6b)

Farblose Kristalle, Ausb. 82%, Schmp. 98-100°C (Lit.⁶): 99-102°C).

3-Dimethylaminomethylindol (6c)

Farblose Kristalle, Ausb. 88%, Schmp. 132-133°C (Lit.⁸): 134°C).

5-Bromindol-3-carbaldehyd (10)

Blaßgelbe Kristalle, Ausb. 89%, Schmp. 202-203°C (Lit.¹⁵): 205°C).

3-(N-Benzyl-aminomethyl)-indole 13 und 3-(N-Benzyl-β-aminoethyl)-indole 14

10 mmol Aldehyd **4** bzw. **10** werden in 10 ml wasserfreiem THF mit 11 mmol Amin **12** bei Raumtemp. unter N₂ 24 h gerührt. Analog werden 10

mmol Aldehyd **11** mit 11 mmol Amin **6a** bzw. **9a** umgesetzt. Vollständigkeit der Umsetzung wird ¹H-NMR-spektroskopisch direkt aus dem Ansatz kontrolliert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 40°-50°C abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 10 ml wasserfreiem MeOH aufgenommen und bei 0°C portionsweise mit 1.9 g (50 mmol) NaBH₄ versetzt. Es wird vorsichtig (Gasentwicklung) auf 50°C erwärmt und 4-5 h bei dieser Temp. unter N₂ gerührt. Anschließend wird mit 20 ml Eiswasser zersetzt. Ausfallende Produkte werden abgesaugt, mit viel Wasser und mit Essigester/n-Hexan-Mischungen gewaschen (**A**) und getrocknet (analysenreine Produkte). Fällt nichts aus, wird mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Die öligen Rückstände kristallisieren über P₂O₅ aus und werden auf Löslichkeit in EtOH geprüft. Bei schlechter Löslichkeit wird in sehr wenig EtOH suspendiert (**B**), abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet (analysenreine Produkte). In EtOH leicht lösliche Produkte werden aus EtOH/H₂O umkristallisiert (**C**) oder sc (SiO₂/Essigester) gereinigt (**D**). Die Ausb. beziehen sich auf analysenreine Produkte.

3-(N-Benzyl-aminomethyl)-indol (13a)

Aus **4** und **12a**, farblose Kristalle, Ausb. 70%, Schmp. 93-94°C (**A**, Lit.¹⁶): 95°C).

3-(N-4'-Chlorbenzyl-aminomethyl)-indol (13b)

Aus **4** und **12b**, farbloses Pulver, Ausb. 58%, Schmp. 128-129°C (**B**). - C₁₆H₁₅ClN₂ (270.7) Ber. C 71.0 H 5.58 N 10.3 Gef. C 70.7 H 5.43 N 10.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3140-2860 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.85 (s; 1 H, NH), 3.85 (s; 2 H, CH₂), 4.05 (s; 2 H, CH₂), 7.05-7.45 (m; 8 H arom.), 7.60-7.75 (m; 1 H arom.), 8.00-8.30 (s; 1 H, NH). - MS: *m/z* (%) = 270 (1) [³⁵Cl-M⁺], 141 (21) [³⁵ClC₆H₄CH₂NH₂]⁺, 106 (100) [C₆H₄CH₂NH₂]⁺.

3-(N-3'-Chlorbenzyl-aminomethyl)-indol (13c)

Aus **4** und **12c**, farbloses Pulver, Ausb. 60%, Schmp. 114-115°C (**B**). - C₁₆H₁₅ClN₂ (270.7) Ber. C 71.0 H 5.58 N 10.3 Gef. C 70.7 H 5.54 N 10.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2850 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 3.80 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 7.05-7.45 (m; 8 H arom.), 7.55-7.75 (m; 1 H arom.), 7.90-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(N-2'-Chlorbenzyl-aminomethyl)-indol (13d)

Aus **4** und **12d**, farbloses Pulver, Ausb. 51%, Schmp. 80-81°C (**B**). - C₁₆H₁₅ClN₂ (270.7) Ber. C 71.0 H 5.58 N 10.3 Gef. C 70.6 H 5.61 N 10.1. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.85 (s; 1 H, NH), 4.00 (s; 2 H, CH₂), 4.05 (s; 2 H, CH₂), 7.05-7.55 (m; 8 H arom.), 7.60-7.80 (m; 1 H arom.), 8.00-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(N-2',3'-Dichlorbenzyl-aminomethyl)-indol (13e)

Aus **6a** und **11e**, farbloses Pulver, Ausb. 50%, Schmp. 104-105°C (**B**). - C₁₆H₁₄Cl₂N₂ (305.2) Ber. C 63.0 H 4.62 N 9.2 Gef. C 62.9 H 4.67 N 9.1. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3320 (NH); 3300-2880 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.10 (s; 1 H, NH), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 4.00 (s; 2 H, CH₂), 7.00-7.40 (m; 7 H arom.), 7.55-7.75 (m; 1 H arom.), 8.05-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(N-2',4'-Dichlorbenzyl-aminomethyl)-indol (13f)

Aus **4** und **12f**, farbloses Pulver, Ausb. 49%, Schmp. 78-79°C (**B**). - C₁₆H₁₄Cl₂N₂ (305.2) Ber. C 63.0 H 4.62 N 9.2 Gef. C 62.8 H 4.55 N 9.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3330 (NH); 3300-2790 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR

(CDCl₃): δ(ppm) = 1.70 (s; 1 H, NH), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 4.00 (s; 2 H, CH₂), 7.00-7.45 (m; 7 H arom.), 7.55-7.70 (m; 1 H arom.), 7.95-8.20 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',6'-Dichlorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13g**)

Aus **6a** und **11g**, farbloses Pulver, Ausb. 61%, Schmp. 109°C (**B**). - C₁₆H₁₄Cl₂N₂ (305.2) Ber. C 63.0 H 4.62 N 9.2 Gef. C 62.9 H 4.59 N 9.1. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.95 (s; 1 H, NH), 4.00 (s; 2 H, CH₂), 4.15 (s; 2 H, CH₂), 6.95-7.35 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 8.15-8.45 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',4'-Dichlorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13h**)

Aus **4** und **12h**, farbloses Pulver, Ausb. 65%, Schmp. 147-148°C (**A**). - C₁₆H₁₄Cl₂N₂ (305.2) Ber. C 63.0 H 4.62 N 9.2 Gef. C 62.9 H 4.49 N 9.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3300-2850 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 2.30 (s; 1 H, NH), 3.60-3.80 (m; 4 H, CH₂), 6.80-8.00 (m; 8 H arom.), 10.60-10.90 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',5'-Dichlorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13i**)

Aus **6a** und **11i**, farbloses Pulver, Ausb. 52%, Schmp. 104°C (**D**). - C₁₆H₁₄Cl₂N₂ (305.2) Ber. C 63.0 H 4.62 N 9.2 Gef. C 63.2 H 4.62 N 9.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3120-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.25 (s; 1 H, NH), 3.70 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.35 (m; 7 H arom.), 7.40-7.75 (m; 1 H arom.), 8.25-8.55 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-Chlor-6'-fluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13j**)

Aus **6a** und **11j**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 49%, Schmp. 56-57°C (**D**). - C₁₆H₁₄ClFN₂ (288.7) Ber. C 66.6 H 4.89 N 9.7 Gef. C 66.9 H 5.17 N 9.4. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.20 (s; 1 H, NH), 3.85 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.70-7.30 (m; 7 H arom.), 7.40-7.65 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-4'-Fluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13k**)

Aus **4** und **12k**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 38%, Schmp. 74-75°C (**C**). - C₁₆H₁₅FN₂ (254.3) Ber. C 75.6 H 5.95 N 11.0 Gef. C 75.4 H 5.82 N 10.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3200-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR: δ(ppm) = 1.65 (s; 1 H, NH), 3.55-4.05 (m; 4 H, CH₂), 6.85-7.45 (m; 8 H arom.), 7.50-7.75 (m; 1 H arom.), 8.05-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3'-Fluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13l**)

Aus **4** und **12l**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 54%, 86-87°C (**D**). - C₁₆H₁₅FN₂ (254.3) Ber. C 75.6 H 5.95 N 11.0 Gef. C 75.2 H 5.94 N 10.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.80 (s; 1 H, NH), 3.55-4.00 (m; 4 H, CH₂), 6.75-7.35 (m; 8 H arom.), 7.45-7.75 (m; 1 H arom.), 8.00-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-Fluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13m**)

Aus **4** und **12m**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 39%, Schmp. 84-85°C (**C**). - C₁₆H₁₅FN₂ (254.3) Ber. C 75.6 H 5.95 N 11.0 Gef. C 75.4 H 5.85 N 11.0. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3200-2680 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60-2.10 (s; 1 H, NH), 3.70-4.00 (m; 4 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 8 H arom.), 7.45-7.70 (m; 1 H arom.), 8.00-8.40 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',3'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13n**)

Aus **6a** und **11n**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 48%, Schmp. 93°C (**B**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.4 H 5.11 N 10.3.

- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3210-2730 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 3.90 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.95-7.40 (m; 7 H arom.), 7.55-7.75 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',4'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13o**)

Aus **4** und **12o**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 38%, Schmp. 90°C (**C**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.3 H 5.26 N 10.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3200-2850 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.75 (s; 1 H, NH), 3.65-4.05 (m; 4 H, CH₂), 6.65-7.45 (m; 7 H arom.), 7.50-7.75 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',6'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13p**)

Aus **4** und **12p**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 43%, Schmp. 116-117°C (**C**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.5 H 5.22 N 10.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3200-2850 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60-2.00 (s; 1 H, NH), 3.95 (s; 4 H, CH₂), 6.75-7.35 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 8.00-8.40 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',4'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13q**)

Aus **4** und **12q**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 36%, Schmp. 99-100°C (**C**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.8 H 5.14 N 10.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 3200-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.55 (s; 1 H, NH), 3.80 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.75 (m; 1 H arom.), 7.95-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',5'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13r**)

Aus **6a** und **11r**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 45%, Schmp. 96-97°C (**B**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.4 H 5.47 N 10.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3180-2820 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 3.80 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.55-7.45 (m; 7 H arom.), 7.60-7.80 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',5'-Difluorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13s**)

Aus **4** und **12s**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 52%, Schmp. 100-101°C (**B**). - C₁₆H₁₄F₂N₂ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.18 N 10.3 Gef. C 70.5 H 5.32 N 10.2. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3200-2840 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 3.80 (s; 2 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.75-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 7.95-8.30 (s; 1 H, NH).

5-Brom-3-(*N*-4'-chlorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13t**)

Aus **10** und **12b**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 63%, Schmp. 139-140°C (**B**). - C₁₆H₁₄BrClN₂ (349.6) Ber. C 55.0 H 4.04 N 8.0 Gef. C 54.6 H 3.99 N 7.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3120-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.00 (s; 1 H, NH), 3.50-3.90 (m; 4 H, CH₂), 7.05-7.30 (m; 7 H arom.), 7.60-7.80 (m; 1 H arom.), 8.05-8.20 (s; 1 H, NH). - MS: *m/z* (%) = 209 (5) [³⁵Cl, ⁷⁹Br-M-NHCH₂C₆H₄Cl]⁺, 141 (13) [³⁵ClC₆H₄CH₂NH₂]⁺, 106 (100) [C₆H₄CH₂NH₂]⁺.

5-Brom-3-(*N*-3'-chlorbenzyl-aminomethyl)-indol (**13u**)

Aus **10** und **12c**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 73%, Schmp. 77-78°C (**D**). - C₁₆H₁₄BrClN₂ (349.6) Ber. C 55.0 H 4.04 N 8.0 Gef. C 54.9 H 4.07 N 7.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3100-2690 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR

(CDCl₃): δ(ppm) = 2.05 (s; 1 H, NH), 3.50-4.00 (m; 4 H, CH₂), 7.05-7.40 (m; 7 H arom.), 7.70-8.00 (m; 1 H arom.), 8.45-8.70 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-Benzyl-β-aminoethyl)-indol (**14a**)

Aus **9a** und **11a**, farbloses Pulver, Ausb. 68%, Schmp. 138-139°C (A). - C₁₇H₁₈N₂ (250.3) Ber. C 81.6 H 7.25 N 11.2 Gef. C 80.7 H 7.11 N 11.0. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3150-2650 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.95 (s; 2 H, CH₂), 6.80-7.30 (m; 9 H arom.), 7.45-7.65 (m; 1 H arom.), 8.50-8.70 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-4'-Chlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14b**)

Aus **9a** und **11b**, farblose Kristalle, Ausb. 34%, Schmp. 77-78°C (C). - C₁₇H₁₇ClN₂ (284.8) Ber. C 71.7 H 6.02 N 9.8 Gef. C 71.5 H 6.08 N 9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3190-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.50 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.75 (s; 2 H, CH₂), 6.85-7.45 (m; 8 H arom.), 7.55-7.75 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3'-Chlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14c**)

Aus **9a** und **11c**, farblose Kristalle, Ausb. 35%, Schmp. 70°C (C). - C₁₇H₁₇ClN₂ (284.8) Ber. C 71.7 H 6.02 N 9.8 Gef. C 71.7 H 5.99 N 9.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 3130-2690 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.50 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH₂), 3.70 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 8 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 7.95-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-Chlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14d**)

Aus **9a** und **11d**, farblose Kristalle, Ausb. 49%, Schmp. 90°C (C). - C₁₇H₁₇ClN₂ (284.8) Ber. C 71.7 H 6.02 N 9.8 Gef. C 71.6 H 5.89 N 9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3180-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.90 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 8 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 8.00-8.30 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',3'-Dichlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14e**)

Aus **9a** und **11e**, farbloses Pulver, Ausb. 58%, Schmp. 95-96°C (A). - C₁₇H₁₆Cl₂N₂ (319.2) Ber. C 64.0 H 5.05 N 8.8 Gef. C 63.8 H 5.05 N 8.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 3200-2780 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.65 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.90 (s; 2 H, CH₂), 6.95-7.45 (m; 7 H arom.), 7.55-7.70 (m; 1 H arom.), 8.05-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',4'-Dichlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14f**)

Aus **9a** und **11f**, farbloses Pulver, Ausb. 61%, Schmp. 127-128°C (A). - C₁₇H₁₆Cl₂N₂ (319.2) Ber. C 64.0 H 5.05 N 8.8 Gef. C 63.9 H 5.06 N 8.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3150-2670 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.55 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.85 (s; 2 H, CH₂), 7.00-7.45 (m; 7 H arom.), 7.55-7.70 (m; 1 H arom.), 7.90-8.20 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',6'-Dichlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14g**)

Aus **9a** und **11g**, farbloses Pulver, Ausb. 67%, Schmp. 126-127°C (A). - C₁₇H₁₆Cl₂N₂ (319.2) Ber. C 64.0 H 5.05 N 8.8 Gef. C 64.0 H 4.91 N 8.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 3300-2760 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.85 (s; 1 H, NH), 3.00 (s; 4 H, CH₂), 4.15 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 8.05-8.30 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',4'-Dichlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14h**)

Aus **9a** und **11h**, farbloses Pulver, Ausb. 70%, Schmp. 124-125°C (A). - C₁₇H₁₆Cl₂N₂ (319.2) Ber. C 64.0 H 5.05 N 8.8 Gef. C 64.0 H 5.00 N 8.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3200-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ(ppm) = 1.75 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.75 (s; 2 H, CH₂), 6.95-8.10 (m; 8 H arom.), 9.75-9.95 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',5'-Dichlorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14i**)

Aus **9a** und **11i**, farblose Kristalle, Ausb. 41%, Schmp. 89-90°C (C). - C₁₇H₁₆Cl₂N₂ (319.2) Ber. C 64.0 H 5.05 N 8.8 Gef. C 64.2 H 4.93 N 9.0. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 3200-2800 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.60 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH₂), 3.70 (s; 2 H, CH₂), 6.90-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 8.00-8.20 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-Chlor-6'-fluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14j**)

Aus **9a** und **11j**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 30%, Schmp. 91-92°C (C). - C₁₇H₁₆ClFN₂ (302.8) Ber. C 67.4 H 5.33 N 9.3 Gef. C 67.1 H 5.53 N 9.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 3190-2690 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.80 (s; 1 H, NH), 3.00 (s; 4 H, CH₂), 4.00 (s; 2 H, CH₂), 6.85-7.35 (m; 7 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-4'-Fluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14k**)

Aus **9a** und **11k**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 63%, Schmp. 117°C (A). - C₁₇H₁₇FN₂ (268.3) Ber. C 76.1 H 6.39 N 10.4 Gef. C 76.1 H 6.42 N 10.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3170-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.55 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH₂), 3.70 (s; 2 H, CH₂), 6.80-7.35 (m; 8 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 8.05-8.30 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3'-Fluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14l**)

Aus **9a** und **11l**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 58%, Schmp. 78°C (C). - C₁₇H₁₇FN₂ (268.3) Ber. C 76.1 H 6.39 N 10.4 Gef. C 75.9 H 6.58 N 10.4. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3170-2750 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.50 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH₂), 3.75 (s; 2 H, CH₂), 6.80-7.40 (m; 8 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 7.90-8.30 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-Fluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14m**)

Aus **9a** und **11m**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 71%, Schmp. 74-75°C (A). - C₁₇H₁₇FN₂ (268.3) Ber. C 76.1 H 6.39 N 10.4 Gef. C 75.9 H 6.48 N 10.4. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 3200-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.45 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH₂), 3.85 (s; 2 H, CH₂), 6.80-7.35 (m; 8 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 8.10-8.30 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',3'-Difluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14n**)

Aus **9a** und **11n**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 58%, Schmp. 92-93°C (C). - C₁₇H₁₆F₂N₂ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.3 H 5.62 N 9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 3150-2700 cm⁻¹ (CH). - 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.65 (s; 1 H, NH), 2.95 (s; 4 H, CH₂), 3.85 (s; 2 H, CH₂), 6.95-7.35 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 8.00-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',4'-Difluorbenzyl-β-aminoethyl)-indol (**14o**)

Aus **9a** und **11o**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 40%, Schmp. 100-101°C (C). - C₁₇H₁₆F₂N₂ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.2 H 5.59 N

9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 3130-2730 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 1.65 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH_2), 3.80 (s; 2 H, CH_2), 6.65-7.40 (m; 7 H arom.), 7.55-7.70 (m; 1 H arom.), 8.00-8.35 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2'-6'-Difluorbenzyl- β -aminoethyl)-indol (**14p**)

Aus **9a** und **11p**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 52%, Schmp. 84-85°C (C). - $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.3 H 5.66 N 9.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 3170-2750 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 1.50 (s; 1 H, NH), 2.85 (s; 4 H, CH_2), 3.85 (s; 2 H, CH_2), 6.70-7.35 (m; 7 H arom.), 7.45-7.60 (m; 1 H arom.), 8.00-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',4'-Difluorbenzyl- β -aminoethyl)-indol (**14q**)

Aus **9a** und **11q**, blaßgelbes Pulver, Ausb. 66%, Schmp. 95-96°C (A). - $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.1 H 5.75 N 9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 (NH); 3140-2760 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 1.60-1.70 (m; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH_2), 3.60-3.70 (m; 2 H, CH_2), 6.85-7.35 (m; 7 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 7.95-8.20 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-3',5'-Difluorbenzyl- β -aminoethyl)-indol (**14r**)

Aus **9a** und **11r**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 50%, Schmp. 77-78°C (C). - $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.3 H 5.81 N 9.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3150-2740 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 1.60 (s; 1 H, NH), 2.90 (s; 4 H, CH_2), 3.70 (s; 2 H, CH_2), 6.65-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.70 (m; 1 H arom.), 7.95-8.25 (s; 1 H, NH).

3-(*N*-2',5'-Difluorbenzyl- β -aminoethyl)-indol (**14s**)

Aus **9a** und **11s**, blaßgelbe Kristalle, Ausb. 45%, Schmp. 79-80°C (C). - $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$ (286.3) Ber. C 71.3 H 5.63 N 9.8 Gef. C 71.4 H 5.59 N 9.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290 (NH); 3160-2770 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 1.25-1.55 (m; 1 H, NH), 2.95 (s; 2 H, CH_2), 3.00 (s; 2 H, CH_2), 3.75-3.90 (m; 2 H, CH_2), 6.80-7.40 (m; 7 H arom.), 7.50-7.65 (m; 1 H arom.), 7.95-8.20 (s; 1 H, NH).

Formamide **15a,b** und Amine **9b,c**, **16b,c**

5 mmol Amin **13a-c** bzw. **9a** bzw. **9b** (Schema 2) werden in 15 ml Ether gelöst; nach Kühlen auf 0°C werden 20 mmol des gemischten Anhydrids aus Essig- und Ameisensäure¹⁷⁾ zutropft. Nach Entfernen des Eisbades erwärmt man auf Raumtemp. und hydrolysiert mit Eiswasser und NaHCO_3 -Lösung. Nach Etherextraktion werden die vereinigten org. Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt (Formamide). Die öligen Rückstände werden in 30 ml Ether gelöst; bei 0°C werden 0.95 g (25 mmol) LiAlH_4 portionsweise zugegeben, es wird 2 h rückfließend erhitzt, auf 0°C gekühlt und mit MeOH/Wasser hydrolysiert. Nach Etherextraktion werden die vereinigten org. Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Die öligen Rückstände werden mit *n*-Hexan angerieben, die Kristalle abgesaugt, mit Ether/*n*-Hexan gewaschen und getrocknet (analysenreine Produkte, Amine).

15a und **b** kristallisieren beim Anreiben mit Ether/*n*-Hexan aus, werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet (analysenreine Produkte). **15a** wird nicht weiter umgesetzt, **15c** wird als Rohprodukt umgesetzt.

N-Benzyl-(indol-3'-ylmethyl)-formamid (**15a**)

Aus **13a**, farbloses Pulver, Ausb. 92%, Schmp. 134°C. - $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (264.3) Ber. C 77.2 H 6.10 N 10.6 Gef. C 77.0 H 5.80 N 10.6. - IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3200 (NH); 1665 cm^{-1} (CHO). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 4.20-4.60 (m; 4 H, CH_2), 6.95-7.75 (m; 10 H arom.), 8.40, 8.60 (2 s; 1 H, CHO, Rotamere), 8.30-8.70 (s; 1 H, NH). - MS: m/z (%) = 264 (38) [M^+], 173 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$]⁺.

N-4-Chlorbenzyl-(indol-3'-ylmethyl)-formamid (**15b**)

Aus **13b**, farbloses Pulver, Ausb. 95%, Schmp. 123-125°C. - $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (298.8) Ber. C 68.3 H 5.06 N 9.4 Gef. C 68.2 H 4.98 N 9.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 1665 cm^{-1} (CHO). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 4.10-4.55 (m; 4 H, CH_2), 6.95-7.70 (m; 9 H arom.), 8.30, 8.50 (2 s, 1 H, CHO, Rotamere), 8.50-8.70 (s; 1 H, NH).

3- β -Methylaminoethylindol (**9b**)

Aus **9a**, farblose Kristalle, Ausb. 79%, Schmp. 88-89°C (Lit.¹⁰): 88-89°C.

3- β -Dimethylaminoethylindol (**9c**)

Aus **9b**, farblose Kristalle, Ausb. 81%, Schmp. 46-48°C (Lit.¹⁰): 45-49°C.

N-(4-Chlorbenzyl-(indol-3'-ylmethyl)-methylamin (**16b**)

Aus **15b**, farbloses Pulver, Ausb. 93%, Schmp. 79-80°C. - $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ (284.8) Ber. C 71.7 H 6.02 N 9.8 Gef. C 71.7 H 5.93 N 9.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200 (NH); 3180-2720 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 2.15 (s; 3 H, CH_3), 3.50 (s; 2 H, CH_2), 3.70 (s; 2 H, CH_2), 7.00-7.40 (m; 8 H arom.), 7.65-7.85 (m; 1 H arom.), 7.95-8.20 (s; 1 H, NH).

N-3-Chlorbenzyl-(indol-3'-ylmethyl)-methylamin (**16c**)

Aus **15c**, farbloses Pulver, Ausb. 88%, Schmp. 100-101°C. - $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ (284.8) Ber. C 71.7 H 6.02 N 9.8 Gef. C 71.5 H 5.99 N 9.8. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3410 (NH); 3080-2780 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 2.20 (s; 3 H, CH_3), 3.50 (s; 2 H, CH_2), 3.70 (s; 2 H, CH_2), 6.95-7.45 (m; 8 H arom.), 7.55-7.80 (m; 1 H arom.), 8.05-8.30 (s; 1 H, NH).

N,N-Bis-(indol-3-ylmethyl)-methylamine (**18**)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 4.9 mmol Indol **8** bzw. **17** in 2.5 ml Eisessig wird eine eisgekühlte Mischung aus 2.5 mmol Methylamin, 5.0 mmol Formaldehyd (jeweils als wäßrige Lösung) und 0.5 ml Eisessig gegeben. Es wird 5 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 5 proz. NaOH alkalisiert, in Eiswasser suspendiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

N,N-Bis-(indol-3-ylmethyl)-methylamin (**18a**)

Aus **8**, farblose Kristalle, Ausb. 98%, Schmp. 162-164°C (Lit.⁷): 164-165°C.

N,N-Bis-(5-bromindol-3-ylmethyl)-methylamin (**18b**)

Aus **17**, farbloses Pulver, Ausb. 93%, Schmp. 195-197°C. - $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3$ (447.2) Ber. C 51.0 H 3.83 N 9.4 Gef. C 50.8 H 3.92 N 9.1. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH); 3080-2680 cm^{-1} (CH). - 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 2.25 (s; 3 H, CH_3), 3.70 (s; 4 H, CH_2), 7.05-7.30 (m; 6 H arom.), 7.60-7.75 (m; 2 H arom.), 8.35-8.70 (s; 2 H, NH).

Mikrobiologische Testmethode

Die Testverbindungen werden in Wasser oder DMSO gelöst und der Middlebrook-7H9-Nährlösung in einer geometrischen Verdünnungsreihe,

beginnend bei 256 µg/ml, zugegeben. Die Endkonzentration an DMSO beträgt 2.5%. Die Teströhrchen mit der Nährlösung werden mit einer Suspension von *M. tuberculosis* H 37 Ra (Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, Prof. Dr. G. Ruckdeschel) in physiologischer Kochsalzlösung so beimpft, daß in den Kulturgefäßen (18 mm Durchmesser) eine Extinktionsdifferenz von 0.04 festzustellen ist (Eppendorf 1101 M Photometer, 546 nm). Dies entspricht 5×10^6 Keimen/ml. Es wird 21 Tage bei 37°C in einem Rundschüttler (TR-1 und ITH-1, B. Braun-Melsungen, 100 Umdrehungen/min) inkubiert. Das Bakterienwachstum wird 1x täglich, 5x wöchentlich durch Trübungsmessung ausgewertet. Die kleinste Konzentration einer Verbindung, die eine Wachstumskurve ergibt, die den Wert 0.2 nicht übersteigt, wird als minimale Hemmkonzentration (MHK) bezeichnet¹⁸⁾.

Literatur

- 1 C.W. Whitehead, C.A. Whitesitt, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1298-1304.
- 2 L. Canoira, J. Gonzalo Rodriguez, J.B. Subirats, J.-A. Escario, I. Jimenez, A.R. Martinez-Fernandez, *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 39-42.
- 3 C. Debitus, D. Laurent, *J. Nat. Prod.* **1988**, *17*, 799-801.
- 4 W.R. Meindl, E.v. Angerer, H. Schönenberger, G. Ruckdeschel, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1111-1118.
- 5 R. Laske, W. Meindl, E. Holler, H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 297-299.
- 6 J. Schallenberg, E. Meyer, *Z. Naturforsch.*, **1983**, *38B*, 108-112.
- 7 B.G. Gower, E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3683-3685.
- 8 *Organikum*, 18 Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, S. 468.
- 9 L.A. Cohen, J.W. Daly, H. Kny, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2184-2187.
- 10 E.S. Hall, F. McCapra, A.I. Scott, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4131-4141.
- 11 K. Bodendorf, A. Walk, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1961**, *294*, 484-487.
- 12 S. Mahboobi, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2034-2041.
- 13 W. Meindl, M. Böhm, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 507-514.
- 14 T. Severin, B. Brück, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3847-3853.
- 15 G. Cavallini, F. Ravenna, I. Grasso, *Il Farmaco Ed. Sci.* **1958**, *13*, 113-116.
- 16 G.N. Walker, M.A. Moore, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 432-439.
- 17 L.F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, J. Wiley & Sons Inc., New York, **1967**, S. 4.
- 18 W. Meindl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 473-476. [Ph143]