

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 248–255 (1978)

Ernst Mutschler und Werner Winkler

Über lokalanästhetisch und antiarrhythmisch wirksame Indol- und Indolin-Derivate, 1. Mitt.**Darstellung von 1-, 2- und 3-Aminoacetyl-indolen sowie 1-Aminoacetyl-indolinen**

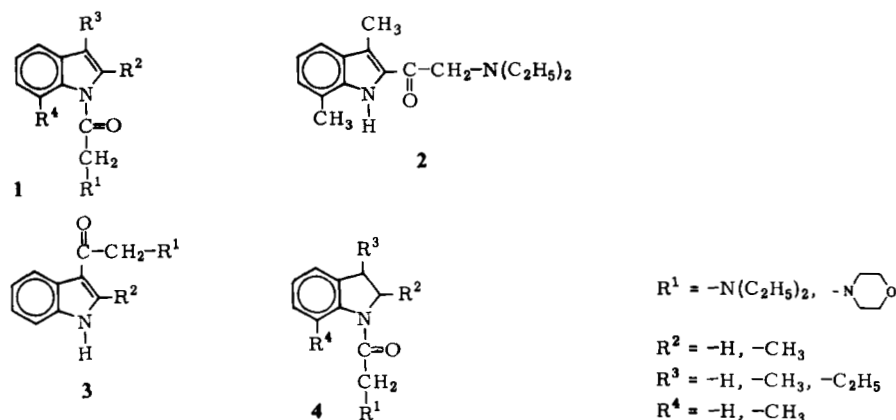
Aus dem Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler, Fachbereich Biochemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main
(Eingegangen am 28. März 1977)

Verschiedene Indole und Indoline wurden mit Chloressigsäure-Derivaten umgesetzt und die entstandenen Chloracetyl-Verbindungen mit Aminen zur Reaktion gebracht.

Synthesis of 1-, 2-, and 3-(Aminoacetyl)indoles and 1-(Aminoacetyl)indolines

The chloroacetyl derivatives of various indoles and indolines, prepared by the reaction of the parent compounds with derivatives of chloroacetic acid derivatives, were reacted with amines to yield the title compounds.

Im Rahmen von Untersuchungen zur Frage, ob eine Trennung der antiarrhythmischen und der lokalanästhetischen Wirkung des Lidocains möglich ist, wurden cyclische Lidocain-Analoga folgender Struktur dargestellt:



Von den benötigten Ausgangsprodukten wurde das 3,7-Dimethyl-indol ausgehend von o-Methyl-phenylhydrazin nach Cook, London und Mc Closkey¹⁾, das 3-Äthylindol nach Leete und Marion²⁾ durch Hydrierung von 3-Acetylindol mit LiAlH₄ dargestellt.

Die Indoline waren leicht durch Reduktion der entsprechenden Indol-Verbindungen mit Zn/HCl nach Steche³⁾ zugänglich. Diese Methode war besonders bei in 3-Stellung alkylierten Indolen der in der Literatur beschriebenen katalytischen Hydrierung^{4,5)} deutlich überlegen. Die Trennung des bei der Reduktion von 2,3-Dimethylindol entstandenen Isomerengemisches erfolgte erst auf der Stufe der 1-Chloracetyl-Verbindung durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol, die Zuordnung der Konfiguration über NMR-Messungen der 1-Phenylsulfonyl-Derivate nach Parnes⁶⁾.

Versuche, in Analogie zur Synthese von Indometacin⁷⁾ eine selektive N-Acylierung der Indol-Derivate durchzuführen, d. h. das Indol-Natriumsalz mit Natriumhydrid in DMF herzustellen, und dieses mit Chloracetylchlorid umzusetzen, schlugen fehl, da eine Trennung der Vielzahl von Reaktionsprodukten aussichtslos war. Auch durch Arbeiten bei sehr niedriger Temperatur konnte die Zahl der Reaktionsprodukte nicht wesentlich verringert werden. Bei der direkten Reaktion von Indol mit Chloracetylchlorid in Toluol verfärbte sich das Reaktionsgemisch rot und polymerisierte unter dem Einfluß freiwerdender HCl. Um eine derartige Nebenreaktion zu verhindern, wurde zu einer am Rückfluß siedenden Lösung von Indol in Toluol langsam Chloracetylchlorid zugetropf. Dadurch wurde bei der Acylierung freiwerdender Chlorwasserstoff sofort ausgetrieben, und man erhielt nach Abdestillieren des Lösungsmittels 1-Chloracetyl-indolin in guter Ausbeute und Reinheit.

Dieser Syntheseweg eignete sich auch zur N-Acylierung von 2- bzw. 3-Alkyl-indolen, wobei im Falle der 2-Alkyl-Verbindung allerdings vorwiegend das 3-Chloracetyl-Derivat entstand.

Die Umsetzung von 3,7-Dimethylindol mit Chloracetylchlorid unter den gleichen Bedingungen führte zur langsamen Bildung einer nicht am Stickstoff acylierten Verbindung, die durch NMR-Messungen als 2-Chloracetyl-3,7-dimethyl-indol identifiziert wurde.

Die Darstellung von 1-Chloracetyl-3,7-dimethyl-indol gelang durch Umsetzung von 3,7-Dimethyl-indol mit Äthylmagnesiumbromid und anschließende Reaktion der Indol-Grignard-Verbindung mit Chloressigsäureathylester.

1 J. W. Cook, J. D. London und P. Mc Closkey, J. Chem. Soc. 1952, 3904.

2 E. Leete und L. Marion, Can. J. Chem. 31, 775 (1953).

3 A. Steche, Justus Liebigs Ann. Chem. 242, 371 (1887).

4 A. Smith und J. H. P. Utley, Chem. Commun. 18, 427 (1965).

5 D. E. Ames und H. R. Ansari, J. Chem. Soc. C 18, 3088 (1971).

6 Z. Parnes, V. A. Budylin, E. Beilinson und A. N. Kost, Zh. Org. Khim. 8, 2564 (1972).

7 Merck & Co., Belg. 613 395, ref. C. A. 59, 8708b (1963).

Obwohl schon 1922 die Synthese von 3-Chloracetyl-indol von *Majima* und *Kotake*⁸⁾ beschrieben wurde, dauerte es bis 1956, daß *Ames* et al.⁹⁾ erkannten, daß es sich hierbei um ein uneinheitliches Produkt handelte. Nach ihren Angaben entsteht durch Umsetzung von Indolylmagnesiumbromid mit Chloracetylchlorid bei 0° ausschließlich 1,3-Di-(chloracetyl)-indol. Die nach dieser Vorschrift durchgeführte Synthese lieferte ein Gemisch aus 8 Reaktionsprodukten, die Ausbeute an 1,3-Di-(chloracetyl)-indol war sehr gering. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte eine starke Abhängigkeit der Reaktion von der Temperatur nachgewiesen werden. Arbeitete man bei der Umsetzung der Indolyl-Grignard-Verbindung mit Chloracetylchlorid bei -10°, so erhielt man ein Gemisch aus 1,3-Di-(chloracetyl)-indol und 3-Chloracetyl-indol, bei einer Temperatur von -35° entstand fast selektiv das 3-Chloracetyl-Derivat.

Durch mehrstündiges Erhitzen mit Diäthylamin bzw. Morpholin in Toluol ließen sich alle 1-,2- und 3-Chloracetyl-indol-Derivate zu den entsprechenden Aminoacetyl-Verbindungen **1a–k**, **2** und **3a–d** umsetzen.

Die Indoline konnten nach *Hach* und *Protiva*¹⁰⁾ mit Chloracetylchlorid praktisch quantitativ in die entsprechenden 1-Chloracetyl-indoline übergeführt werden, die durch Erhitzen in Toluol mit verschiedenen Aminkomponenten zu den gewünschten Endprodukten **4a–i** reagierten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytische Laboratorien der Org.-chem. Institute der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

1-Chloracetyl-indol (**5a**)

5,85 g (0,05 mol) Indol werden in 100 ml absol. Toluol gelöst. In die unter Rückfluß siedende Lösung werden langsam 6,4 ml (0,08 mol) Chloracetylchlorid in 20 ml absol. Toluol zugetropft, dann wird noch 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und des Überschusses an Chloracetylchlorid wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 67 % d. Th., Schmp.: 115°. C₁₀H₈ClNO (193,63) Ber.: C 62,03 H 4,16 N 7,23; Gef.: C 62,18 H 4,24 N 7,35.

1-Chloracetyl-2-methyl-indol (**5b**) und 3-Chloracetyl-2-methyl-indol (**7b**)

26,2 g (2 mol) 2-Methyl-indol werden in 200 ml absol. Toluol gelöst. In die unter Rückfluß siedende Lösung werden langsam 20 ml (2,5 mol) Chloracetylchlorid in 50 ml absol. Toluol zuge-
tropft und 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag **7b**

8 R. Majima und M. Kotake, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3868 (1922).

9 D. E. Ames, R. E. Bowman, D. D. Evans und W. A. Jones, J. Chem. Soc. 1956, 1984.

10 V. Hach und M. Protiva, Chem. Listy 47, 729 (1953).

aus Toluol umkristallisiert. Ausb.: 84 % d. Th., Schmp.: 224°, ¹¹⁾ 220°. C₁₁H₁₀ClNO (207,66) Ber.: C 63,62 H 4,85 N 6,75; Gef.: C 63,54 H 4,71 N 6,62.

Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand **5b** aus Methanol umkristallisiert. Ausb.: 8 % d. Th., Schmp.: 90°. C₁₁H₁₀ClNO (207,66) Ber.: C 63,62 H 4,85 N 6,75; Gef.: C 63,71 H 4,98 N 6,92.

1-Chloracetyl-3-methyl-indol (**5c**)

Analog **5a** aus 19,7 g (1,5 mol) Skatol und 17,5 ml (2,2 mol) Chloracetylchlorid. Reaktionsdauer: 10 h, Ausb.: 73 % d. Th., Schmp.: 100°, ¹²⁾ 105°. C₁₁H₁₀ClNO (207,66) Ber.: C 63,62 H 4,85 N 6,75; Gef.: C 63,51 H 4,68 N 6,58.

1-Chloracetyl-2,3-dimethyl-indol (**5d**)

Analog **5a** aus 14,5 g (0,1 mol) 2,3-Dimethylindol und 12 ml (0,15 mol) Chloracetylchlorid. Reaktionsdauer: 8 h, Ausb.: 67 % d. Th., Schmp.: 64°. C₁₂H₁₂ClNO (221,69) Ber.: C 65,02 H 5,46 N 6,32; Gef.: C 65,15 H 5,55 N 6,41.

1-Chloracetyl-3,7-dimethyl-indol (**5e**)

2,4 g (0,1 mol) Magnesiumspäne werden mit 50 ml absol. Äther übergossen und 10,9 g (0,1 mol) Äthylbromid in 150 ml absol. Äther zugetropft. Die Temp. wird so gehalten, daß das Gemisch unter Rückfluß siedet. Nach vollständiger Umsetzung des Magnesiums werden 7,3 g (0,05 mol) 2,3-Dimethylindol in 50 ml absol. Äther zugetropft und der Ansatz 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann läßt man erkalten, tropft bei 0° unter Rühren eine Mischung von 18 g (0,15 mol) Chloressigsäureäthylester und 50 ml absol. Äther zu und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Unter erneuter Kühlung und kräftigem Rühren werden dann 100 ml verd. Essigsäure zugetropft. Anschließend rührt man noch 30 Min., trennt die Ätherphase ab und wäscht diese mit Natriumhydrogenkarbonat-Lösung. Die Ätherphase wird getrocknet, der Äther und überschüssiger Chloressigsäureester abgezogen und das Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 42 % d. Th., Schmp.: 107°. C₁₂H₁₂ClNO (221,69) Ber.: C 65,02 H 5,46 N 6,32; Gef.: C 65,18 H 5,41 N 6,41.

3-Äthyl-1-chloracetyl-indol (**5f**)

Analog **5a** aus 7,3 g (0,05 mol) 3-Äthylindol und 6,4 ml (0,08 mol) Chloracetylchlorid. Reaktionsdauer: 3 h, Ausb.: 59 % d. Th., Schmp.: 103°. C₁₂H₁₂ClNO (221,69) Ber.: C 65,02 H 5,46 N 6,32; Gef.: C 65,13 H 5,59 N 6,41.

2-Chloracetyl-3,7-dimethyl-indol (**6**)

Analog **5a** aus 4,4 g (0,03 mol) 3,7-Dimethylindol und 8 ml (0,1 mol) Chloracetylchlorid. Reaktionsdauer: 24 h, Ausb.: 22 % d. Th. Schmp.: 175°. C₁₂H₁₂ClNO (221,69) Ber.: C 65,02 H 5,46 N 6,32; Gef.: C 65,24 H 5,27 N 6,47.

3-Chloracetyl-indol (**7a**)

Nach Ames, Bowman et al.⁹⁾ aus 23,4 g (0,2 mol) Indol und 30 ml Chloracetylchlorid. Badtemp. bei Zugabe von Chloracetylchlorid: -35°, Ausb.: 63 % d. Th., Schmp.: 235°, ⁹⁾ 235°. C₁₀H₈ClNO (193,63) Ber.: C 62,03 H 4,16 N 7,23; Gef.: C 62,11 H 4,24 N 7,38.

¹¹⁾ A. H. Salway, J. Chem. Soc. 103, 301 (1913).

¹²⁾ R. Robinson und J. E. Saxton, J. Chem. Soc. 1952, 981.

1-Chloracetyl-indoline (8a-f)

Nach *Hach* und *Protiva*¹⁰⁾ aus 0,03 mol Indolin und 0,04 mol Chloracetylchlorid in wäßriger Natriumacetat-Lösung. Die Trennung der isomeren 1-Chloracetyl-2,3-dimethyl-indoline erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol (DC: Kieselgel-Fertigplatten GF 254 „Merck“, Fließmittel Benzol/Äthylmethylketon 50 + 3). Verhältnis der Isomeren: cis 70 %, trans 30 %, Identifizierung nach *Parnes et al.*⁶⁾.

Tab. 1: *1-Chloracetyl-indoline* (entsprechend 1: R¹ = Cl)

Verbindung	R ²	R ³	R ⁴	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute %	Schmp. ^o	Elementaranalyse		
							Ber.: Gef.: C	H	N
8a	H	H	H	C ₁₀ H ₁₀ ClNO (195,66)	95	134*			
8b	H	H	CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ ClNO (209,68)	79	67	63,01 63,13	5,77 5,68	6,68 6,81
8c	H	CH ₃	H	C ₁₁ H ₁₂ ClNO (209,68)	64	77	63,01 62,87	5,77 5,56	6,68 6,79
8d	CH ₃	H	H	C ₁₁ H ₁₂ ClNO (209,68)	77	95**			
8e	CH ₃ cis	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ ClNO (223,70)	52	60	64,43 64,25	6,31 6,20	6,26 6,21
8f	CH ₃ trans	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ ClNO (223,70)	24	89	64,43 64,29	6,31 6,27	6,26 6,35

* ¹⁰⁾: 134–135°; ** ¹³⁾: 90–95°

1-(N,N-Diäthylaminoacetyl)-indole (1a-f)

0,03 mol 1-Chloracetyl-indol werden mit 0,1 mol Diäthylamin in 150 ml absol. Toluol 2–5 Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Diäthylamin-HCl abfiltriert, das Filtrat mit verd. HCl ausgeschüttelt, die saure Lösung mit NaHCO₃ alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherphase kann durch Einleiten von HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt werden. Umkristallisation aus Äthanol.

Tab. 2: 1-(*N,N*-Diäthylaminoacetyl)-indole (R^1 = Diäthylamin)

Verbin- dung	R^2	R^3	R^4	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute %	Schmp. ^o	Elementaranalyse		
							Ber.: Gef.: C	H	N
1a	H	H	H	$C_{14}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (266,77)	44	190	63,03 62,91	7,18 7,19	10,50 10,67
1b	H	CH ₃	H	$C_{15}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (280,80)	71	158	64,16 63,98	7,54 7,47	9,98 10,08
1c	H	C ₂ H ₅	H	$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (294,83)	69	199	65,19 65,01	7,87 7,81	9,50 9,71
1d	H	CH ₃	CH ₃	$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (294,83)	76	192	65,19 65,31	7,87 7,98	9,50 9,61
1e	CH ₃	H	H	$C_{15}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (280,80)	63	176	64,16 64,34	7,54 7,57	9,98 10,08
1f	CH ₃	CH ₃	H	$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (294,83)	86	203	65,19 65,34	7,87 7,94	9,50 9,63

Tab. 3: 1-Morpholinoacetyl-indole (R^1 = Morpholin)

Verbin- dung	R^2	R^3	R^4	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute %	Schmp. ^o	Elementaranalyse		
							Ber.: Gef.: C	H	N
1g	H	H	H	$C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (280,76)	58	240	59,90 59,92	6,10 6,19	9,98 10,10
1h	H	CH ₃	H	$C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (294,78)	81	247– 255	61,12 60,89	6,50 6,61	9,50 9,71
1i	H	C ₂ H ₅	H	$C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (308,81)	72	244 (Zers.)	62,23 62,38	6,85 6,98	9,07 9,21
1j	CH ₃	H	H	$C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (294,78)	67	234 (Zers.)	61,12 61,29	6,50 6,64	9,50 9,64
1k	CH ₃	CH ₃	H	$C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (308,81)	91	221– 225	62,23 62,11	6,85 6,74	9,07 9,01

1-Morpholinoacetyl-indole (1g–k)

Analog 1a–f durch 2–5stdg. Erhitzen von 0,03 mol 1-Chloracetyl-indol mit 0,1 mol Morpholin. Die freien Basen sind schwer in Äther löslich und werden daher mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Hydrochloride werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

2-(N,N-Diäthylaminoacetyl)-3,7-dimethyl-indol (2)

Analog 1a–f aus 6,7 g (0,03 mol) 2-Chloracetyl-3,8-dimethyl-indol und 7,3 g (0,1 mol) Diäthylamin. Reaktionsdauer: 5 h, Ausb.: 78 % d. Th., Schmp.: 186°. $C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (294,83) Ber.: C 65,19 H 7,87 N 9,50; Gef.: C 65,28 H 7,94 N 9,61.

3-(N,N-Diäthylaminoacetyl)-indol (3a)

7,7 g (0,04 mol) 3-Chloracetyl-indol werden in 300 ml absol. Toluol suspendiert und 2 h mit 8,8 g (0,12 mol) Diäthylamin unter Rückfluß erhitzt. Dann zieht man das Lösungsmittel weitgehend ab, läßt abkühlen, nutsch den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser. Die zurückbleibende Base wird aus Toluol umkristallisiert. Das Hydrochlorid wird durch Einleiten von HCl in eine methanolische Lösung der Base hergestellt und nach Einengen der Lösung mit Aceton ausgefällt. Ausb.: 74 % d. Th., Schmp.: 205–215° (Zers.), ¹⁴⁾ 211°. $C_{14}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (266,77) Ber.: C 63,03 H 7,18 N 10,50; Gef.: C 63,14 H 7,29 N 10,76.

3-(N,N-Diäthylaminoacetyl)-2-methyl-indol (3b)

6,2 g (0,03 mol) 3-Chloracetyl-2-methyl-indol werden analog 3a mit 7,3 g (0,1 mol) Diäthylamin umgesetzt. Man filtriert nach dem Erkalten ab und schüttelt das Filtrat mit verd. HCl aus. Dann wird mit NaOH alkalisiert, mit viel Äther ausgeschüttelt und die getrocknete Ätherphase abdestilliert. Die Base wird in Methanol gelöst, das durch Einleiten von HCl gebildete Hydrochlorid mit Äther ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 63 % d. Th. Schmp.: 222°. $C_{15}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (280,80) Ber.: C 64,16 H 7,54 N 9,98; Gef.: C 64,27 H 7,61 N 9,95.

3-Morpholinoacetyl-indol (3c)

Analog 3a aus 7,7 g (0,04 mol) 3-Chloracetyl-indol und 10,4 g (0,12 mol) Morpholin. Die Base wird aus Methanol umkristallisiert, in Methanol gelöst und HCl eingeleitet. Dann wird die Lösung eingengt, bis das Hydrochlorid ausfällt und dieses aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Ausb.: 83 % d. Th., Schmp.: 210°, ¹⁴⁾ 218°. $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (280,76) Ber.: C 59,90 H 6,10 N 9,98; Gef.: C 60,05 H 6,21 N 10,12.

2-Methyl-3-morpholinoacetyl-indol (3d)

8,3 g (0,04 mol) 3-Chloracetyl-2-methyl-indol werden analog 3a mit 10,4 g (0,12 mol) Morpholin umgesetzt. Nach Filtration zieht man das Lösungsmittel und überschüssiges Morpholin ab und nimmt den Rückstand in verd. HCl auf. Durch Einengen der Lösung wird das Hydrochlorid ausgefällt und aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 71 % d. Th., Schmp.: 266–269° (Zers.). $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ Ber.: C 61,12 H 6,50 N 9,50; Gef.: C 61,14 H 6,70 N 9,74.

1-(N,N-Diäthylaminoacetyl)-indoline (4a–f)

0,03 mol 1-Chloracetyl-indolin werden in 200 ml absol. Toluol gelöst und mit 0,1 mol Diäthylamin 3 bis 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird von ausgefallenem Diäthylamin-

14 K. Bodendorf und A. Walk, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 484 (1961).

HCl abfiltriert, das Filtrat mit verd. HCl ausgeschüttelt, die saure wäßrige Lösung mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherphase wird HCl-Gas eingeleitet, das ausfallende Hydrochlorid kristallisiert man aus Äthanol/Wassergemischen um.

Tab. 4: 1-(*N,N*-Diäthylaminoacetyl)-indoline (R^1 = Diäthylamin)

Verbindung	R^2	R^3	R^4	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute %	Schmp.°	Elementaranalyse		
							Ber.: Gef.: C	H	N
4a	H	H	H	$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (268,79)	93	162	62,57 62,41	7,88 7,71	10,42 10,51
4b	H	H	CH ₃	$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (282,82)	89	210	63,71 63,56	8,20 8,07	9,91 10,03
4c	H	CH ₃	H	$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (282,82)	91	162	63,71 63,84	8,20 8,25	9,91 10,01
4d	CH ₃	H	H	$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (282,82)	93	170	63,71 63,71	8,20 8,28	9,91 9,99
4e	CH ₃	CH ₃ cis	H	$C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ (296,84)	87	140	64,74 64,81	8,49 8,57	9,44 9,56
4f	CH ₃	CH ₃ trans	H	$C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ (296,84)	85	164	64,74 64,72	8,49 8,51	9,44 9,51

1-Morpholinoacetyl-indoline (4g–i)

Analog 4a–f aus 0,03 mol 1-Chloracetyl-indolin und 0,1 mol Morphin. Reaktionsdauer: 2 bis 5 h.

Tab. 5: 1-Morpholinoacetyl-indoline (R^1 = Morphin, R^4 = H)

Verbindung	R^2	R^3	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute %	Schmp.°	Elementaranalyse		
						Ber.: Gef.: C	H	N
4g	H	H	$C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (282,77)	95	232	59,47 59,29	6,77 6,85	9,91 10,05
4h	H	CH ₃	$C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (296,80)	85	140	60,70 60,82	7,13 7,29	9,44 9,59
4i	CH ₃	H	$C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (296,80)	88	220– 225	60,70 60,76	7,13 7,21	9,44 9,51