

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 817–822 (1978)

Erhard Röder und Joachim Pigulla\*

**Azepino-indole, 1. Mitt.**

**Versuche zur Synthese von Azepino[3,4-b]indolen über Skatylidenketone**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 17. Oktober 1977).

---

Die Umsetzung von Skatylidenketonen mit Hydroxylamin führt zu 3,5-disubstituierten 2-Isoxazolinen. Skatylidenketoxime sind nicht faßbar. Eine vereinfachte Synthese von Skatylidenacetessigsäureäthylester wird beschrieben.

**Azepinoindoles, I:**

**Attempts to the Synthesis of Azepino[3,4-b]indoles via Scatylidenketones**

The reaction between scatylidenketones and hydroxylamine leads to 3,5-disubstituted 2-isoxazolines. The corresponding oximes are not available. A more convenient method for the synthesis of ethyl-scatylidenacetoacetate is described.

---

Als Substanzen, die den Verbindungen mit  $\beta$ -Carbolinstruktur chemisch nahestehen, sind Azepino[3,4-b]indole von chemischem und pharmazeutischem Interesse. Ähnlich wie vielen Tryptamin- und  $\beta$ -Carbolinabkömmlingen kommt auch einigen Substanzen mit Homotryptaminstruktur eine gewisse Bedeutung zu. Blutdrucksenkende und zentrale Wirkungen werden beschrieben<sup>1,2</sup>). Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, auch cyclische Derivate des Homotryptamins herzustellen.

Teuber, Cornelius und Wölcke<sup>3</sup>) und auch Hester<sup>4</sup>) berichten über die Synthese des 3,4,5,10-Tetrahydroazepino[3,4-b]indol-1(2H)-ons (1), dem Lactam der 3-[3-

---

\* Teilergebnisse der beabsichtigten Dissertation *J. Pigulla*, Bonn.

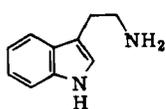
1 R. V. Heinzelman und J. Szmuszkovicz, *Arzneimittelforschung* 6, 94 (1963).

2 Patentschrift, Istituto Luso Farmaco d'Italia S.r.l. Brit. 1,075,156; ref. C. A. 68, 69041k (1968).

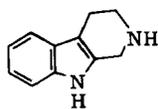
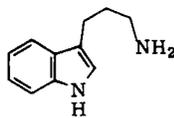
3 H. J. Teuber, D. Cornelius und U. Wölcke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 696, 116 (1966).

4 J. B. Hester, Jr., *J. Org. Chem.* 35, 875 (1970).

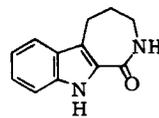
Aminopropyl-(1)]indolcarbonsäure-(2), durch Beckmann-Umlagerung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol-1-on-oxims.



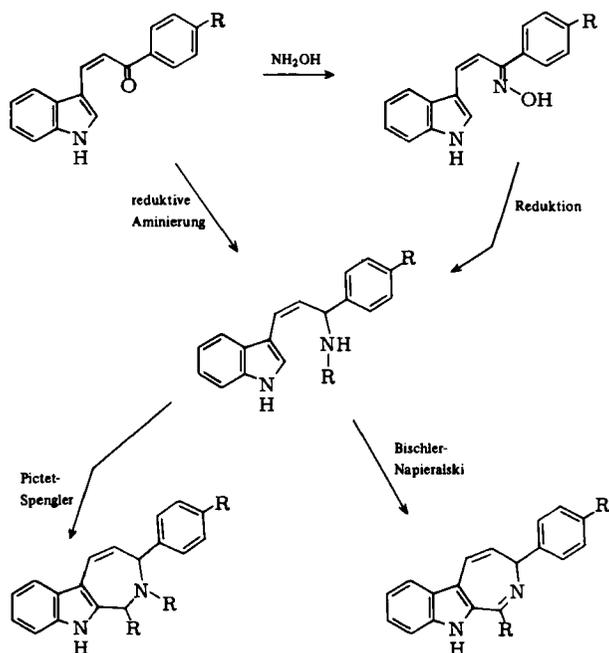
Tryptamin

Tetrahydro-  
β-carboline

Homotryptamin

Azepino[3,4-b]=  
1 indolderivat

Wir untersuchten einen Syntheseweg, bei dem Skatylidenketone durch reduktive Aminierung oder durch Reduktion der Ketoxime in substituierte Indolylalkylamine überführt und anschließend nach Pictet-Spengler oder nach Bischler-Napieralski cyclisiert werden sollten:

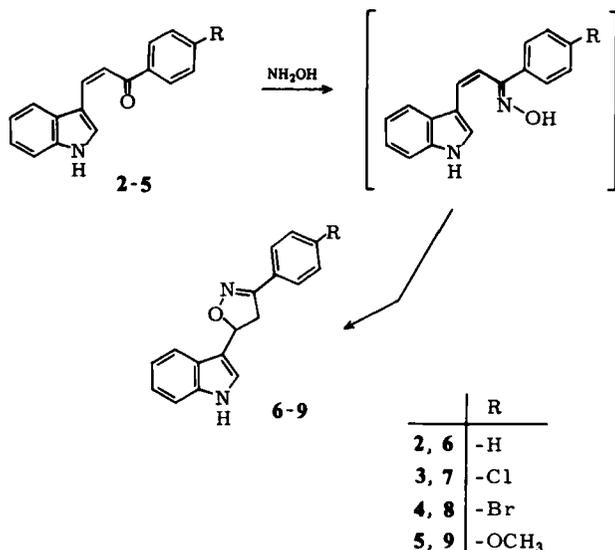


Als Ausgangsverbindungen wählten wir die Skatylidenderivate 2–5 aus, die durch Kondensation von Indol-3-aldehyd mit Acetophenonderivaten bei Temperaturen um 180° zugänglich sind<sup>5,6</sup>). Bei der Reaktion mit Hydroxylamin gelangten wir un-

5 S. V. Tsukerman, V. M. Nikitchenko, A. I. Bugai und V. F. Lavrushin, Khim. Geterotsykl. Soedin. 1969, 268, ref. C. A. 71, 22060 (1969).

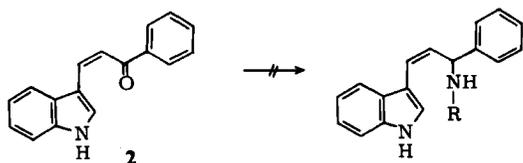
6 R. B. van Order und H. G. Lindwall, J. Org. Chem. 10, 128 (1945).

ter verschiedenen Bedingungen in jedem Falle zu Substanzen, die im Gegensatz zu den intensiv gelb gefärbten Ausgangsverbindungen farblos waren. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet ein Dublett bei  $\delta = 3,7$  ppm und ein Triplett bei  $\delta = 6,0$  ppm mit der gleichen Kopplungskonstante von 10 Hertz auf die Nachbarschaft zweier Methylenprotonen mit einem Methinproton hin. Durch long-range-Kopplung erscheint das Dublett nochmals mit einer Konstanten von 2,5 Hertz aufgespalten. Im IR-Spektrum (KBr) fehlt eine breite Bande im Bereich von  $3450\text{--}3030\text{ cm}^{-1}$ , die der O-H-Streckschwingung bei Oximen zuzuordnen wäre. Auf Grund der spektroskopischen Daten kommt den Verbindungen die Struktur der Isoxazolinderivate 6–9 zu.



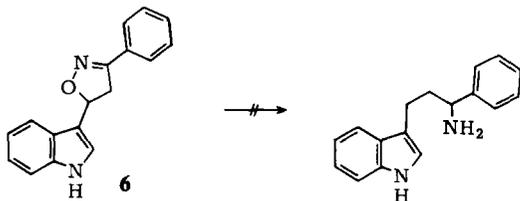
Die Cyclisierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketoximen wird auch von *Blatt*<sup>7)</sup> beschrieben. Im Falle des Benzalacetophenons ist ein Oxim isolierbar, welches in konz. Schwefelsäure zum 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin cyclisiert.

Die reduktive Aminierung der Skatylidenketone nach Leuckart-Wallach oder mit Natriumcyanborhydrid führte nicht zu den gewünschten Indolylalkylaminen.

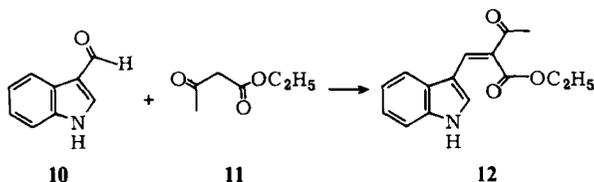


7 A. H. Blatt, J. Am. Chem. Soc. 53, 1133 (1931).

Deshalb versuchten wir, entsprechend der von Blatt<sup>7)</sup> für 3,5-Diphenyl-2-isoxazoline beschriebenen Weise, durch Reduktion mit Natrium in Äthanol den Isoxazolinring zu öffnen und so wiederum zu Indolylalkylaminen zu gelangen. Die Behandlung der Verbindung 6 unter den entsprechenden Bedingungen führt jedoch ebenfalls zu keinem Reaktionsprodukt.



Als weiteres  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton wurde Skatylidenacetessigsäureäthylester (12) eingesetzt. Dieser ist als Kondensationsprodukt von Indol mit  $\alpha$ -Äthoxymethylenacetessigsäureäthylester beschrieben<sup>8)</sup>. Einfacher und in höherer Ausbeute ist diese Verbindung aus Indol-3-aldehyd (10) und Acetessigsäureäthylester (11) zugänglich, wenn in Gegenwart von Eisessig und äquimolaren Mengen Piperidin in Äthanol gearbeitet wird.



Bei der Reaktion von Skatylidenacetessigsäureäthylester mit Hydroxylamin entsteht ein Gemisch von Verbindungen, deren säulenchromatographische Auftrennung wegen der ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse bisher mißlang.

Dem Cusanuswerk danken wir für ein Stipendium und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Kofler-Heiztisch-Mikroskop, nicht korr.; *IR-Spektren*: IR-33 und IR-20A. Beckman (in KBr); *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*: Varian T 60 (TMS als inn. Stand.); *Elementaranalysen*: Dr. F. und E. Pascher, Bonn; *DC*: Kieselgel MN/P UV<sub>254</sub> der Fa. Macherey und Nagel, Schichtdicke 0,25 mm.

### 3-Phenyl-5-(3-indolyl)-2-isoxazolin (6)

2,0 g (8,1 mmol) Skatylidenacetophenon (2) werden in 40 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 4,0 g (58 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 6,0 g (73 mmol) Natriumacetat in 20 ml Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 Min. wird die gelbe Lösung klar. Nach 5-stdg. Ko-

8 D. O. Holland und J. H. C. Nayler, J. Chem. Soc. 1953, 280.

chen wird mit 50 ml Wasser versetzt und der Niederschlag aus wenig Äthanol umkristallisiert.

Ausb. 1.12 g (53 % d. Th.); Schmp.: 157°, farblose Kristalle, löslich in Aceton und DMSO, wenig löslich in Äthanol.

IR (KBr):  $\nu$  (NH) 3400  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,7 (d, 2 H an C<sub>4</sub>), 6,0 (t, H an C<sub>5</sub>), 7,0–8,0 (10 arom. Protonen), 11,2 (Indol-NH). C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (262,31) Ber.: C 77,84 H 5,38 N 10,68; Gef.: C 77,86 H 5,35 N 10,73.

### 3-(4-Chlor-phenyl)-5-(3-indolyl)-2-isoxazolin (7)

0,9 g (3,1 mmol) Skatyliden-(4-chlor)-acetophenon (3) werden in 20 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 1,8 g (26,1 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2,7 g (32,8 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 Min. wird die gelbe Lösung klar. Nachdem nach etwa 1 Std. die Bildung eines Niederschlages einsetzt, wird noch weitere 3 std. gekocht. Das Rohprodukt wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,5 g (54,3 % d. Th.), Schmp.: 197°, farblose Blättchen, löslich in Aceton und DMSO, wenig löslich in Äthanol.

IR (KBr):  $\nu$  (NH) 3420  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,7 (d, 2 H an C<sub>4</sub>), 6,0 (t, H an C<sub>5</sub>), 7,0–8,0 (9 arom. Protonen), 11,2 (Indol-NH). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (296,76) Ber.: C 68,80 H 4,41 N 9,44; Gef.: C 68,93 H 4,41 N 9,43.

### 3-(4-Brom-phenyl)-5-(3-indolyl)-2-isoxazolin (8)

2,0 g (6,1 mmol) Skatyliden-(4-brom)-acetophenon (4) werden in 40 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 4,0 g (58 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 6,0 g (73 mmol) Natriumacetat in 20 ml Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 min. wird die gelbe Lösung klar. Nach ca. 1 Std. beginnt die Bildung eines feinkristallinen Niederschlages. Nach dreistdg. Kochen läßt man abkühlen und kristallisiert aus ca. 200 ml Äthanol um. Ausb. 1,7 g (81,7 % d. Th.), Schmp. 213°, farblose Kristalle, löslich in Aceton und DMSO, wenig löslich in Äthanol.

IR (KBr):  $\nu$  (NH) 3400  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,7 (d, 2 H an C<sub>4</sub>), 6,0 (t, H an C<sub>5</sub>), 7,0–8,0 (9 arom. Protonen), 11,2 (Indol-NH). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O (341,21) Ber.: C 59,84 H 3,84 N 8,21; Gef.: C 60,12 H 3,85 N 8,26.

### 3-(4-Methoxy-phenyl)-5-(3-indolyl)-2-isoxazolin (9)

1,8 g (6,5 mmol) Skatyliden-(4-methoxy)-acetophenon (5) werden in 40 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 4,0 g (58 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 6,0 g (73 mmol) Natriumacetat in 20 ml Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 15 Min. wird die gelbe Lösung klar. Man erhitzt noch 3 Std. und versetzt dann langsam mit 25 ml Wasser. Es entsteht zunächst eine Trübung, später eine Niederschlag, den man nach 7 Tagen aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,3 g (68,4 % d. Th.) Schmp.: 125–126°, farblose Kristalle, löslich in Aceton und DMSO, weniger gut löslich in Äthanol.

IR (KBr):  $\nu$  (NH) 3400  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,7 (d, 2 H an C<sub>4</sub>), 3,8 (s, -CH<sub>3</sub>), 6,0 (t, H an C<sub>5</sub>), 7,0–7,8 (9 arom. Protonen), 11,2 (Indol-NH). C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (292,34) Ber.: C 73,95 H 5,52 N 9,58; Gef.: C 74,10 H 5,49 N 9,55.

### Skatylidenacetessigsäureäthylester (12)

0,725 g (5 mmol) Indo1-3-aldehyd, 1,33 g (10 mmol) Acetessigsäureäthylester und 0,425 g (5 mmol) Piperidin werden in 20 ml Äthanol, der 1,0 ml Essigsäure enthält, 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wird das Lösungsmittel bis zur Hälfte abgezogen und die noch warme Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Beim erneuten Erwärmen im Wasserbad fällt eine gelbe Substanz aus, welche nach einer weiteren Std. abgenutzt und aus Äthanol oder Benzol umkristallisiert

wird. Ausb. 8,85 g (66 % d. Th.), Schmp.: 128–129°, gelbe Kristalle, löslich in Aceton, Äthanol, Chloroform.

IR (KBr):  $\nu$  (NH) 3350  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (C=O) 1680  $\text{cm}^{-1}$  (zwei überlappende Banden).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,4 (t,  $\text{CH}_3$  von Äthylester), 2,5 (s,  $\text{CH}_3$  neben Ketogruppe), 4,4 (qu,  $\text{CH}_2$  von Äthylester), 7,2–8,0 (5 arom. Protonen), 8,2 (s,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 9,0 (Indo-NH).  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (257,29) Ber.: C 70,02 H 5,87 N 5,44; Gef.: C 69,87 H 5,85 N 5,42.

Anschrift: Prof. Dr. E. Röder, An der Immenburg, 53 Bonn-Endenich.

[Ph 921]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 822–827 (1978)

Joachim Pigulla\* und Erhard Röder

Azepino-indole, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese von Azepino[3,4-b]indolen aus 3-Formyl-indol-2-carbonsäure-äthylester durch Knoevenagel-Reaktion

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 17. Oktober 1977)

Die Knoevenagel-Kondensation mit 3-Formyl-indol-2-carbonsäureäthylester als Carbonylkomponente führt zu substituierten Indolylacrylsäurederivaten. Mit Cyanacetamid und Malondiamid als Methylenkomponenten schließt sich an die Kondensation eine intramolekulare Amid-Acylierung an, die zu Azepino[3,4-b]indolen führt.

### Azepinoindoles, II:

Synthesis of Azepino[3,4-b]indoles by Knoevenagel-Condensation with Ethyl-3-formylindole-2-carboxylate.

The Knoevenagel-condensation of ethyl-3-formylindole-2-carboxylate leads to derivatives of indolylacrylic acid. With cyanoacetamide or malonodiamide as methylene-compounds the condensation is followed by an intramolecular amide-acylation, which leads to azepino[3,4-b]indoles.

Vor kurzem berichteten wir über unser Interesse an Azepinoindolen und unsere Versuche, über Skatylidenketone zu Azepino[3,4-b]indolen zu gelangen<sup>1)</sup>. Durch spon-

\* Teilergebnisse der beabsichtigten Dissertation J. Pigulla, Bonn.

1 E. Röder und J. Pigulla, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 817 (1978).