

- 10 F.S. Abuzzahab, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **8**, 244 (1973).
- 11 F. Schatz, U. Jahn, W.R. Adrian und I. Molnar, *Arzneim. Forsch.* **18**, 862 (1968).
- 12 R. Ishitani, K. Saito und H. Kitagawa, *Jap. J. Pharmacol.* **20**, 432 (1973).
- 13 J. Neye und H. Fenner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* im Druck
- 14 H. Fenner, I. Renner und A. Rusch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 1042 (1978).
- 15 H. Fenner, *Z. Anal. Chem.* **249**, 124 (1970).
- 16 L. Klatt und F.W. Koss, *Arzneim. Forsch.* **23**, 913 (1973).
- 17 J.L. Crammer, B. Scott, H. Woods und B. Rolfe, *Psychopharmacologia* **12**, 263 (1968).
- 18 L.S. Schanker und C.A. Hogben, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **123**, 81 (1968).
- 19 M.H. Bickel und H.J. Weder, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **173**, 433 (1968).
- 20 A.F. Junod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **183**, 81 (1972).
- 21 T.E. Eling, R.D. Pickett, T.C. Orton und M.W. Anderson, *Drug Metab. Dispos.* **3**, 389 (1975).
- 22 M.H. Bickel und M. Baggiolini, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **23**, 77 (1965).
- 23 G.B. Cassano und E. Hansson, *Int. J. Neuropsychiatry* **2**, 269 (1966).
- 24 G. Schneider und G. Schneider, *Arzneim. Forsch.* **11**, 1708 (1970).
- 25 M.H. Bickel, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **11**, 145 (1975) und dort zit. Lit.
- 26 P.L. Gigon, *Xenobiotica* **5**, 585 (1975).
- 27 P.L. Gigon, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **216**, 315 (1975).
- 28 K. Bernhard und H. Beer, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **20**, 114 (1962).

[Ph 952]

Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 12–18 (1979)

Darstellung von Indol-2-carboxamiden und Estern von (Indol-2-yl-carbonylamino)carbonsäuren nach der Imidazolidmethode

Joachim Pigulla** und Erhard Röder*

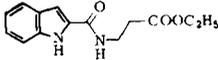
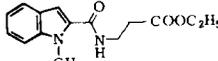
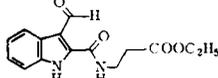
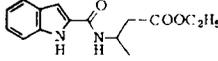
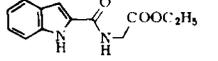
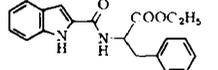
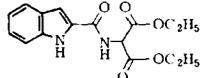
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53 Bonn-Endenich.
Eingegangen am 26. Januar 1978

Nach der Imidazolidmethode sind in einem Eintopfverfahren bei Raumtemperatur und wesentlich geringerem Arbeitsaufwand mit äquimolaren Mengen Aminosäureesterhydrochlorid Indol-2-carboxamidoester in guten Ausbeuten aus Indol-2-carbonsäuren erhältlich. Nach der gleichen Methode sind auch Indol-2-carboxamide leicht zugänglich.

Preparation of Indol-2-carboxamides and Esters of (Indol-2-ylcarbonylamino)carboxylic Acids by the Imidazolid Method

The imidazolid method is a convenient way to prepare indole-2-carboxamides and esters of (indol-2-ylcarbonylamino)carboxylic acids from indole-2-carboxylic acids in good yields.

Tab. 1: Indol-2-carboxamidoester

		Schmp.: °	Ausbeute %
3a		155	87,5
3b		76	70,0
3c		168	41,6
4		*	
5		225 ¹⁾	86,6
6		135–137	67,2
7		156	88,0

* sofort verseift und als Amidosäure charakterisiert

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; ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (TMS als inn. Stand.); Elementaranalysen: Dr. F. und E. Pascher, Bonn.

N-(2-Indolcarbonyl)-imidazol (2a)

1,0g (6,2 mmol) 1a werden in 15 ml absol. THF gelöst und mit 1,0 g (6,2 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Man rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung, versetzt mit 100 ml Wasser und kristallisiert aus Benzol/Aceton um. Ausb.: 1,21 g (92,4 % d. Th.); Schmp. 191°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, DMF und DMSO, wenig löslich in Ether, Benzol und Chloroform. IR (KBr): 1685 cm⁻¹ (Amid I). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,0–8,6 (m, 8H arom. Indol-NH), 12,4 (Indol-NH). C₁₂H₉N₃O (211,22) Ber.: C 68,2 H 4,29 N 19,9; Gef.: C 67,9 H 4,26 N 19,7.

Tab. 2: Indol-2-carboxamide

		Schmp.: °	Ausbeute %
8		221 ³⁾	63,0
9		183 ⁴⁾	66,0
10		171 ⁴⁾	73,0
11		200	68,4
12		224	72,1
13		199	55,9

N-(2-Indol-carbonyl)-3-aminopropionsäureethylester (3a)

0,8 g (5 mmol) **1a** werden in 15 ml absol. THF gelöst und mit 0,8 g (5 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Man rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung und setzt 0,77 g (5 mmol) β -Alaninethylesterhydrochlorid zu. Nach 12 Std. werden 75 ml Wasser zugesetzt und aus wenig Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1,12 g (87,5 % d. Th.); Schmp. 155°; farblose Kristalle, löslich in Chloroform, DMF und DMSO, weniger gut löslich in Ethanol. IR (KBr): 3370 (Amid-NH), 3280 (Indol-NH), 1725 (CO, Ester), 1630 (Amid I), 1560 cm^{-1} (Amid II). ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1,2 (t, CH_3 von Ethylester), 2,65 (t, CH_2 neben CO), 3,8 (q, CH_2 neben NH), 4,2 (q, CH_2 von Ethylester), 6,9–7,8 (m, 5H arom., 1H Amid), 10,2 (Indol-NH). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (260,29) Ber.: C 64.6 H 6.19 N 10.8; Gef.: C 64.8 H 6.02 N 10.6.

N-(*N*-Methyl-2-indolcarbonyl)-3-aminopropionsäureethylester (3b)

1,75 g (10 mmol) **1b** werden in 20 ml absol. THF gelöst und mit 1,62 g (10 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Man rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung und setzt 1,53 g (10 mmol) β -Alaninethylesterhydrochlorid zu. Nach 12 Std. versetzt man mit 75 ml Wasser, extrahiert 2 mal mit 50 ml Chloroform, die vereinigten Chloroformphasen wiederum 2 mal mit 5proz. Natriumcarbonatlösung. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen, das zurückbleibende Öl mit Benzol und Petrolether versetzt und durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Aus Tetrachlorkohlenstoff/Petrolether wird umkristallisiert. Ausb. 1,92 g (70,0 % d. Th.); Schmp. 76°, farblose Kristalle, löslich in Chloroform, Aceton und Ethanol. IR (KBr): 3250 (Amid-NH), 1730 (CO, Ester), 1630 (Amid I), 1555 cm^{-1} (Amid II). ¹H-NMR (Aceton- d_6): δ (ppm) = 1,3 (t, CH_3 von Ethylester), 2,7 (t, CH_2 neben CO), 3,7 (q, CH_2 neben NH), 4,16 (s, N- CH_3), 4,2 (q, CH_2 von Ethylester), 7,0–7,8 (5H arom., 1H Amid), $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274,32) Ber.: C 65.7 H 6.61 N 10.2; Gef.: C 65.5 H 6.51 N 10.2.

N-(3-Formyl-2-indolcarbonyl)-3-aminopropionsäureethylester (3c)

0,475 g (2,5 mmol) 1c werden in 20 ml absol. THF gelöst und mit 0,405 g (2,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung gibt man 0,384 g (2,5 mmol) β -Alaninethylesterhydrochlorid zu, versetzt nach 12 Std. mit 80 ml Wasser und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 0,30 g (41,6 % d. Th.); Schmp. 168°; farblose Kristalle, löslich in Benzol, DMF, DMSO, wenig löslich in Aceton, Acetonitril und Ethanol. IR (KBr): 3210 (Indol-NH), 1730 (CO, Ester), 1650 (Amid I), 1570 cm^{-1} (Amid II). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,25 (t, CH_3 von Ethylester), 2,7 (t, CH_2 neben CO), 3,7 (q, CH_2 neben NH), 4,2 (q, CH_2 von Ethylester), 7,2–8,4 (m, 4H arom.), 9,9 (H Amid), 10,4 (s, H Aldehyd), 12,8 (Indol-NH). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288,30) Ber.: C 62,5 H 5,59 N 9,7 Gef.: C 61,7 H 5,47 N 9,6.

N-(2-Indolcarbonyl)-3-aminobuttersäure (4)

1,61 g (10 mmol) 1a werden analog 3b mit N,N'-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 1,31 g (10 mmol) 3-Aminobuttersäureethylester zu, nach 12 Std. 75 ml Wasser. Man extrahiert 3 mal mit 50 ml Chloroform/Isopropanol (3 : 1), engt die vereinigten organischen Phasen i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in 20 ml N NaOH und 4 ml Ethanol auf. Nach 30 min. Erhitzen im Wasserbad wird mit N HCl angesäuert. Es scheidet sich ein Öl ab, welches langsam durchkristallisiert. Nach 2 Tagen wird abgenutscht und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1,82 g (74,0 % d. Th.); Schmp. 144°; farblose Kristalle, löslich in Ether, Chloroform, Aceton und Ethanol. IR (KBr): 3340 (Amid-NH), 3270 (Indol-NH), 1715 cm^{-1} (CO, Carbonsäure). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ (ppm) = 1,4 (d, CH_3), 2,7 (m, CH_2), 4,6 (m, CH), 7,0–7,9 (m, 5H arom.), 1H Amid, 1H Carbonsäure), 10,9 (Indol-NH). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (246,27) Ber.: C 63,4 H 5,73 N 11,4 Gef.: C 63,6 H 5,69 N 11,5.

N-(2-Indolcarbonyl)-glycinethylester (5)

1,0 g (6,2 mmol) 1a werden analog 2a mit N,N'-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 0,87 g (6,2 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid zu und nach 12. Std. 75 ml Wasser. Aus wenig Ethanol wird umkristallisiert. Ausb. 1,30 g (86,6 % d. Th.); Schmp. 225°; farblose Kristalle, löslich in DMF und DMSO, weniger gut löslich in Acetonitril und Ethanol. IR (KBr): 3370 (Amid-NH), 3260 (Indol-NH), 1735 (CO, Ester), 1650 (Amid I), 1550 cm^{-1} (Amid II). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,3 (t, CH_3 von Ethylester), 4,1 (2 überlagerte Signale: (CH_2 von Ethylester, CH_2 des Glycins), 7,0–7,8 (m, 5H arom.), 8,9 (t, H Amid), 11,7 (Indol-NH).

N-(2-Indolcarbonyl)-phenylalaninethylester (6)

1,0 g (6,2 mmol) 1a werden analog 2a mit N,N'-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 1,41 g (6,2 mmol) Phenylalaninethylesterhydrochlorid zu. Nach weiteren 12 Std. wird mit 100 ml Wasser versetzt und 3 mal mit 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand mit Petrolether und wenig Ether versetzt. Durch Kratzen mit einem Glasstab kristallisiert die Substanz und wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1,4 g (67,2 % d. Th.); Schmp. 135–137°; farblose Kristalle, löslich in Chloroform, Benzol, Ethanol und Aceton. IR (KBr): 3370 (Amid-NH), 3270 (Indol-NH), 1745 (CO, Ester), 1640 (Amid I), 1535 cm^{-1} (Amid II). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,3 (t, CH_3 von Ethylester), 3,3 (d, CH_2 von Phenylalanin), 4,3 (q, CH_2 von Ethylester), 5,2 (m, CH), 6,8–8,0 (m, 10H arom.), 1H Amid), 10,4 (Indol-NH). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{H}_2\text{O}_3$ (336,39) Ber.: C 71,4 H 5,99 N 8,3; Gef.: C 71,3 H 5,94 N 8,3.

N-(2-Indolcarbonyl)-aminomalonsäurediethylester(7)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden analog **3b** mit N,N'-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 2,12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid zu, nach 12 Std. 100 ml Wasser und kristallisiert aus Ethanol/Wasser um. Ausb. 2,8 g (88,0 % d. Th.); Schmp. 156°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, Ethanol und DMF. IR (KBr): 3340 (Amid-NH), 3290 (Indol-NH), 1735 (CO, Ester), 1630 (Amid I), 1540 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,3 (t, CH₃ der Ethylester), 4,3 (q, CH₂ der Ethylester), 5,4 (d, CH), 6,9–7,8 (m, 5H arom., 1H Amid), 10,1 (Indol-NH). C₁₆H₁₈N₂O₅ (318,33) Ber.: C 60,4 H 5,70 N 8,8; Gef.: C 60,2 H 5,57 N 8,8.

Indol-2-carbonsäure-N-methylamid (8)

2,0 g (12,5 mmol) **1a** werden in 20 ml absol. THF gelöst und mit 2,0 g (12,5 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 0,85 g (12,5 mmol) Methylaminhydrochlorid zu. Nach 12 Std. versetzt man mit 80 ml Wasser und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 1,37 g (63,0 % d. Th.); Schmp. 221°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, Acetonitril, DMF, warmem Benzol und warmem Ethanol. IR (KBr): 3410 (Amid-NH), 3260 (Indol-NH), 1630 (Amid I), 1550 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 3,0 (d, CH₃), 7,0–8,0 (m, 5H arom., 1H Amid), 11,1 (Indol-NH).

Indol-2-carbonsäure-N-ethylamid (9)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden analog **3b** mit N,N'-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung setzt man 0,82 g (10 mmol) Ethylaminhydrochlorid zu. Nach 12 Std. versetzt man mit 80 ml Wasser und kristallisiert aus Ethanol oder Benzol um. Ausb. 1,26 g (66,0 % d. Th.); Schmp. 183°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, DMF, Acetonitril, warmem Benzol und warmem Ethanol. IR (KBr): 3400 (Amid-NH), 3260 (Indol-NH), 1630 (Amid I), 1550 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 1,4 (t, CH₃), 3,6 (m, CH₂), 7,0–8,3 (m, 5H arom., 1H Amid), 11,4 (Indol-NH).

Indol-2-carbonsäure-N-n-butylamid (10)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden in 20 ml absol. THF gelöst und mit 1,62 g (10 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Man rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung und setzt 0,73 g (10 mmol) n-Butylamin zu. Nach 2 Std. werden 80 ml 0,5 N HCl zugesetzt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1,57 g (73,0 % d. Th.); Schmp. 171°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, Ethanol und DMF. IR (KBr): 3340 (Amid-NH), 3280 (Indol-NH), 1620 (Amid I), 1560 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,8–2,0 (m, 7H aliph.), 2,5 (q, CH₂ neben Amid), 6,3 (Bauch, 1H Amid), 6,8–7,8 (m, 5H arom.), 10,0 (Indol-NH).

Indol-2-carbonsäure-N-isobutylamid (11)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden mit 0,73 g (10 mmol) Isobutylamin entsprechend **10** umgesetzt. Ausb. 1,48 g (68,4 % d. Th.); Schmp. 200°; farblose Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, Ethanol und DMF. IR (KBr): 3410 (Amid-NH), 3260 (Indol-NH), 1620 (Amid I), 1550 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,0 (d, 2 x CH₃), 1,9 (m, CH), 3,4 (t, CH₂), 6,5 (Bauch, 1H Amid), 6,9–7,8 (m, 5H arom.), 10,0 (Indol-NH). C₁₃H₁₆N₂O (216,28) Ber.: C 72,2 H 7,46 N 13,0; Gef.: C 72,2 H 7,44 N 13,0.

Indol-2-carbonsäure-N-cyclohexylamid (12)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden mit 1,0 g (10 mmol) Cyclohexylamin entsprechend **10** umgesetzt. Aus Ethanol/DMF oder Benzol wird umkristallisiert. Ausb. 1,74 g (72,1 % d. Th.); Schmp. 224°; farblose Kristalle, löslich in DMF und DMSO, wenig löslich in Chloroform, Ethanol und Benzol. IR (KBr): 3320 (Amid-NH), 3250 (Indol-NH), 1620 (Amid I), 1560 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 0,9–2,3 (m, 10H aliphat.), 3,9 (Bauch, CH neben Amid), 6,9–8,4 (m, 5H arom., 1H Amid), 11,6 (Indol-NH). C₁₅H₁₈N₂O (242,32) Ber.: C 74.4 H 7.49 N 11.6; Gef.: C 74.4 H 7.45 N 11.6.

Indol-2-carbonsäure-N-benzylamid (13)

1,61 g (10 mmol) **1a** werden mit 1,07 g (10 mmol) Benzylamin entsprechend **10** umgesetzt. Aus Ethanol/DMF oder aus Benzol wird umkristallisiert. Ausb. 1,40 g (55,9 % d. Th.); Schmp. 220°; farblose Kristalle, löslich in DMF und DMSO, wenig löslich in Chloroform, Benzol und Ether. IR (KBr): 3420 (Amid-NH), 3260 (Indol-NH), 1640 (Amid I), 1550 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,6 (d, CH₂), 7,0–7,8 (m, 10H arom.), 9,0 (t, 1H Amid), 11,7 (Indol-NH). C₁₆H₁₄N₂O (250,30) Ber.: C 76.8 H 5.64 N 11.2; Gef.: C 77.0 H 5.62 N 11.2.

Literatur

** Teilergebnisse der Dissertation *J. Pigulla*, Bonn 1978.

- 1 J.R. Johnson, J.H. Andreen und A.D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2370 (1947).
- 2 H.A. Staab, M. Lüking und F.H. Dürr, *Chem. Ber.* **95**, 1275 (1962).
- 3 J.R. Johnson, R.B. Hasbrouck, J.D. Dutcher und Wm.F. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 423 (1945).
- 4 D.J. Drain und H.W.R. Williams, *Brit.* **846–560**, Aug. 31, 1960; *C.A.* **55** P 9429 b (1961).

[Ph 954]