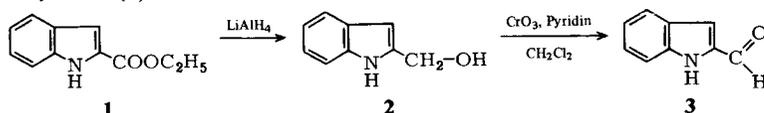


Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 975–979 (1977)

Udo Franke* und Erhard Röder

Synthese von 3-(2-Indolyl)-acrylsäurederivatenAus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 17. Januar 1977)Durch *Knoevenagel*-Reaktion des Indol-2-aldehyds (3) mit CH-aciden Verbindungen werden die 3-(2-Indolyl)-acrylsäurederivate 4–10 erhalten.**Synthesis of 3-(2-Indolyl)acrylic Acid Derivatives***Knoevenagel* reaction of indole-2-carbaldehyde (3) with CH acidic compounds leads to the 3-(2-indolyl)acrylic acid derivatives 4–10.Vor einiger Zeit berichteten wir über die Zyklisierung der *cis*-3-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure zum 3 H-Pyrrolo[1.2-a]indol-3-on¹⁾. Mit 3-(2-Indolyl)-acrylsäurederivaten würden durch Zyklisierung weitere Pyrrolo[1,2-a]indolderivate zugänglich werden.Der zur Synthese erforderliche Indol-2-aldehyd (3) kann entweder durch Reduktion des Indol-2-carbonsäurechlorids mit Lithium-tri-(butoxy)-aluminiumhydrid²⁾ oder durch Oxidation des 2-Hydroxymethylindols mit KMnO_4 ³⁾ oder aktiviertem MnO_2 ⁴⁾ erhalten werden.Wir führten die Oxidation des 2-Hydroxymethylindols mit *Collins* Reagens⁵⁾ – einem Gemisch von CrO_3 , Pyridin und Methylenchlorid – durch, wobei 3 in ca. 70 % Ausbeute erhalten wird.2-Hydroxymethylindol (2) wiederum ist leicht zugänglich aus Indol-2-carbonsäure-äthylester (1)⁶⁾.

* Auszug aus der Dissertation U. Franke, Bonn 1974.

1 E. Röder und U. Franke, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 131 (1976).

2 Y. Sato und Y. Matsumoto, Takamine Kenkyusho Nempo 11, 33 (1959).

3 W. I. Taylor, Helv. Chim. Acta 33, 164 (1950).

4 I. Hatley-Mason und E. H. Pavri, J. Chem. Soc. 1963, 2565.

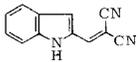
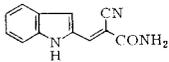
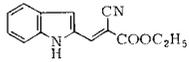
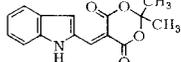
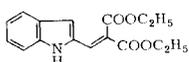
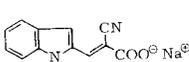
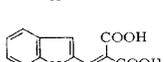
5 R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000 (1970).

6 W. J. Brehm, J. Am. Chem. Soc. 71, 3541 (1949).

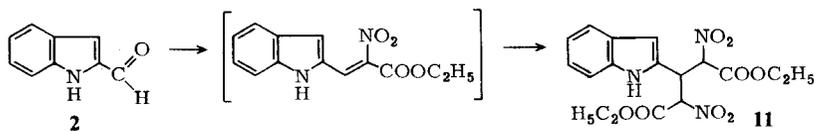
Die *Koevenagel*-Reaktion erfolgt mit den reaktionsfähigsten CH-aciden Verbindungen bei Raumtemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin. Dabei muß die Reaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die entstehenden Reaktionsprodukte 4–10 schwer löslich sind und so einer Weiterreaktion entzogen werden.

Die Umsetzung von 3 mit der als CH-acide Komponente äußerst reaktionsfähigen Meldrumsäure zu 7 gelingt ohne Katalysator.

Die Reaktion mit Malonsäurediäthylester, Cyansessigsäure und Malonsäure verläuft wegen der schwächeren CH-Acidität dieser Verbindungen sehr langsam.

β -(2-Indolyl)-acrylsäure- derivat	Verb.	Ausb. %	Schmp. °
	4	92	180–205 (Zers.)
	5	66	239–242 (Zers.)
	6	95	188–190
	7	93	141–142
	8	14	88–91
	9	60	270–275 (Zers.)
	10	63	205 (Zers.)

Die Umsetzung von 3 mit Nitroessigsäureäthylester in Gegenwart katalytischer Mengen *n*-Butylamin führt nicht zum ungesättigten Kondensationsprodukt, sondern durch *Michael*-addition eines weiteren Moleküls Nitroessigester an die primär entstehende α , β -ungesättigte Verbindung zu 11.



Im Gegensatz zur cis-3-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure ließen sich die dargestellten 3-(2-Indolyl)-acrylsäurederivate bislang nicht zyklisieren.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop, nicht kor., *IR-Spektren*: IR33 und IR-20A der Fa. Beckman (KBr); *¹H-NMR-Spektren*: Varian T 60 (TMS als inn. Stand., Aceton-d₆ als Lösungsmittel); *Elementaranalyse*: Dr. E. und G. Pascher, Bonn

Indol-2-aldehyd (3)

3 g über P₂O₅ getrocknetes CrO₃ (0,03 mol) werden in eine Mischung von 4,75 g trockenem Pyridin (0,06 mol) und 75 ml trockenem Methylenchlorid gegeben. Der Kolben wird mit einem Trockenrohr verschlossen und die tief rot gefärbte Lösung 15 Min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend fügt man eine Lösung von 0,735 g 2-Hydroxymethylindol (5 mmol) in wenig Methylenchlorid hinzu. Es bildet sich sofort ein schwarzer, teerartiger Niederschlag. Nachdem man eine weitere Std. gerührt hat, wird die Lösung filtriert. Der Rückstand wird mit 100 ml Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit 5proz. Natronlauge, anschließend mit 5proz. NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen.

Die Methylenchlorid-Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die filtrierte ätherische Lösung mit 5proz. Natronlauge und 5proz. NaCl-Lösung gewaschen. Die über MgSO₄ getrockneten ätherischen Lösungen werden i. Vak. eingedampft. Man erhält ein schwach rötlich gefärbtes Produkt, das für die folgenden Reaktionen ohne weitere Reinigung verwendet werden kann. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhält man nahezu farblose Kristalle. Ausb.: 0,5 g (69 % d. Th.). Schmp.: 139–141°.

2-Cyano-3-(2-indolyl)-acrylnitril (4)

Eine Lösung von 0,1 g Indol-2-aldehyd (0,6 mmol) in 10 ml Äther, der 4 Tropfen Malondinitril und 1 Tropfen Piperidin zugefügt werden, wird bei Raumtemp. gerührt. Nach einigen Min. fällt eine gelbe Substanz aus, die mit Äther gewaschen und getrocknet wird. Ausb.: 0,122 g (92 % d. Th.), Schmp. 180–205° (Zers.). Gelbe, filzartige Kristallnadeln, löslich in Aceton, Äthanol, schwer löslich in Äther, Chloroform, C₁₂H₇N₃ (193,2) Ber.: C 74,60 H 3,65 N 21,75; Gef.: C 74,55 H 3,52 N 21,68.

2-Cyano-3-(2-indolyl)-acrylamid (5)

0,145 g Indol-2-aldehyd (1 mmol) und 0,084 g Cyanacetamid (1 mmol) werden in 5 ml Äthanol gelöst. Die Lösung, der 2 Tropfen Piperidin zugesetzt werden, wird bei Raumtemp. gerührt. Nach einiger Zeit fällt eine gelbe Substanz aus, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausb.: 0,14 g (66,5 % d. Th.), Schmp.: 239–242° (Zers.) (Äthanol). Gelbe Kristallnadeln, schwer löslich in Chloroform, Aceton, Äthanol, löslich in DMSO. C₁₂H₉NO₃ (211,22) Ber.: C 68,23 H 4,30; Gef.: C 68,00 H 4,23.

2-Cyano-3-(2-indolyl)-acrylsäureäthylester (6)

Analog 4 wird 6 aus 1,45 g Indol-2-aldehyd (0,01 mmol) und 1,2 g Cyanessigsäureäthylester dargestellt. Ausb.: 2,28 g (95 % d. Th.), Schmp.: 188–190° (Äthanol). Gelbe Kristallnadeln, schwer löslich in Chloroform, etwas löslich in Aceton, Äthanol, löslich in DMSO.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240,25) Ber.: C 69,99 H 5,03; Gef.: C 69,88 H 5,14.

(2-Indolylmethyl)-isopropylidenmalonat (7)

Eine Lösung von 0,145 g Indol-2-aldehyd (1 mmol) und 0,144 g Meldrumsäure (1 mmol) in 3 ml Äthanol wird 5 Std. bei Raumtemp. gerührt. Es scheiden sich gelb-orange gefärbte Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausb.: 0,25 g (93 % d. Th.), Schmp.: 141–142° (Äthanol). Gelb-orange gefärbte Kristalle, löslich in Chloroform, Aceton, schwer löslich in Äthanol.

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271,26) Ber.: C 66,41 H 4,83; Gef.: C 65,80 H 4,72.

2-Carbäthoxy-3-(2-indolyl)-acrylsäureäthylester (8)

Zur Lösung von 0,51 g Indol-2-aldehyd (3,5 mmol) und 0,9 g Malonsäurediäthylester (5,6 mmol) in 20 ml Äther fügt man 15 Tropfen Piperidin und 10 Tropfen Eisessig. Nach 7-stdg. Erhitzen des Ansatzes am Rückfluß wird die ätherische Lösung filtriert, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird SC an Kieselgel mit Chloroform gereinigt. Man erhält eine gelbe Substanz, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausb.: 0,14 g (14 % d. Th.), Schmp.: 88–91° (Äthanol). Derbe, gelbe Kristalle, löslich in Äthanol, Chloroform, Aceton.

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,30) Ber.: C 66,88 H 5,96; Gef.: C 66,92 H 6,21.

Natrium-2-cyano-3-(2-indolyl)-acrylat (9)

Eine Lösung von 0,15 g Indol-2-aldehyd (1 mmol) und 0,1 g Cyanessigsäure (1 mmol) in 5 ml Äthanol, der 2 Tropfen Piperidin zugesetzt werden, läßt man 1 Woche bei Raumtemp. stehen. Der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wird mit einigen ml Wasser und die wäßrige Lösung tropfenweise mit 30 proz. Natronlauge versetzt. Die auf Zugabe der Natronlauge ausfallende Substanz wird mit Äthanol gewaschen. Ausb.: 0,14 g (57,8 % d. Th.), Schmp.: 270–275° (Zers.). Hellgelbe Substanz, schwer löslich in Chloroform, Aceton, löslich in DMSO.

$NaC_{12}H_7N_2O_2$ (234,18) Ber.: C 61,5 H 2,9 N 11,5; Gef.: C 59,52 H 3,23 N 11,68.

(2-Indolylmethyl)-malonsäure (10)

Eine Lösung von 0,15 g Indol-2-aldehyd (1 mmol) und 0,21 g Malonsäure (2 mmol) in 5 ml Äthanol, der 3 Tropfen Piperidin zugesetzt werden, läßt man 12 Tage bei Raumtemp. stehen. Man filtriert die Lösung und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in wäßriger Natronlauge gelöst, die wäßrige Phase mit etwas Äthylacetat extrahiert, dann mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Unter Eiskühlung und Rühren wird das Filtrat vorsichtig mit halbkonz. HCl angesäuert. Man erhält eine gelbe Substanz, die mehrmals mit eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet wird. Ausb.: 0,15 g (62,8 % d. Th.), Schmp.: 205° (Zers.). Gelbe Substanz, schwer löslich in Chloroform, Aceton, etwas löslich in Äthanol, löslich in DMSO.

$C_{12}H_9NO_4$ (231,20) Ber.: C 62,34 H 3,92; Gef.: C 60,82 H 3,94.

2,4-Dinitro-3-(2-indolyl)-glutarsäurediäthylester (11)

Eine Lösung von 0,58 g Indol-2-aldehyd (4 mmol) und 2 g Nitroessigsäureäthylester (15 mmol) in 5 ml Äthanol, der 8 Tropfen Butylamin zugesetzt werden, wird kurze Zeit auf dem Wasserbad bis zur Dunkelrotfärbung erhitzt. Die nach Einengen der Lösung auskristallisierende Substanz wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 0,6 g (38,2 % d. Th.), Schmp.: 128–130°. Schwach rosa gefärbte Kristalle, schwer löslich in Chloroform, löslich in Aceton.
C₁₇H₁₉N₃O₈ (393,35) Ber.: C 51,91 H 4,87 N 10,68; Gef.: C 52,22 H 4,65 N 10,71.
IR: ν CO: 1750, 1730 cm⁻¹; ν NO₂ 1565 cm⁻¹
NMR δ (ppm): 0,8–1,4 und 3,9–4,6 (m, -C₂H₅), 4,97–5,36 (m, Ind-CH) 6,17–6,44 (m, CH-NO₂).

Anschrift: Prof. Dr. E. Röder, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich

[Ph 802]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 979–987 (1977)

Klaus Rehse, Thomas Lang⁺ und Norbert Rietbrock

Gerinnungsphysiologische Aktivität von 2-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzocyclohepten-1,3-dionen

Aus dem Institut für Pharmazie und dem Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 18. Januar 1977)

14 Titelverbindungen wurden synthetisiert. Neun zeigten nach einmaliger oraler Applikation bei Ratten blutgerinnungshemmende Eigenschaften. Fünf verringerten die Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Quick-Zeit) auf weniger als 25 % der Norm. Bei **4i** (340 mg/kg) wurde dieses Niveau nach 5 h erreicht und 50 h lang aufrechterhalten. Die maximale Verlängerung der Quick-Zeit wurde hier nach 24 h beobachtet.

Anticoagulant Activity of 2-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzocycloheptene-1,3-diones

14 Title compounds have been synthesized. Nine of them showed anticoagulant activity in rats after oral administration of a single dose. Five compounds lowered the coagulability (Quick-time) to less than 25 % of normal. With **4i** (340 mg/kg) this level was reached after 5 h and maintained for 50 h. Maximum prolongation of the one stage prothrombin time (Quick) occurred 24 h after administration.

+ Auszug aus der Dissertation T. Lang, Berlin 1976.