

Nitromethan-natrium gekuppelt. Die Aufarbeitung erbrachte 13.5 g (16% d. Th.) an Nitroformaldehyd-[2-nitro-phenylhydrazon], das aus Benzol in gelben Nadeln anfiel.

$C_7H_6O_4N_4$ (210.1) Ber. C 40.00 H 2.88 N 26.66 Gef. C 40.14 H 3.09 N 26.41

Die Reduktion des Nitroformaldehyd-[2-nitro-phenylhydrazons] mit Wasserstoff und Raney-Nickel sowie mit Zinkstaub und Natronlauge führte zu bräunlichen Schmierem, aus denen nur Benzotriazin (XV), Schmp. 74–75°²⁷⁾, als kristallisiertes Produkt isoliert werden konnte.

$C_7H_6N_3$ (131.1) Ber. C 64.11 H 3.84 Gef. C 64.46 H 4.10

183. Jan Thesing, Siegfried Klüssendorf, Peter Ballach und Hans Mayer: Synthesen mit Mannich-Basen des Indols¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 5. Mai 1955)

Aus Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat und β -Indolaldehyd entsteht in alkalischer Lösung unter *N*-Alkylierung *N*-Skatyl- β -indolaldehyd, der über die entspr. Carbonsäure in *N*-Skatyl-indol übergeführt wird, das sich beim Erhitzen auf 210–215° in β,β' -Diindolyl-methan umlagert. Indol wird dagegen unter den gleichen Bedingungen, unter denen β -substituierte Indole mit quartären Salzen des Gramins am Stickstoff reagieren, in β -Stellung zu β,β' -Diindolyl-methan skatyliert. Die Hydrierung von quartären Salzen des *N*-Skatyl-gramins mit Palladium in methanolischer Lösung liefert bei Zimmertemperatur neben geringen Mengen Skatol *N*-Skatyl-skatol.

Aus *N*-Skatyl-indol und dem durch Dehydrierung des früher dargestellten 5-Skatyl-indolins erhältlichen 5-Skatyl-indol werden durch Umsetzung mit Formaldehyd und Dimethylamin die entspr. Skatyl-gramine dargestellt. In analoger Weise reagiert auch Indol mit Δ^1 -Piperidin oder 3.4-Dihydro-isochinolin zu 2-[Indolyl-(3)]-piperidin (XVII) bzw. 1-[Indolyl-(3)]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XXIII).

Eine einfache Synthese des Heteroauxins aus Indol über Methyl-phenyl-skatyl-amin wird beschrieben.

Über 1- und 5-Skatyl-indol sowie verwandte Verbindungen

Bei der Einwirkung von $\frac{1}{2}$ Mol. Alkali auf wäßrige Lösungen von Trimethyl-skatyl-ammonium-Salzen (I) entstehen bei Zimmertemperatur quartäre Salze des 1-Skatyl-gramins (VI)²⁾. Wie wir nun am Beispiel der Umsetzung von β -Indolaldehyd (II)³⁾ mit Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat ($I, X^{\ominus} = {}^{\ominus}OSO_3CH_3$)⁴⁾ gefunden haben, lassen sich auch andere in β -Stellung substituierte Indol-Derivate mit quartären Salzen des Gramins zu

²⁷⁾ E. Bamberger u. E. W. Wheelwright, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 3205 [1892].

¹⁾ Beiträge zur Chemie des Indols, VI. Mittel.; V. Mittel.: J. Thesing u. H. Mayer, Chem. Ber. **87**, 1084 [1954].

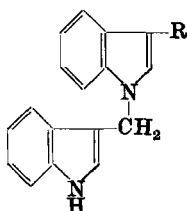
²⁾ J. Thesing, Chem. Ber. **87**, 692 [1954].

³⁾ J. Thesing, Chem. Ber. **87**, 507 [1954]; eine weitere präparativ sehr günstige Synthese von II hat kürzlich G. F. Smith, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3842, beschrieben.

⁴⁾ C. Schöpf u. J. Thesing, Angew. Chem. **63**, 377 [1951].

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 567 [1937].

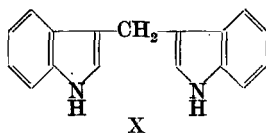
Eine interessante Beobachtung haben wir beim Erhitzen des auf diese Weise dargestellten 1-Skatyl-indols (IV) gemacht. Während die Substanz, wenn man schnell arbeitete, bei 190–200°/0.01 Torr im Kugelrohr unzersetzt



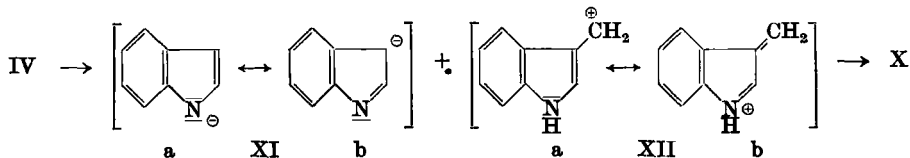
IV: R = H

VII: R = -CH₃V: R = -CH₂·N(CH₃)₂VIII: R = -CH₂OHVI: R = -CH₂·N[⊕](CH₃)₃] X[⊖]IX: R = -CO₂H

destilliert werden konnte, erhielten wir bei z.B. $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen von IV auf 210–215° und anschließender Hochvakuum-Destillation neben Indol und Zersetzungsprodukten etwa 40 % 3,3'-Diindolyl-methan (X)⁹⁾, also ein Umlagerungsprodukt von IV. Es ist dies, soweit wir feststellen konnten, das erste Beispiel für eine, der schon lange bekannten Umlagerung von 1-Alkyl-pyrrolen in 2-Alkyl-pyrrole¹⁰⁾ analoge, Umlagerung eines 1-Alkyl-indols in das entspr. 3-Alkyl-indol¹¹⁾.



Wir deuten diese Umlagerung ähnlich wie die von uns gefundene, allerdings schon bei Zimmertemperatur mit Säuren erfolgende, Umlagerung des Methylphenyl-skatylamins (XXV) zu *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin¹⁾: Wir nehmen an, daß das 1-Skatyl-indol-Molekül beim Erhitzen unter Bildung der durch Mesomerie stabilisierten Ionen XIa ↔ b und XIIa ↔ b auseinanderbricht, die sich dann wieder aus den Grenzformen XIb und XIIa zum 3,3'-Diindolylmethan (X) vereinigen können. Zum anderen kann sich XIa ↔ b aber auch durch Aufnahme eines Protons aus dem Reaktionsgemisch zu Indol stabilisieren.



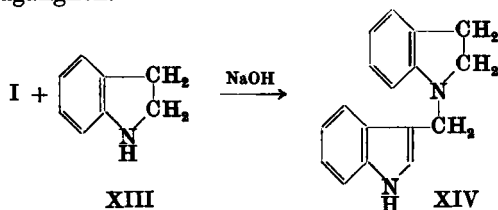
⁹⁾ H. v. Dobeneck u. G. Maresch, *Angew. Chem.* **63**, 469 [1951].

¹⁰⁾ Vergl. H. Fischer u. H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, 1. Bd. (Akadem. Verlagsges., Leipzig 1934), S. 27, 33.

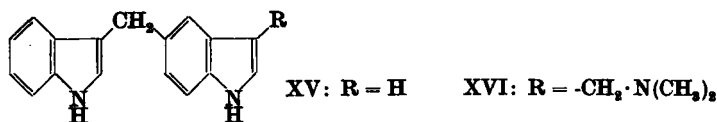
¹¹⁾ Bekannt sind dagegen Umlagerungen von 1-Acyl-indolen in 3-Acyl-indole. So erhält man z.B. nach L. Alessandri u. M. Paserini, *Gazz. chim. ital.* **51** I, 271 [1921], beim Erhitzen von 1-Formyl-2-methyl-indol im Rohr auf 200–210° in Gegenwart von Zinkchlorid geringe Mengen 2-Methyl-indol-aldehyd-(3).

Von weiteren Derivaten des 1-Skatyl-indols (IV) haben wir noch das durch Reduktion des Aldehyds III mit Natriumborhydrid¹²⁾ leicht erhältliche 1-Skatyl-3-oxymethyl-indol (VIII) und ein Homologes von IV, das 1-Skatyl-skatol (VII), dargestellt. Das 1-Skatyl-skatol (VII) erhielten wir neben geringen Mengen Skatol bei der Hydrierung des quartären Salzes VI in methanolischer Lösung mit Palladium. Bei dieser Hydrierung wird also nicht nur die Trimethyl-ammonium-Gruppierung, sondern auch zum geringen Teil noch der am Stickstoff befindliche Skatyl-Rest abhydriert¹³⁾.

Wir haben weiterhin vergeblich versucht, das 1-Skatyl-indol (IV) durch Skatylierung von Indol mit quartären Salzen des Gramins darzustellen. Während wir in alkalisch-methanolischer Lösung aus Indol und I neben unverändertem Indol im wesentlichen Methyl-skatyl-äther, der durch O-Skatylierung¹⁴⁾ des Lösungsmittels zustande kommt, erhielten, führt die gleiche Umsetzung in wäßriger Lösung unter C-Skatylierung zum 3,3'-Diindolylmethan (X). In 3-Stellung unsubstituierte Indole sind also unter diesen Bedingungen einer Skatylierung am Indol-Stickstoff mit quartären Salzen des Gramins nicht zugänglich.



Dagegen läßt sich das basischere Indolin (XIII) leicht in wäßriger oder methanolischer Lösung mit quartären Salzen des Gramins zu 1-Skatyl-indolin (XIV) umsetzen, das in seinen chemischen Eigenschaften völlig dem von uns beschriebenen Methyl-phenyl-skatyl-amin (XXV)¹⁾ entspricht. Es ist wie dieses gegen Säuren sehr empfindlich und wird schon bei Zimmertemperatur durch Essigsäure in das auch aus Indol, Formaldehyd und Indolin in Eisessig erhältliche 5-Skatyl-indolin¹⁵⁾ umgewandelt.



Wir haben dann noch durch Dehydrierung von 5-Skatyl-indolin mit Palladium in siedendem Mesitylen das noch unbekannte 5-Skatyl-indol (XV) dar-

¹²⁾ Von Lithiumaluminiumhydrid werden 3-Acyl-indole zu den sauerstofffreien Verbindungen reduziert: E. Leete u. L. Marion, *Canad. J. Chem.* **31**, 775 [1953], E. D. Rossiter u. J. E. Saxton, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 3654; mit Natriumborhydrid erhält man dagegen die entspr. Alkohole: J. Thesing²⁾ sowie R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz u. S. W. Chaikin, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4485 [1954].

¹³⁾ Wie H. Plieninger, *Chem. Ber.* **87**, 128 [1954], angibt, läßt sich dagegen der Benzyl-Rest im 1-Benzyl-indol nicht abhydrieren.

¹⁴⁾ Literatur vergl. I. c.²⁾.

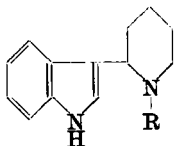
¹⁵⁾ J. Thesing, H. Mayer u. S. Klüssendorf, *Chem. Ber.* **87**, 901 [1954].

gestellt. Wie zu erwarten war, läßt sich auch XV mit Formaldehyd und Dimethylamin zu einer Mannich-Base, dem 5-Skatyl-gramin (XVI), umsetzen.

Mit den durch die beschriebenen Reaktionen leicht zugänglich gewordenen Derivaten des 1- und des 5-Skatyl-indols dürfte es nicht schwer sein, weitere Verbindungen dieser bisher unbekannten Reihen von Indol-Derivaten zu synthetisieren, falls diese Interesse gewinnen sollten.

Die Umsetzung von Indol mit Δ^1 -Piperidein sowie mit 3.4-Dihydro-isochinolin

Da sich in β -Stellung unsubstituierte Indol-Derivate mit Formaldehyd und primären⁴⁾ oder sekundären⁸⁾ Aminen zu Mannich-Basen kondensieren lassen, war es wahrscheinlich, daß derartige Indole auch mit Aldehydammoniaken im Sinne einer Mannich-Reaktion (Aldim-Kondensation¹⁶⁾) reagieren würden. So sollte aus Indol und dem cyclischen Aldehydammoniak des δ -Amino-valeraldehyds, dem von C. Schöpf und Mitarbb.¹⁷⁾ eingehend untersuchten Δ^1 -Piperidein, das 2-[Indolyl-(3)]-piperidin (XVII)¹⁸⁾ entstehen. Wir haben diese Substanz, die Indol- und Piperidin-Ring in der gleichen Anordnung wie das Strychnin enthält, und die uns daher als Ausgangsmaterial für synthetische Versuche interessant erschien, tatsächlich in einfacher Weise beim Erwärmen einer Lösung von Indol und dem Trimeren des Δ^1 -Piperideins, dem α -Tri-piperidein¹⁷⁾, in 80-proz. wäßriger Essigsäure erhalten können^{19, 19a)}. Die Konstitution XVII ergibt sich für die auf diese Weise gewonnene Base schon aus der Bildungsweise; sie wird weiter dadurch bestätigt, daß die Base ein Bis-nitrosamin und nicht mehr basische Monoacyl-Derivate (XVIII–XXI) liefert.



XVII: R = H

XVIII: R = CO·CH₃

XIX: R = CO·C₆H₅

XX: R = CO·CH₂Cl

XXI: R = CO·CH₂J

Wir haben bisher vergeblich versucht, aus XVII das Spiran XXII aufzubauen. Hierzu haben wir das aus XVII und Chloracetylchlorid erhältliche Chlorid XX mit 1 Mol. Methylmagnesiumjodid umgesetzt und die entstehende Grignard-Verbindung von XX erhitzt,

¹⁶⁾ Vergl. C. Schöpf, H. Arm u. H. Krimm, Chem. Ber. **84**, 692 [1951], Anm.

¹⁷⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 [1947], und spätere Arbeiten.

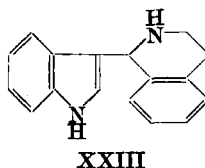
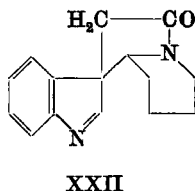
¹⁸⁾ 1-Methyl-2-[indolyl-(3)]-piperidin (XVII, R = CH₃) ist inzwischen von A. M. Akkerman u. H. Veldstra, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **73**, 629 [1954], auf anderem Wege synthetisiert worden.

¹⁹⁾ In analoger Weise wie XVII aus Indol und Δ^1 -Piperidein entsteht, wird wahrscheinlich auch Diindol aus 2 Moll. Indol gebildet, vergl. G. F. Smith, Chem. and Ind. **1954**, 1452.

^{19a)} Anm. b. d. Korr. Nachdem sich diese Arbeit bereits im Druck befand, erhielten wir Kenntnis einer Veröffentlichung von E. E. van Tamelen u. G. G. Knapp, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1860 [1955], die aus Indol und Δ^1 -Piperidein unter „physiologischen Bedingungen“ (pH 4.6–4.8) ebenfalls XVII dargestellt haben.

in der Hoffnung, daß eine Cyclisierung zu XXII²⁰⁾ erfolgen würde²¹⁾. Wir konnten jedoch als einzige definierte Substanz aus dem Reaktionsgemisch das dem Ausgangs-chlorid XX entspr. Jodid XXI isolieren; es hatte also lediglich ein Austausch des Chlors gegen Jod stattgefunden. Auch das Jodid XXI lieferte bei der analogen Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid nicht das gewünschte Spiran XXII.

Wir haben weiterhin ohne Erfolg versucht, die Grignard-Verbindungen des *N*-Benzoyl- bzw. des *N*-Acetyl-Derivates (XIX bzw. XVIII) von XVII mit Methyljodid sowie mit 1-Jodo-2-benzyloxy-äthan zu den entspr. β -disubstituierten Indoleninen²¹⁾ umzusetzen.



In der gleichen Weise wie mit Δ^1 -Piperidein ließ sich Indol auch mit 3,4-Dihydro-isochinolin zu 1-[Indolyl-(3)]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XXIII) umsetzen.

Heteroauxin aus Methyl-phenyl-skatyl-amin

Alkylierungen von nucleophilen Substanzen mit Mannich-Basen sind seit den grundlegenden Versuchen von C. Mannich²²⁾ in großer Zahl durchgeführt worden^{23, 25)}. Nach einem Vorschlag von R. Robinson²⁴⁾ verwendet man bei derartigen Alkylierungen statt der tertiären Mannich-Basen auch deren reaktionsfähigere quartäre Salze²⁵⁾. Wie wir nun gefunden haben, ist es, zumindest bei den bis jetzt untersuchten Beispielen^{1, 26)}, vorteilhaft, statt der bisher verwendeten Mannich-Basen aus sekundären aliphatischen Aminen die wesentlich reaktionsfähigeren entspr. Mannich-Basen aus aromatischen Aminen zu benutzen. Wir wollen hier nur am Beispiel der Synthese des Wuchsstoffes β -Indolyl-essigsäure (XXVI) die präparativen Vorteile zeigen, die die Verwendung einer derartigen Mannich-Base aus einem aromatischen Amin gegenüber einer entspr. Mannich-Base aus einem aliphatischen Amin bzw. deren quartäre Salze bieten kann.

²⁰⁾ Die Synthese eines derartigen Spiran-Systems ist inzwischen R. B. Woodward und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **76**, 4749 [1954], im Rahmen der Totalsynthese des Strychnins auf anderem Wege gelungen.

²¹⁾ Eine derartige Umsetzung hätte Analogien in den bekannten Umsetzungen der Grignard-Verbindungen von 3-Alkyl-indolen zu 3,3-disubstituierten Indoleninen¹⁴⁾.

²²⁾ C. Mannich, W. Koch u. F. Borkowsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 355 [1937].

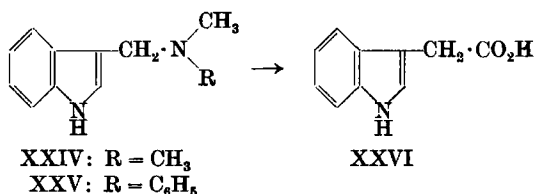
²³⁾ J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Organic Reactions, Bd. VII (Wiley & Sons, New York 1953), S. 99ff.

²⁴⁾ E. C. Du Feu, F. J. McQuillin u. R. Robinson; J. chem. Soc. [London] **1937**, 53.

²⁵⁾ Über Umsetzungen, die nur mit quartären Salzen von Mannich-Basen gelingen, vergl. H. Hellmann, Angew. Chem. **65**, 473 [1953], sowie die früheren Mitteilungen dieser Reihe.

²⁶⁾ Siehe auch G. F. Smith¹⁹⁾, J. Thesing, A. Müller u. G. Michel, Chem. Ber. **88**, 1027 [1955].

In Anlehnung an ein IG-Patent²⁷⁾ ist XXVI aus Gramin (XXIV) von H. R. Snyder und F. J. Pilgrim²⁸⁾ durch 80stg.²⁹⁾ Erhitzen von XXIV mit Natriumcyanid in wäßrig-alkoholischer Lösung dargestellt worden; es entsteht hierbei ein Gemisch von XXVI (80 %) und β -Indolyl-acetamid (20 %).



Diese lange Reaktionsdauer läßt sich wesentlich abkürzen, wenn man statt XXIV dessen quartäres Salz I benutzt³⁰⁾, was jedoch eine weitere Operation erfordert. Verwendet man nun statt XXIV das kürzlich von uns dargestellte¹⁾, leicht und in praktisch quantitativer Ausbeute aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin zugängliche Methyl-phenyl-skatyl-amin (XXV), so kann man, ausgehend von Indol, ebenfalls in besonders bequemer Weise den Wuchsstoff in wenigen Stunden mit 75–80-proz. Reinausbeute gewinnen.

Beschreibung der Versuche³¹⁾

1-Skatyl-indol-Derivate

1-Skatyl-indol-aldehyd-(3) (III): Man ließ die Lösung von 6.0 g (0.02 Mol) Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (I)⁴⁾ in 100 ccm Wasser bei Zimmertemp. innerhalb 5 Min. zur Lösung von 2.90 g (0.02 Mol) β -Indolaldehyd³⁾ in 220 ccm 2 n NaOH zutropfen. Es bildete sich sofort eine weiße Emulsion, aus der sich eine farblose Schmiere abschied, die innerhalb von 1–2 Stdn. kristallin erstarrte. Nach insgesamt 18stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 4.50 g (82% d. Th.) vom Schmp. 195–199° (Sintern ab 173°). Aus Äthanol verwachsene Nadeln vom Schmp. 205°.

C₁₈H₁₄ON₂ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.15 N 10.21 Gef. C 78.92 H 5.45 N 10.76

1-Skatyl-indol-carbonsäure-(3) (IX): Zur Lösung von 5.48 g (0.02 Mol) III in 40 ccm Pyridin⁶⁾ ließ man unter gutem Rühren bei 0° eine Lösung von 4.2 g (0.0266 Mol) Kaliumpermanganat in 56 ccm Pyridin und 24 ccm Wasser innerhalb von 2 Stdn. zutropfen und rührte dann noch 4 Stdn. bei Zimmertemperatur. Der gebildete Braunstein wurde nach 12stdg. Aufbewahren abfiltriert, gut mit Pyridin gewaschen und das Filtrat i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand rieb man mit 80 ccm 2 n NaOH und 100 ccm Wasser durch, wobei 1.27 g (23%) unveränderter 1-Skatyl-indol-aldehyd-(3) ungelöst blieben. Beim Ansäuern der wäßr.-alkalischen Lösung mit 4 n Essigsäure fielen 3.87 g (86% d. Th.)³²⁾ der rohen Carbonsäure IX vom Schmp. 207–209° (Zers.; Sintern ab 204°). Zur Reinigung lösten wir die Substanz in Essigester, bei Zugabe von Petroläther kristallisierte IX in farblosen Nadeln vom Schmp. 216–218° (Zers.).

C₁₈H₁₄O₂N₂ (290.3) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65 Gef. C 74.54 H 4.96 N 9.76

²⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 722809 (C. 1943 I, 567). ²⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 70, 3770 [1948].

²⁹⁾ F. Weygand u. H. Linden, Z. Naturforsch. 9b, 682 [1954], haben vor kurzem β -Indolyl-essigsäure-[2¹⁴C] durch 100stdg. Kochen von Gramin-[¹⁴C] mit Natriumcyanid in wäßrig-alkoholischer Lösung dargestellt.

³⁰⁾ J. Thesing u. F. Schülde, Chem. Ber. 85, 324 [1952].

³¹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

³²⁾ Zurückgewonnenes Ausgangsmaterial III ist abgezogen.

Die in Methanol gelöste Säure verbrauchte bei der Titration mit 0.1*n*NaOH (Indikator: Phenolphthalein) die berechnete Menge Alkali.

Führt man den gleichen Versuch mit der ber. Menge (0.0133 Mol) Kaliumpermanganat durch, so erhält man neben 47% unverändertem Aldehyd III 80%³²⁾ 1-Skatyl-indol-carbonsäure-(3) (IX).

Den Methylester von IX erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute beim Versetzen einer methanol. Lösung von IX mit überschüssiger äther. Diazomethan-Lösung bei 0° und anschließendem Abdampfen des Lösungsmittels. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 154°.

$C_{19}H_{16}O_3N_2$ (304.3) Ber. C 74.96 H 5.30 N 9.21 Gef. C 75.20 H 5.46 N 9.02

1-Skatyl-indol (IV): 0.87 g IX wurden auf einmal in einen auf 220° erhitzten Kolben eingetragen, wobei nach kurzem Erhitzen eine stürmische Kohlendioxyd-Entwicklung erfolgte. Nach 10 Min. wurde abgekühlt, in Äther gelöst und durch Ausschüteln mit 0.2*n*NaOH unzersetzte Carbonsäure IX abgetrennt. Beim Ansäuern der wäbr.-alkalischen Schicht mit verd. Essigsäure erhielt man 9% IX zurück. Als Ätherrückstand blieben 0.70 g (89% d.Th.) eines rotbraunen Öls, das beim Anreiben mit wenig Methanol durchkristallisierte; Schmp. 76–80°. Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 87°. UV-Spektrum: Abbild. 1.

$C_{17}H_{14}N_2$ (246.3) Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.37 Gef. C 83.11 H 5.67 N 11.32

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Pyridin/Anisol: Gef. 1.04 (bei 20°), 1.07 (bei 90°).

Das *N*-Skatyl-indol ist schwer löslich in Cyclohexan, Petroläther und Wasser, in anderen Lösungsmitteln dagegen leicht löslich. Es läßt sich im Kugelrohr bei 190–200°/0.01 Torr unzersetzt destillieren; erhitzt man die Substanz hingegen längere Zeit auf 220°, so wird sie verändert. Wir erhielten z. B. bei einem Ansatz von 0.37 g IV, das 30 Min. im Luftbad auf 210–215° erhitzt worden war, bei der anschließend durchgeführten Hochvak.-Destillation 40 mg Indol (Sdp._{0.01} etwa 80°) und 170 mg 3.3'-Diindolyl-methan (X) (Sdp._{0.01} etwa 230°); letzteres fällt ölig an, es wurde durch Anreiben mit Methanol kristallin erhalten, Rohschmp. 155–157°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir die Substanz mit dem Schmp. 164–165°; Mischprobe mit einem authent.^{2,9)} Präparat vom gleichen Schmp. ohne Depression. Als Destillationsrückstand verblieb ein glasartiges, dunkles Zersetzungsprodukt.

1-Skatyl-gramin (V): 0.24 g (0.001 Mol) IV wurden zu einer Lösung von je 1.05 mMol 40-proz. Formalin- und 33-proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung in 6 ccm Eisessig gegeben, wobei es langsam in Lösung ging. Nach 40 Stdn. wurde mit 2*n*NaOH alkalisch gemacht, ausgeäthert, die vereinigten Ätherauszüge mit 1*n*HCl ausgeschüttelt und die hierbei gebildeten roten Schmierer durch Zugabe von Wasser wieder fast vollständig in Lösung gebracht. Nach dem Abtrennen des Äthers machte man die wäbr. Phase alkalisch und ätherte die Base aus. Der über Natriumsulfat getrocknete Ätherauszug hinterließ nach dem Abdampfen 0.14 g (46% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 137 bis 139°. Aus Cyclohexan/Benzol (2:1) erhält man V mit dem Schmp. 142–142.5°; keine Schmp.-Erniedrigung mit dem aus VI erhältlichen 1-Skatyl-gramin (V) vom Schmp. 142.5°³²⁾.

1-Skatyl-3-oxymethyl-indol (VIII): 0.55 g (2 mMol) III wurden in 30 ccm Alkohol in der Hitze teilweise gelöst und dann 0.23 g (6 mMol) Natriumborhydrid zugegeben. Man erhitzte kurz zum Sieden, wobei der Aldehyd vollständig in Lösung ging. Nach 1/2stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wurden zur klaren Lösung 100 ccm 0.1 *n* NaOH zugegeben. Dabei schied sich eine farblose Schmiere ab, die über Nacht kristallisierte; Ausb. 0.55 g vom Schmp. 110–111°. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 111°.

$C_{18}H_{16}ON_2$ (276.3) Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14 Gef. C 78.37 H 5.66 N 10.13

1-Skatyl-skatol (VII): Die Lösung von 2.15 g (5 mMol) VI ($X^- = \ominus OSO_3CH_3$)³²⁾ in 250 ccm Methanol wurde bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck mit 0.4 g vorhydriertem 10-proz. Palladiumhydroxyd auf Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Nach 5 Stdn. und Aufnahme von 0.005 Mol Wasserstoff wurde die nur noch sehr langsam verlaufende

(kein Knick der Hydrierkurve) Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Es gingen dabei 80 mg (6% d.Th.) Skatol (Schmp. 94–95°, nach dem Umkristallisieren aus Petroläther; Lit.³³⁾ 95°) über. Das im Destillierkolben verbliebene 1-Skatyl-skatol nahm man in Äther auf; als Ätherrückstand blieben 1.2 g (92% d.Th.) eines farblosen Öls, das beim Anreiben mit Benzol völlig durchkristallisierte. Die Substanz schmolz bei 120 bis 128°, durch dreimaliges Umkristallisieren aus Benzol erhielt man sie mit dem konstanten Schmp. 139–140°.

$C_{18}H_{16}N_2$ (260.3) Ber. C 83.06 H 6.18 N 10.76 Gef. C 83.48 H 6.13 N 10.47

1-Skatyl-indolin (XIV): Zur Lösung von 2.38 g (0.02 Mol) frisch destilliertem Indolin (XIII)³⁴⁾ und 6.0 g (0.02 Mol) Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (I)⁴⁾ in 100 ccm 1 *n* Essigsäure ließ man bei Zimmertemp. 100 ccm 2 *n* NaOH zutropfen. Es schied sich sofort ein farbloses, öliges Reaktionsprodukt ab, das beim Reiben mit dem Glasstab nach kurzer Zeit kristallisierte. Ausb. 4.58 g (92% d.Th.) vom Schmp. 81–82°; aus Alkohol farblose, sechseckige Blättchen vom Schmp. 87°.

$C_{17}H_{16}N_2$ (248.3) Ber. C 82.23 H 6.50 N 11.28 Gef. C 82.11 H 6.73 N 11.03

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol/Pyridin: Gef. 0.98 (bei 20°), 1.06 (bei 90°) akt. H.

5-Skatyl-indol-Derivate

5-Skatyl-indolin: 2.48 g (0.01 Mol) XIV wurden in 55 ccm 95-proz. wäbr. Essigsäure gelöst und 18 Stdn. bei Zimmertemp. im Dunkeln aufbewahrt. Dann ließ man die klare, tiefrote Lösung innerhalb von 20 Min. unter Rühren in 250 ccm 4 *n* NaOH einfließen und nahm das abgeschiedene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand (2.48 g) wurde mit 15 ccm Benzol angerieben, dabei kristallisierten 0.6 g (24% d.Th.) 5-Skatyl-indolin vom Schmp. 143–145° (Sintern ab 138°). Aus Benzol Schmp. 148°, keine Schmp.-Erniedrigung mit aus Indol, Formaldehyd und Indolin (XIII) in Eisessig dargestelltem 5-Skatyl-indolin¹⁵⁾.

5-Skatyl-indol (XV): 2.0 g 5-Skatyl-indolin, 1 g 5-proz. Palladium-Tierkohle und 35 ccm Mesitylen wurden 26 Stdn. unter Rühren unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, vom Katalysator abfiltriert und das Mesitylen i. Vak. abdestilliert. Als Rückstand erhielten wir 1.4 g³⁶⁾ Kristalle vom Schmp. 130–138° (Sintern ab 125°), die wir zuerst aus Methanol und dann dreimal aus Benzol unter Zugabe von etwas Aluminiumoxyd umkristallisierten. Man erhielt auf diese Weise farblose Prismen vom Schmp. 142–143°.

$C_{17}H_{14}N_2$ (246.3) Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.37 Gef. C 82.82 H 5.90 N 11.39

Die gleiche Substanz erhält man auch bei Verwendung von *p*-Cymol als Lösungsmittel.

5-Skatyl-gramin (XVI): 2.46 g (0.01 Mol) XV wurden auf einmal mit einer Lösung von 0.79 g 40-proz. wäbr. Formalin- und 1.43 g 33-proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung in 6 ccm Eisessig übergossen, wobei es beim Schütteln allmählich in Lösung ging. Nach 36 stdg. Aufbewahren im Dunkeln wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und die klare Lösung in 100 ccm 2 *n* NaOH einfließen lassen. Die abgeschiedene Base wurde in Äther aufgenommen, der Äther zuerst mit 1 *n* HCl, dann mit Wasser ausgeschüttelt, die vereinigten wäbr. Auszüge alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Als Ätherrückstand erhielt man 1.56 g (51% d.Th.) eines gelben Öls, das beim Anreiben mit Benzol kristallisierte. Infolge Aufnahme von Kristalllösungsmittel erhielt man dabei mehr (1.63 g) Base vom Schmp. 120–125° (Sintern ab 116°); aus Benzol farblose lanzettförmige Blättchen vom Schmp. 123–125° (Zers.). Beim Trocknen i. Hochvak. bei 60° keine Gewichtsabnahme.

$C_{20}H_{21}N_3 \cdot \frac{1}{2}C_6H_6$ (342.3) Ber. C 80.70 H 7.06 N 12.28 Gef. C 80.97 H 7.28 N 12.06

³³⁾ M. Nencki, J. prakt. Chem. [2] 20, 468 [1879].

³⁴⁾ Dargestellt durch Hydrierung von Indol mit Raney-Nickel bei 90°/80 ätū; Ausb. über 90% d.Th. XIII vom Sdp.₁₈ 103–105°. Vergl. F. E. King, J. A. Barltrop u. R. J. Walley, J. chem. Soc. [London] 1945, 277.

³⁵⁾ Die bei der Reaktion außerdem entstehenden Zersetzungsprodukte wurden weitgehend von der Tierkohle absorbiert; durch Auskochen der Tierkohle mit Methanol erhielt man nicht kristallisierende Substanzen, die nicht weiter untersucht wurden.

Kristallisiert man die Kristallbenzol enthaltende Substanz aus Aceton um, so erhält man XVI frei von Lösungsmitteln mit dem Schmp. 188° (Zers.).

$C_{20}H_{21}N_3$ (303.4) Ber. C 79.17 H 6.98 N 13.85 Gef. C 79.33 H 7.13 N 13.46

Die in Methanol gelöste Base verbrauchte bei der Titration mit 0.1*n*HCl (Indikator: Methylorange) die auf 1 basischen Stickstoff berechnete Menge Säure.

2-[Indolyl-(3)]-piperidin und Derivate

2-[Indolyl-(3)]-piperidin (XVII): Die bei Zimmertemp. hergestellte gelbgrüne Lösung von 8.3 g (0.1 Mol) α -Tripiperidein³⁷⁾ und 11.7 g (0.1 Mol) Indol in 100 ccm 80-proz. wäßr. Essigsäure wurde 30 Min. auf 70° erwärmt und dann 6 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt. Aus dem auf 0° abgekühlten Reaktionsgemisch isolierte man dann die Base, indem man es bei 0° in kleinen Anteilen unter gutem Schütteln³⁸⁾ in 1000 ccm 2*n*NaOH, die mit 200 ccm Äther überschichtet waren, eintrug. Die wäßr. Phase wurde dann erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt; als Ätherrückstand erhielten wir ein zähes, gelbes Öl, das beim Anreiben mit Aceton 11.2 g (56% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 105–109° lieferte. Aus Aceton Prismen vom Schmp. 118–119°, aus Essigester Schmp. 122–123°; Reinausb. 10 g.

$C_{13}H_{16}N_2$ (200.3) Ber. C 77.95 H 8.05 N 13.99 Gef. C 78.06 H 8.23 N 13.60

Das Monoacetyl-Derivat von XVII erhält man beim 24stdg. Stehenlassen einer Lösung von XVII in Pyridin mit der 10molaren Menge Acetanhydrid bei Zimmertemp. und Verdünnen mit Wasser in kristalliner Form. Aus Äthanol Schmp. 168–169°.

$C_{15}H_{18}ON_2$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.48 N 11.56 Gef. C 74.24 H 7.48 N 11.30

In analoger Weise bildet sich, bei Verwendung der 1.5molaren Menge Benzoylchlorid (bez. auf XVII) statt Acetanhydrid, das Monobenzoyl-Derivat von XVII. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 204°.

$C_{20}H_{20}ON_2$ (304.4) Ber. C 78.91 H 6.62 Gef. C 78.63 H 7.24

Bis-nitrosamin von XVII: Zur Lösung von 0.50 g XVII in 5 ccm 2*n* Essigsäure ließ man die Lösung von 0.50 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser zutropfen, wobei sich eine gelbe Schmiere abschied, die kristallisierte. Nach 20 Stdn. wurde abgesaugt; Ausb. 0.52 g vom Schmp. 97–100°. Aus Methanol gelbe Säulen vom Schmp. 106.5°.

$C_{13}H_{14}O_2N_4$ (258.3) Ber. C 60.45 H 5.46 N 21.69 Gef. C 60.91 H 5.40 N 19.34

1-Jodacetyl-2-[indolyl-(3)]-piperidin (XXI)

a) Aus 1-Chloracetyl-2-[indolyl-(3)]-piperidin (XX) und Natriumjodid: Die Lösung von 4.0 g XVII in 200 ccm absol. Äther wurde bei Zimmertemp. mit der 0.5molaren Menge (0.75 ccm) Chloracetylchlorid in 66 ccm absol. Äther versetzt, wobei sofort das Hydrochlorid von XVII als farbloser, kristalliner Niederschlag ausfiel. Man ließ über Nacht stehen, filtrierte von 2.94 g (62% d. Th.) Hydrochlorid und destillierte den Äther i. Vak. bei Zimmertemp. ab. Der nach Rettich riechende, schmierige Rückstand (XX)³⁷⁾ wurde mit 20 ccm einer 15-proz. Lösung von Natriumjodid in trockenem Aceton versetzt; über Nacht fielen aus dieser Lösung 0.39 g (87% d.Th.) Natriumchlorid, das abgesaugt wurde. Nach dem Abdampfen des Acetons i. Vak. erhielten wir aus dem Filtrat einen schmierigen Rückstand, der beim Anreiben mit Methanol kristallisierte. Ausb. 0.50 g vom Schmp. 135–138°. Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 142.5°.

$C_{16}H_{17}ON_2J$ (368.2) Ber. C 48.93 H 4.65 N 7.61 J 34.47

Gef. C 49.26 H 4.73 N 7.33 J 34.08

b) Aus 1-Chloracetyl-2-[indolyl-(3)]-piperidin (XX) und Methylmagnesiumjodid: Zur Lösung von aus 3.0 g (0.015 Mol) XVII dargestelltem XX³⁷⁾ in etwa 300 ccm absol. Äther gab man 8.6 ccm (entspr. 1.08 g Methylmagnesiumjodid) einer äther.

³⁶⁾ Wenn man nicht gut durchschüttelt, ballt sich die ausfallende Base zusammen und wird – vielleicht infolge teilweiser Kristallisation – sowohl in Wasser als auch in Äther sehr schwer löslich.

³⁷⁾ Es gelang nicht, XX kristallin zu erhalten; die Substanz färbte sich beim Aufbewahren rot.

Methylmagnesiumjodid-Lösung, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfiel. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht stehen, dann dampfte man den Äther i. Vak. ab, versetzte den Rückstand mit 150 ccm Benzol und erhitze 1 Stde. zum Sieden. Anschließend dampfte man das Benzol bei vermindertem Druck ab. Der gelblich rote Rückstand wurde in 200 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 250 ccm Äther ausgeschüttelt. Als Ätherrückstand erhielten wir 2.0 g (84% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 128–135°; nach dem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 142.5°, keine Schmp.-Erniedrigung mit nach a) dargestelltem XXI.

Umsetzung von XXI mit Methylmagnesiumjodid: Die Lösung von 0.49 g XXI in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde mit 1.7 ccm (entspr. 0.22 g CH_3MgJ) einer äther. Methylmagnesiumjodid-Lösung versetzt, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 15 Min. Aufbewahren bei Zimmertemp. dampfte man das Tetrahydrofuran auf dem Wasserbad ab, versetzte den Rückstand mit 150 ccm absol. Benzol, erhitze 1 Stde. zum Sieden, wobei man innerhalb der letzten halben Stunde das Lösungsmittel abdestillierte. Der hellrote Rückstand wurde dann mit 200 ccm Äther und 80 ccm 1 n HCl geschüttelt, wobei etwa 0.3 g einer dunklen zähen Schmiere⁴ ungelöst blieben, die durch Anreiben mit den verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallin erhalten werden konnte. Im Äther waren 90 mg rotbrauner amorpher Substanz, die nicht kristallisierte. Die salzsaure Schicht wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert; als Ätherrückstand blieben 24 mg eines schmierigen Rückstandes, der sich nicht zur Kristallisation bringen ließ und der sich weder in 2 n Essigsäure löste noch aus wäbr.-methanolischer Lösung ein Pikrat gab.

1-[Indolyl-(3)]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XXIII): XXIII wurde in genau der gleichen Weise wie XVII aus je 0.02 Mol Indol und 3.4-Dihydro-isochinolin³⁸) in 80-proz. wäbr. Essigsäure gewonnen. Als Ätherrückstand blieben 4.86 g (98% d.Th.) eines zähen, gelben Öls, das beim Anreiben mit den verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisierte, das aber aus absol. ätherischer Lösung mit äther. HCl in 96-proz. Ausbeute ein krist. Hydrochlorid vom Rohschmp. 224° lieferte. Es ist hierbei wichtig, einen Überschuß an Salzsäure zu vermeiden und das Hydrochlorid sofort abzusaugen, da man sonst rote Zersetzungsprodukte erhält. Aus absol. Äthanol kristallisierte das Hydrochlorid von XXIII in farblosen Blättchen vom Schmp. 233°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (284.8) Ber. C 71.70 H 6.02 N 9.84 Cl 12.45

Gef. C 71.71 H 6.03 N 9.94 Cl 12.47

Das Acetyl-Derivat von XXIII wurde in der gleichen Weise wie XVIII hergestellt; aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 219°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (290.4) Ber. C 78.59 H 6.25 N 9.65 Gef. C 78.67 H 6.33 N 9.57

3,3'-Diindolyl-methan (X): Zur Lösung³⁹) von 1.00 g (8.55 mmol) Indol in 800 ccm 1 n NaOH ließ man unter kräftigem Rühren die Lösung von 2.31 g (7.7 mmol) Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (I) in 30 ccm Wasser im Laufe von 5 Min. zutropfen. Es entstand sofort eine weiße Emulsion, die man 12 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrte. Dann würde nicht umgesetztes Indol mit Wasserdampf abgetrieben und die mit Wasserdampf nicht flüchtigen Anteile ausgeäthert. Als Ätherrückstand erhielt man 1.12 g (59% d.Th., bez. auf I) eines rötlichen Öls, das beim Anreiben mit Benzol 0.64 g (34% d.Th.) Kristalle vom Schmp. 140–151° ergab. Aus Methanol Schmp. 164–165°; keine Schmp.-Erniedrigung mit authent.^{2, 9}) X.

β -Indolyl-essigsäure (XXVI): Zur Lösung von 2.34 g (0.020 Mol) Indol und 2.25 g (0.021 Mol) Methylanilin in 2 ccm Methanol ließ man bei Zimmertemp. 0.02 Mol 40-proz. Formalinlösung unter kräftigem Rühren zulaufen. Die klare Lösung, die sich kaum merklich erwärmte, trübte sich sofort, und es schied sich ein farbloses Öl ab, das nach etwa 1 stdg. Rühren vollständig durchkristallisiert war. Das Reaktionsgemisch blieb noch 1 Stde. bei Zimmertemp. stehen, dann wurden 9.8 g (0.2 Mol) Natriumcyanid,

³⁸) Dargestellt nach H. R. Snyder u. F. X. Werber, J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950].

³⁹) Das Indol wurde durch 3 stdg. Schütteln auf der Maschine in Lösung gebracht.

60 ccm Wasser und 100 ccm Äthanol hinzugefügt und 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend dampfte man den Alkohol ab, versetzte mit 60 ccm 20-proz. wäßr. Natronlauge, kochte nochmals $2\frac{1}{2}$ Stdn. und filtrierte nach dem Abkühlen von Spuren amorpher Substanz ab. Unter Rühren und Kühlen wurde die alkalische Lösung durch tropfenweise Zugabe von etwa 45 ccm konz. Salzsäure auf $p_H \cong 1$ gebracht (Vorsicht, Blausäure-Entwicklung!), noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf 0° gekühlt, dann das ausgefallene Heteroauxin abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Ausb. 3.39 g (97% d. Th.) vom Schmp. $155-160^\circ$ (Sintern ab 145°). Aus Wasser erhält man XXVI in 75–80-proz. Ausbeute mit dem Schmp. $164-165^\circ$; keine Schmp.-Erniedrigung mit authent.³⁰⁾ XXVI vom gleichen Schmp. Aus Gramin erhielten wir unter den gleichen Bedingungen nur etwa 30% reines Heteroauxin.

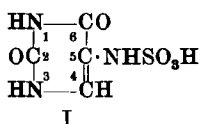
184. Hellmut Bredereck und Albrecht Edenhofer: Synthesen in der Purinreihe, VI. Mitteil.¹⁾: Synthesen mit 4- und 5-Amino-uracil

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 6. Mai 1955)

Das erstmals dargestellte 5-Sulfamino-3-methyl-uracil liefert mit Säureamiden die entsprechenden 8-alkylierten 3-Methyl-xanthine, mit Harnstoff 3-Methyl-harnsäure. Hingegen werden aus 5-Sulfamino-1.3-dimethyl-uracil mit Säureamiden die 5-Acylamino-Verbindungen erhalten. Die Abspaltung des Acylrestes führt zu einer neuen Synthese des 5-Amino-1.3-dimethyl-uracils. — Das aus 4-Amino-uracil dargestellte 4-Sulfamino-uracil ergibt mit Formamid 4-Formylamino-uracil, das auch aus 4-Amino-uracil mit Formamid erhalten wird. — Zur Vereinfachung der Purinsynthesen nach Traube werden, ausgehend von den 4-Amino-pyrimidinen, in Formamid Nitrosierung, Reduktion und Ringschluß in einem Arbeitsgang vorgenommen. Durch Unterbrechung der Reaktion nach der Reduktion ergibt sich eine einfache Darstellung für 4-Amino-5-formylamino-1.3-dimethyl-uracil und daraus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil.

F. G. Fischer und Mitarbb.²⁾ berichteten vor einiger Zeit über eine neue Xanthinsynthese. Sie erhielten die Verbindung, indem sie das aus 5-Nitro-uracil durch Reduktion mit Dithionit erstmals dargestellte 5-Sulfamino-



uracil mit Formamid umsetzten. Im Rahmen unserer Purinsynthesen prüften wir nunmehr, ob sich diese Reaktion auch auf die Methylverbindungen des 5-Sulfamino-uracils (I) übertragen läßt. Dazu haben wir zunächst die 1.3-Dimethyl- und die 3-Methyl-Ver-

bindung des 5-Sulfamino-uracils hergestellt.

Mit einem Überschuß von Dimethylsulfat in schwach alkalischer Lösung konnten wir aus 5-Sulfamino-uracil glatt das 5-Sulfamino-1.3-dimethyl-uracil erhalten. Unter den gleichen Bedingungen (p_H 8) erhielten wir mit 1 Mol. Dimethylsulfat das 5-Sulfamino-3-methyl-uracil. Letztere Verbindung gewannen wir auch durch Methylieren des 5-Nitro-uracils zum 3-Methyl-5-nitro-

¹⁾ V. Mitteil.: H. Bredereck, I. Hennig u. O. Müller, Chem. Ber. **86**, 850 [1953].

²⁾ F. G. Fischer, W. P. Neumann u. J. Roch, Chem. Ber. **85**, 752 [1952].