

wurden 50ccm Petroläther zugegeben, das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert und aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (86% d. Th.); Schmp. 160°.

$C_{14}H_{14}O_3N_2S$ (290.3) Ber. C 57.93 H 4.86 N 9.65 S 11.02
Gef. C 58.09 H 4.83 N 9.28 S 10.73

7. *N-Benzoylaminomethyl-N-methyl-p-toluolsulfonamid* (VI): 1.85 g (0.01 Mol) *N-Methyl-p-toluolsulfonamid* und 1.8 g (0.01 Mol) Ia wurden, wie unter 6. beschrieben, umgesetzt. Ausb. 2.2 g (70% d. Th.); Schmp. 129°.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318.3) Ber. C 60.37 H 5.70 N 8.80 S 10.05
Gef. C 60.67 H 5.75 N 9.10 S 10.58

8. *N-Benzoylaminomethyl-isatin* (VII): 1.8 g (0.01 Mol) Ia und 1.5 g (0.01 Mol) *Isatin* wurden mit 0.01 g gepulvertem NaOH in 50ccm Toluol unter Stickstoff 7 Stdn. gekocht, wobei 76% d. Th. an *Dimethylamin* übergingen. VII wurde nach dem Erkalten abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (75% d. Th.); Schmp. 186°.

$C_{16}H_{12}O_3N_2$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00 Gef. C 68.39 H 4.51 N 10.11

HEINRICH HELLMANN und GERHARD HAAS

N-ACYLAMINOMETHYLIERUNG VON INDOL¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 5. Oktober 1956)

Die Kondensation von *N*-Dialkylaminomethyl-benzamiden mit Indol und Indol-Abkömmlingen führt zu *N*-Benzoylaminomethyl-indolen.

In der VI. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurden Kondensationen von Dimethyl- und Diäthylaminomethyl-benzamid mit Aminen und Amiden beschrieben, welche auf eine Benzoylaminomethylierung am Stickstoffatom der Amine und Amide hinauslaufen. Bei der Suche nach weiteren geeigneten Kondensationspartnern wurde auch das Indol geprüft, weil dieses für eine Acylaminomethylierung mit Hilfe von Methylolamiden in stark saurem Medium nach J. TSCHERNIAC²⁾ wegen seiner Säureempfindlichkeit nicht in Betracht kommt. Der Untersuchung der Kondensation von Dialkylaminomethyl-benzamiden mit Indol kam ferner Interesse zu im Vergleich mit der Umsetzung von Dialkylaminomethyl-phthalimiden und Indol, welche zwar zum 3-Phthalimidomethyl-indol (*N*-Skatyl-phthalimid) führt³⁾, jedoch nicht auf dem Wege einer Phthalimidomethylierung des Indols durch die Dialkylaminomethyl-phthalimide, sondern durch Skatylieung des Phthalimids mit Hilfe des 3-Dialkylaminomethyl-indols, welches seine Entstehung einer primär erfolgten Transaminomethylierungsreaktion verdankt⁴⁾.

¹⁾ VII. Mitteil. der Reihe: Über *N*-Mannich-Basen; vgl. VI. Mitteil.: H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 50 [1957], vorstehend.

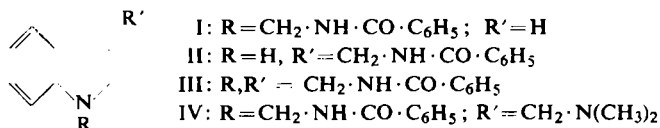
²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 134979 [1902]; C. **1902** II, 1084.

³⁾ R. O. ATKINSON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1329.

⁴⁾ H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **87**, 1690 [1954].

Dimethyl- und Diäthylaminomethyl-benzamid lassen sich durch Kochen mit Indol in Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen gepulverten Natriumhydroxyds unter Freisetzen von Dimethylamin bzw. Diäthylamin zu einem Benzoylaminomethyl-indol (I) kondensieren.

Als Angriffspunkte für eine Benzoylaminomethylierung des unsubstituierten Indols kommen seine 1- und 3-Stellung in Betracht, obwohl von vornherein der 1-Stellung die größere Chance zugebilligt werden muß; denn die Kondensationen der Dialkylaminomethyl-carbonamide gehen unter basischer Katalyse mit größter Wahrscheinlichkeit in der Weise vor sich, daß unter Ausbildung eines ungesättigten Systems Dialkylamin abgespalten wird⁵⁾, welches den Kondensationspartner nach Art einer Michael-Addition addiert. Michael-Additionen setzen aber am Orte der größten H-Acidität ein, und als solcher ist im Indol-Molekül die 1-Stellung anzusprechen. Aus den nachstehend aufgeführten Befunden ergibt sich eindeutig, daß das Kondensationsprodukt tatsächlich das 1-Benzoylaminomethyl-indol (I) darstellt:



1. Das auf zwei verschiedenen Wegen dargestellte 3-Benzoylaminomethyl-indol (II) erwies sich als *nicht* identisch mit dem Kondensationsprodukt I. II wurde einerseits durch Benzoylierung des nach N. PUTCHIN⁶⁾ durch Reduktion des β -Indolaloxims erhaltenen Skatylamins und andererseits durch Kondensation von 3-Diäthylaminomethyl-indol mit Benzamid in Xylol in Gegenwart von Natriumhydroxyd gewonnen.

2. *N*-Methyl-indol bleibt beim Versuch einer Kondensation mit *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid unverändert.

3. Skatol, in welchem die 3-Stellung besetzt, dagegen die 1-Stellung frei ist, läßt sich sogar mit noch besserer Ausbeute als Indol selbst umsetzen zu einem Produkt, das nur als 1-Benzoylaminomethyl-3-methyl-indol gedeutet werden kann.

4. In entsprechender Weise läßt sich II mit *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid zum Bis-benzoylaminomethyl-indol (III) kondensieren, während I sich nicht weiter benzoylaminomethylieren läßt.

5. I kann in Analogie zum *N*-Methyl-indol durch Kondensation mit Formaldehyd und Dimethylamin in Benzoylaminomethyl-gramin (IV)^{*} übergeführt werden, was beweist, daß die 3-Stellung in I frei sein muß. Die Base IV ließ sich in ihr Jodmethylat überführen.

6. Für die 1-Stellung der Benzoylaminomethyl-Gruppe im Benzoylaminomethyl-gramin (IV) spricht die Tatsache, daß sich dieses in Übereinstimmung mit *N*-Methyl-gramin und im Gegensatz zu Gramin selbst nicht mit H-aciden Verbindungen kondensieren läßt.

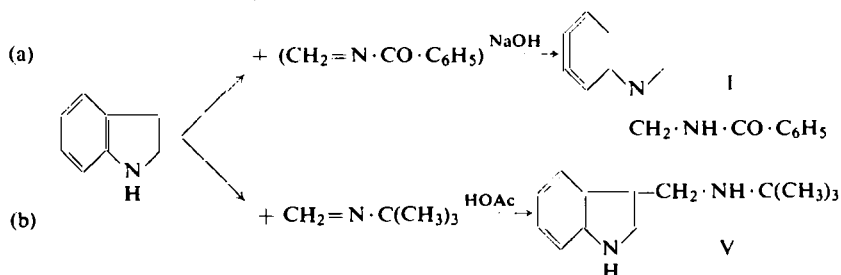
⁵⁾ Siehe die l. c.¹⁾, S. 50 angeführte Reaktionsfolge.

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1987 [1926].

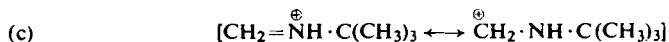
7. Als weiterer Beweis dafür, daß die Kondensation nicht in 2-Stellung ansetzt (was ohnehin unwahrscheinlich ist), kann die Tatsache angesehen werden, daß 1,3-Diacetyl-indol nicht mit den Dialkylaminomethyl-carbonamiden reagiert.

Die Benzoylaminomethylierung des Indols und seiner Derivate erfolgt also am Indol-Stickstoffatom, diese Kondensation ist demnach den in der VI. Mitteil. beschriebenen Aminaustauschreaktionen der Dialkylaminomethyl-carbonamide an die Seite zu stellen.

Wie eingangs erwähnt, kann aus der Kondensationsfähigkeit der Dialkylaminomethyl-benzamide und dem Unvermögen der entsprechenden Phthalimide zu Kondensationen geschlossen werden, daß die Dialkylaminomethyl-Derivate der primären Carbonamide ihre Kondensationen nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus vollziehen, d.h. daß die Bildung der 1-Benzoylaminomethyl-indole in der letzten Stufe durch eine Addition des Indols an die reaktive Doppelbindung des für den Übergangszustand zu postulierenden Methylenamids⁵⁾ zustande kommt (a). In diesem Zusammenhang ist eine Mitteilung von H.R. SNYDER und D.S. MATTESON⁷⁾ von Interesse, nach welcher Indol und Methylen-tert.-butylamin unter Bildung von 3-tert.-Butylaminomethyl-indol reagieren (b).



Im Falle (a) erfolgt also Addition des Indols an die C=N-Doppelbindung mit der 1-Stellung, im Fall (b) mit der 3-Stellung. Der unterschiedliche Verlauf erklärt sich auf folgende Weise: Die Reaktion (a) stellt eine unter basischer Katalyse verlaufende „Michael-Addition“ dar, in welcher das Indol aus den schon erwähnten Gründen mit der 1-Stellung reagiert. Die Reaktion (b) erfolgt aber in essigsaurer Lösung, in welcher sich im Initialschritt ein Proton an das Methylenamin unter Bildung des Carbenium-Ions addieren wird (c), welches in elektrophiler Substitutionreaktion



das elektronenreichste Zentrum des Indols, nämlich die 3-Stellung angreift: Es handelt sich in diesem Falle um nichts anderes als eine Mannich-Reaktion⁸⁾. Auch die Tatsache, daß Indol und Acrylnitril in Gegenwart von Alkali zu 1-β-Cyanäthyl-indol⁹⁾, in Gegenwart von Eisessig und Kupferborat dagegen zu 3-β-Cyanäthyl-indol¹⁰⁾ zusammentreten, steht mit dieser Deutung prinzipiell im Einklang. Aus diesen Überlegungen heraus wurden Versuche unternommen, Dimethylaminomethyl-benzamid mit Indol in Ge-

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc., im Druck.

⁸⁾ H. HELLMANN und G. OPITZ, Angew. Chem. **68**, 265 [1956].

⁹⁾ A.P. TERENT'EV, A.N. KOST und V.A. SMIT, Z. obsch. Chim. **25**, 1959 [1955].

¹⁰⁾ W. REPPE und H. UFER, Dtsch. Reichs-Pat. 698 273; C. **1941** I, 827.

genwart von Säure zu 3-Benzoylaminomethyl-indol (II) umzusetzen. Sie mißlangen jedoch ebenso wie entsprechende Kondensationsversuche mit Methylol-benzamid in Eisessig nach TSCHERNIAC²⁾. Für die Bildung des Benzoylaminomethyl-carbenium-Ions ist offensichtlich eine so starke Säure erforderlich, wie sie das Indol nicht mehr trägt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Benzoylaminomethyl-indol (I): 17.8 g (0.1 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid, 23.4 g (0.2 Mol) *Indol* und 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 500ccm absol. Toluol unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes 7 Stdn. gekocht. In vorgelegter 2*n* HCl wurden danach 0.082 Mol *Dimethylamin* (82% d. Th.) durch Titration bestimmt. Das Reaktionsprodukt war nach dem Erkalten zum größten Teil auskristallisiert, durch Einengen der Toluol-Lösung auf 100ccm und Zugabe von 200ccm Petroläther wurden noch 0.5 g dazugewonnen.

Das Rohprodukt wurde aus Xylol umkristallisiert, wobei von zunächst abgeschiedenem Methylen-bisbenzamid noch warm abgesaugt wurde. Durch dreimaliges Auswaschen mit je 150ccm 20-proz. Essigsäure wurde restliches Methylen-bisbenzamid entfernt und nochmals aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 14.2 g (57% d. Th.); Schmp. 130–131°.

$C_{16}H_{14}ON_2$ (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.62 H 5.73 N 10.99

3-Benzoylaminomethyl-indol (II): 10 g (0.05 Mol) 3-Diäthylaminomethyl-indol, 12 g (0.1 Mol) *Benzamid* und 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 200ccm Xylol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die Aminentwicklung war nach 3 Stdn. praktisch beendet. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, zur Entfernung von überschüss. Benzamid 3 mal in Alkohol gelöst, durch Zusatz der anderthalbfachen Menge Wasser wieder ausgefällt und dann aus Xylol umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (23% d. Th.); Schmp. 157°.

$C_{16}H_{14}ON_2$ (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.74 H 5.77 N 11.17

1,3-Bis-benzoylaminomethyl-indol (III): 2.0 g (0.008 Mol) II, 1.43 g (0.008 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid und 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 80ccm Toluol unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes zum Sieden erhitzt. Nach 7½ Stdn. waren 0.007 Mol (87% d. Th.) *Dimethylamin* übergegangen. III fiel zum Teil schon in der Hitze aus; nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (70% d. Th.); Schmp. 190°.

$C_{24}H_{21}O_2N_3$ (383.4) Ber. C 75.17 H 5.52 N 10.96 Gef. C 74.99 H 5.48 N 10.96

1-Benzoylaminomethyl-3-methyl-indol: 3.56 g (0.02 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid und 2.0 g (0.03 Mol) *Skatol* wurden in 100ccm Toluol mit 0.01 g gepulvertem Natriumhydroxyd 7 Stdn. unter Stickstoff gekocht, wonach die Aminentwicklung (87%) praktisch beendet war. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, aus Xylol umkristallisiert, wobei von zuerst abgeschiedenem Methylen-bisbenzamid noch warm abfiltriert wurde. Restliches Methylen-bisbenzamid wurde durch dreimaliges Auswaschen mit je 100ccm 20-proz. Essigsäure entfernt und das *1-Benzoylaminomethyl-skatol* danach nochmals aus Xylol umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (74% d. Th., bezogen auf *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid); Schmp. 170°.

$C_{17}H_{16}ON_2$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.00 H 6.21 N 10.76

1-Benzoylaminomethyl-gramin (IV): Die Lösung von 5.0 g (0.02 Mol) I in 80ccm Methanol wurde mit 3ccm (ca. 0.05 Mol) Eisessig, 1.6 g (0.02 Mol) 57-proz. *Dimethylamin*-Lösung und 1.5 g (0.02 Mol) 40-proz. *Formaldehyd*-Lösung 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde mit 100ccm Wasser versetzt und der größte Teil des Methanols bei Unter-

druck abdestilliert. Die abgeschiedenen festen Produkte wurden abgesaugt und mit verd. Salzsäure nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit überschüss. 30-proz. Natronlauge versetzt und das dabei ausgefallene harzig-ölige Produkt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde 5 mal mit je 50ccm 2*n* HCl durchgeschüttelt und die salzsaure Lösung wieder mit überschüss. konz. Natronlauge versetzt. Das ausgefallene IV wurde abgetrennt, getrocknet, in Benzol gelöst und durch Anspritzen mit Petroläther wieder ausgefällt. Dabei fiel zuerst ein zähes Öl, mit dem diese Behandlung wiederholt wurde, wobei das reine IV nach eintägigem Stehenlassen aus der Mutterlauge kristallisierte. Es wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (63 % d. Th.); Schmp. 107°.

$C_{19}H_{21}ON_3$ (307.4) Ber. C 74.24 H 6.89 N 13.67 Gef. C 74.28 H 7.05 N 13.46

Jodmethylat: 3.1 g (0.01 Mol) IV wurden in 50ccm absol. Äthanol gelöst, mit 1.45 g (0.01 Mol) *Methyljodid* versetzt, über Nacht stengelassen und danach das ausgefallene *Jodmethylat* abfiltriert. Ausb. 4.3 g (96 % d. Th.); Schmp. 190–192° (Zers.).

$C_{20}H_{24}ON_3J$ (449.3) Ber. C 53.46 H 5.38 N 9.35 J 28.25
Gef. C 53.44 H 5.50 N 9.26 J 27.97

HANS-G. BOIT und HORST EHMKE

XIV. Mitteil. über Amaryllidaceen-Alkaloide¹⁾

ÜBER CHLIDANTHIN, NARCISSAMIN UND NERININ

Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 8. Oktober 1956)

Für Chlidanthin, Narcissamin und Nerinin werden die Strukturformeln III, IV und VI abgeleitet.

Chlidanthin ist kürzlich aus Zwiebeln von *Chlidanthus fragrans* isoliert und als tertiäre Phenolbase der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}O_3N$ mit einer Methoxy- und einer *N*-Methyl-Gruppe beschrieben worden²⁾. Orientierende Versuche haben darüber hinaus die Anwesenheit einer C,C-Doppelbindung und einer Ätherbrücke wahrscheinlich gemacht, so daß in dem Alkaloid das gleiche Grundgerüst wie in dem isomeren Galanthamin (II)³⁾ vermutet werden konnte. Die Hydrolyse von Chlidanthin mit Bromwasserstoffsäure führte in der Tat zum Hydrobromid einer bei 203° schmelzenden Base, die sich als identisch mit dem auf dem gleichen Wege aus Galanthamin gewonnenen Apogalanthamin⁴⁾ erwies. Da für Apogalanthamin die Konstitution I durch Abbau sichergestellt ist³⁾, kann dem Chlidanthin die vorläufige Strukturformel III zugeschrieben werden.

Als weiteres Alkaloid, das mit dem Galanthamin in naher struktureller Beziehung steht, haben wir das in Gartensorten von *Narcissus pseudonarcissus* entdeckte Narcissamin⁵⁾ erkannt. Die bereits beschriebenen *N*-Methyl-methosalze (Jodid und Per-

¹⁾ XIII. Mitteil.: H.-G. BOIT und W. DÖPKE, Chem. Ber. **89**, 2462 [1956].

²⁾ H.-G. BOIT, Chem. Ber. **89**, 1129 [1956].

³⁾ S. KOBAYASHI, T. SHINGU und S. UYEO, Chem. and Ind. **1956**, 177.

⁴⁾ N. F. PROSKURNINA und A. P. JAKOWLEWA, J. allg. Chem. (russ.) **25**, 1035 [1955] (C. **1956**, 1025).

⁵⁾ H.-G. BOIT und H. EHMKE, Chem. Ber. **89**, 163 [1956].