

JAN THESING und PAUL BINGER

Beiträge zur Chemie des Indols, X¹⁾

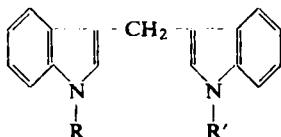
MANNICH-BASEN AUS 3-SUBSTITUIERTEN INDOLEN

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 18. März 1957)

Die Umsetzung von Gramin, β -Indolaldehyd, β -Benzyl-indol und β, β' -Diindolyl-methan mit Formaldehyd und Dimethylamin führt zu den entsprechenden *N*-Dimethylaminomethyl-Derivaten. 1,3-Dimethyl-indol, das weder in β -Stellung noch am Indolstickstoff mit Formaldehyd und Dimethylamin reagieren kann, liefert mit diesen Reagenzien ein α -Dimethylaminomethyl-Derivat.

Mannich-Reaktionen mit Indol und seinen in β -Stellung *unsubstituierten* Derivaten sind seit der Auffindung einer einfachen Synthese des Gramins aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin²⁾ an vielen Beispielen untersucht worden³⁾. In allen Fällen hat man hierbei eine Aminomethylierung des Indolkerns in der gegenüber elektrophilen⁴⁾ Agenzien besonders reaktionsfähigen β -Stellung beobachtet. Wir haben nun das Verhalten von β -substituierten Indolen bei der Mannich-Kondensation geprüft und festgestellt, daß die Reaktion auch in der 1-^{4a)} oder 2-Stellung dieses Heterocyclus angreifen kann.

Wenn man z. B. 3,3'-Diindolyl-methan (I)⁵⁾ 10 Min. lang mit den äquimolekularen Mengen Formaldehyd und Dimethylamin in alkoholischer Lösung erwärmt, so kristallisiert beim Abkühlen in ausgezeichneter Ausbeute eine Base $C_{20}H_{21}N_3$ vom Schmp. 112° aus, deren Konstitution sich im Sinne Formel II wie folgt beweisen läßt:



I: R = R' = H

II: R = H; R' = $CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ III: R = R' = $CH_2 \cdot N(CH_3)_2$

Die Base besitzt nach dem Ergebnis der Zerewitinoff-Bestimmung nur 1 aktives H-Atom; die Aminomethylierung kann also nur in der 1- oder 3-Stellung eines der beiden Indolkerne von I angegriffen haben. Wenn die Aminomethylierung in der 3-Stellung erfolgt wäre, so müßte hierbei ein Indolenin entstanden sein, was durch das

1) IX. Mitteil.: J. THESING, H. RAMLOCH und C. H. WILLERSINN, Chem. Ber. 89, 2896 [1956].

2) H. KÜHN und O. STEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 567 [1937].

3) Lit. vgl. die IV. Mitteil. dieser Reihe: Chem. Ber. 87, 901 [1954].

4) Als wirksames Agens bei der Mannich-Reaktion wird heute allgemein das zuerst von S. V. LIEBERMANN und E. C. WAGNER, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949], formulierte mesomere Ion $CH_2 - NR_2 \leftrightarrow CH_2 = NR_2$ angesehen; vgl. auch die Literaturübersicht von H. HELLMANN und G. OPITZ, Angew. Chem. 68, 265 [1956].

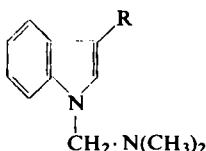
4a) *Anm. b. d. Korr.:* Inzwischen erhielten wir Kenntnis einer Veröffentlichung von S. SWAMINATHAN und R. RANGANATHAN, J. org. Chemistry 22, 70 [1957], die aus Skatol, Formaldehyd und Dimethylamin 1-Dimethylaminomethyl-skatol erhielten.

5) H. v. DOBENECK und G. MARESCH, Angew. Chem. 63, 496 [1951]; J. THESING, Chem. Ber. 87, 901 [1954].

UV-Spektrum der Base vom Schmp. 112°⁶⁾, das den charakteristischen Verlauf eines Indol-Spektrums⁷⁾ ($\lambda_{\text{max}} = 284 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.1$) hat, ausgeschlossen wird. Demnach ist die Aminomethylierung am Stickstoff erfolgt; unserer Base vom Schmp. 112° kommt also die Struktur II zu, ein Befund, der nicht weiter überraschend ist, wenn man berücksichtigt, daß bei der Umsetzung von Carbazol mit Formaldehyd und sekundären Aminen ebenfalls „N-Mannich-Basen“^{8b)} entstehen^{8,9)}.

Man kann nun in II noch eine weitere Dimethylaminomethyl-Gruppe einführen, wenn man diese Base nochmals mit Formaldehyd und Dimethylamin in alkoholischer Lösung 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Auch diesmal greift die Aminomethylierung wieder am Indolstickstoff an: Die erhaltene Base besitzt, wie das IR-Spektrum (keine Bande bei 3 μ) und das Ergebnis der Zerewitinoff-Bestimmung (kein akt. H) zeigen, keine NH-Gruppierung mehr. Diese Base hat also die Konstitution III.

Analoge Aminomethylierungsprodukte erhielten wir auch aus Gramin, β -Indolaldehyd oder β -Benzyl-indol bei der Umsetzung mit Formaldehyd und Dimethylamin. Die aus Gramin erhältliche Base IV reagierte mit 2 Mol. Methyljodid zu einem Bisjodmethylat, die beiden anderen Basen V und VI lieferten mit diesem Methylierungsmittel bei Zimmertemp. erwartungsgemäß nur Monojodmethylate. Aus den IR-Spektren dieser 3 Jodmethylate ergab sich die Abwesenheit von NH-Gruppen in diesen Substanzen (keine Bande bei 3 μ) und damit die Strukturen IV, V bzw. VI für die entspr. Basen.



IV: R = $\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$

V: R = CHO

VI: R = $\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$

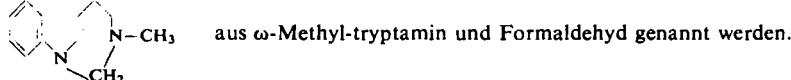
Weiterhin konnten wir auch eine Aminomethylierung des Indolkerns in der α -Stellung erreichen¹⁰⁾: So entsteht beim Erhitzen von 1,3-Dimethyl-indol mit Form-

6) Für die Aufnahme des UV-Spektrums danken wir Herrn Dipl.-Chem. S. KLÜSSENDORF.

7) P. GRAMMATICAKIS, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 210, 569 [1940]; B. G. EDWARDS, Arch. Biochemistry 21, 103 [1949].

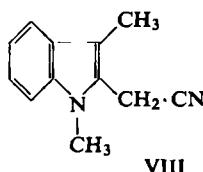
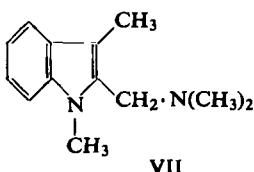
8) a) J. R. FELDMANN und E. C. WAGNER, J. org. Chemistry 7, 31 [1942]. b) H. HELLMANN und I. LÖSCHMANN, Chem. Ber. 87, 1684 [1954].

9) In diesem Zusammenhang muß auch die von N. K. YURASHEVSKI, Zhur. Obshchei Khim. 24, 729 [1954] (zit. nach C. A. 49, 6271c [1955]), beobachtete Bildung von



10) Eine Variante der Aminomethylierung des Indolkerns in der α -Stellung stellt die Umsetzung von Tryptamin und verwandten Substanzen mit Carbonyl-Verbindungen zu Tetrahydro-norharman und seinen Derivaten dar. Im Gegensatz zu der von uns beschriebenen Kondensation zu VII gelingen diese intramolekular unter Ausbildung eines neuen 6-Rings verlaufenden und wahrscheinlich deshalb besonders leicht erfolgenden Umsetzungen schon bei Zimmertemp.; Lit. vgl. W. M. WHALEY und T. R. GOVINDACHARI, Org. Reactions, Bd. 6 (Wiley & Sons, New York 1951), S. 151 f.

aldehyd und Dimethylamin in Eisessig auf 90° eine Base $C_{13}H_{18}N_2$ vom Sdp. 0.005 102–103° in etwa 50-proz. Reinausbeute. Die Konstitution VII dieser Base geht daraus hervor, daß das aus ihr und Dimethylsulfat erhältliche quartäre Salz bei der Hydrierung mit Palladium in Methanol eine Hydrogenolyse zu 1.2.3-Trimethyl-indol und Trimethylamin erleidet.



Dagegen konnten wir weder unter den gleichen Bedingungen, unter denen wir VII erhalten hatten, noch unter energischeren Reaktionsbedingungen aus *N*-Methyl- β -indolaldehyd sowie aus 1.3-Bis-dimethylaminomethyl-indol (IV), Formaldehyd und Dimethylamin die entspr. α -Aminomethylierungs-Produkte erhalten. Im erstgenannten Fall dürfte das Ausbleiben der Mannich-Reaktion auf die Anwesenheit eines elektronenanziehenden Substituenten am Indolkern zurückzuführen sein, während IV wahrscheinlich aus sterischen Gründen nicht in α -Stellung reagiert.

Um zu prüfen, ob auch VII oder seine quartären Salze in der gleichen Weise wie das analoge Isogramin (= α -Dimethylaminomethyl-indol)¹¹⁾ bzw. dessen *N*-Methyl-Derivat^{11b)} zu Alkylierungs-Reaktionen befähigt sind, haben wir die Umsetzung von VII mit Natriumcyanid, also einem typischen nucleophilen Reaktionspartner, untersucht. Wir beobachteten hierbei die gleichen Regelmäßigkeiten, die von H. R. SNYDER und Mitarbb. auch bei der Umsetzung von 1-Methyl-gramin¹²⁾ sowie Isogramin^{11b)} mit z. B. Piperidin festgestellt wurden: Während VII, das im alkalischen Medium offenbar nicht nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus¹³⁾ alkylieren kann, sich unter den angewandten Bedingungen (5stdg. Erhitzen auf etwa 140°) nicht mit dem nucleophilen Partner umsetzte, reagierte das aus VII und Dimethylsulfat erhältliche quartäre Salz, dessen an der Seitenkette haftender Stickstoff durch die Ammoniumsalz-Bildung zusätzlich gelockert ist, unter diesen Bedingungen zum erwarteten Acetonitril VIII.

Die beobachteten Aminomethylierungen von Indolen in 1- oder 2-Stellung gelingen erst beim meist mehrstündigen Erwärmen der Indole mit Formaldehyd und Dimethylamin, während die Mannich-Kondensation in der 3-Stellung des Indolkerns im allgemeinen schon bei 0° oder Zimmertemp. glatt erfolgt. Man braucht also bei der Darstellung von 3-Aminomethyl-indolen mit Hilfe der Mannich-Reaktion kaum zu befürchten, daß die beschriebenen Kondensationen als Nebenreaktion auftreten, wenn man bei Zimmertemp. arbeitet.

¹¹⁾ a) E. C. KORNFELD, J. org. Chemistry 16, 806 [1951]; b) H. R. SNYDER und P. L. COOK, J. Amer. chem. Soc. 78, 969 [1956].

¹²⁾ H. R. SNYDER und E. L. ELIEL, J. Amer. chem. Soc. 70, 4233 [1948]; 71, 663 [1949].

¹³⁾ C. MANNICH, W. KOCH und F. BORKOWSKY, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 355 [1937]; vgl. auch H. HELLMANN, Angew. Chem. 65, 473 [1953].

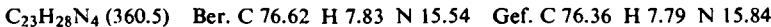
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁴⁾

I-Dimethylaminomethyl-3-skatyl-indol (II): Die Lösung von 4.93 g (0.02 Mol) *I*¹⁵⁾ in 40 ccm 96-proz. Äthanol wurde mit den äquimolaren Mengen 3-proz. wäßriger *Formalin*-Lösung und 33-proz. wäßriger *Dimethylamin*-Lösung versetzt und 10 Min. auf 70–75° erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich 3.2 g farbloser Prismen vom Schmp. 110–111.5° ab; durch Einengen der Mutterlauge konnten weitere 2.18 g der gleichen Substanz gewonnen werden. Aus Äthanol erhielt man über 80% d. Th. *II* vom Schmp. 112°.



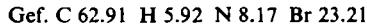
Bestimmungen des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol: Gef. 0.97 (bei 20°), 1.03 (bei 90°) akt. H.

Bis-/I-dimethylaminomethyl-indolyl-(3)-methan (III): 5 mMol *II* wurden mit der 15 mMol entspr. Menge *Formalin*- und *Dimethylamin*-Lösung in 10 ccm Äthanol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein bräunliches Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab durchkristallisierte und dann bei 56–59° schmolz. Aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 71.5–72°.

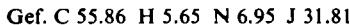


Die Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol ergab weniger als 0.1 (bei 23°) bzw. 0.12 (bei 90°) akt. H.

I-Dimethylaminomethyl-3-benzyl-indol (VI) wurde durch 3 stdg.¹⁵⁾ Kochen einer Lösung von 5 mMol *3-Benzyl-indol*¹⁶⁾ sowie je 5 mMol wäßriger *Formalin*- und *Dimethylamin*-Lösung in 4 ccm Äthanol und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels als bräunliches Öl erhalten, das beim Aufbewahren oder Anreiben mit Lösungsmitteln nicht kristallisierte. Dieses Öl lieferte mit HBr in absol. Äther ein kristallisiertes *Hydrobromid* vom Rohschmp. 151–153° in fast 80% Ausbeute. Aus Äthanol glänzende Blättchen vom Schmp. 157°.



Das *Jodmethyлат* von *VI* erhielt man aus der rohen Base und Methyljodid in Äthanol in fast quantitativer Ausbeute. Das farblose Salz zersetzt sich ab 185° und schmilzt zwischen 225–235°; Umkrist. aus Methanol oder Äthanol veränderte den Schmelzpunkt nicht mehr.



Das aus ätherischer Lösung gewonnene und aus Alkohol umkristallisierte *Pikrat* von *VI* fällt in gelben Prismen vom Schmp. 96.5–97° an.

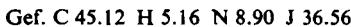
I-Dimethylaminomethyl-indol-aldehyd-(3) (V) wurde in analoger Weise wie *VI* mit dem dreifachen Überschuß an wäßriger *Formalin*- und *Dimethylamin*-Lösung erhalten. Man erhielt diesmal in 12 ccm Äthanol 4 Stdn. zum Sieden und erhielt wieder ein braunes, nicht kristallisierendes Öl, das in alkoholischer Lösung mit Methyljodid in 91-proz. Ausbeute ein

¹⁴⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-Spektrophotometer SP 500 in Methanol gemessen.

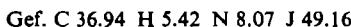
¹⁵⁾ Bei 15 Min. Reaktionsdauer und 60–65° Reaktionstemp. erhielten wir neben 51% *VI* noch 45% unverändertes *3-Benzyl-indol*.

¹⁶⁾ Dargestellt nach R. H. CORNFORTH und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1942, 680.

Jodmethylat vom Schmp. 178–181° lieferte. Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 194°. Zur Analyse trocknete man die hygroskopische Substanz i. Hochvak. bei Zimmertemp.



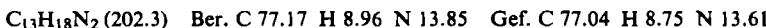
1,3-Bis-dimethylaminomethyl-indol (IV): Diese Base wurde wieder wie VI gewonnen, man verwandte jedoch nur die 2molare Menge *Formaldehyd* und *Dimethylamin*, bez. auf eingesetztes *Gramin*²⁾, 8 ccm Äthanol und erhitzte 3 Stdn. zum Sieden. Hierbei fiel IV als bräunliches, nicht kristallisierendes Öl an, das mit überschüssigem Methyljodid in praktisch quantitativer Ausbeute ein *Bisjodmethylat* lieferte. Aus Methanol farblose Kristalle, die sich ab 200° zersetzen. Zur Analyse wurde die hygroskopische Substanz i. Hochvak. bei 60° getrocknet.



Das *Dipikrat* von IV fällt aus einer alkohol. Lösung der rohen Base praktisch quantitativ mit dem Schmp. 158–159°; aus Eisessig gelbe Kristalle vom Schmp. 159°.



1,3-Dimethyl-2-dimethylaminomethyl-indol (VII): 6.0 g (0.04 Mol) *1,3-Dimethyl-indol*¹⁷⁾ wurden zu einer Lösung der jeweils 3molaren Menge 30-proz. *Formalin*- und 33-proz. *Dimethylamin*-Lösung in 30 ccm Eisessig gegeben und 2 Stdn. auf 90° erhitzt, wobei sich die Lösung dunkel färbte. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit Wasser und ätherte geringe Mengen Neutralkörper aus. Die wäßrige Phase lieferte beim Alkalischmachen ein rotbraunes Öl, das ausgeäthert wurde. Als Ätherrückstand erhielt man 8.15 g (98.5% d. Th.) einer rotbraunen, ölichen Base, die durch Destillation i. Hochvak. gereinigt wurde. Wir erhielten 45–50% d. Th. eines noch schwach gelblichen Öls vom Sdp._{0.005} 102–103°. Ein großer Teil der Rohbase (etwa 40% d. Th.) verharzte bei der Destillation.



Das *Pikrat* von VII fällt aus wäßrig-essigsaurer Lösung in über 90% Ausbeute in einheitlichen gelben Nadeln vom Schmp. 163°. Eine Umkristallisation aus Wasser veränderte den Schmelzpunkt nicht mehr.



Das *Anlagerungsprodukt* von *Dimethylsulfat* an VII fällt aus einer ätherischen Lösung der Base bei Zugabe des Methylierungsmittels in praktisch quantitativer Ausbeute. Aus absol. Alkohol/Tetrahydrofuran farblose Kristalle vom Schmp. 158°.



1,2,3-Trimethyl-indol: 0.49 g des *Anlagerungsproduktes von Dimethylsulfat an VII* wurden in Methanol mit 0.2 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle hydriert, was bei Atmosphärendruck und Zimmertemp. etwa 10 Stdn. dauerte. Man erhielt nach dem Abfiltrieren des Katalysators, Abdampfen des Methanols, Versetzen mit Wasser und Ausäthern in praktisch quantitativer Ausbeute ein leicht bewegliches Öl als Ätherrückstand, das in alkohol. Lösung mit Pikrinsäure in 90-proz. Ausb. ein purpurrotes Pikrat vom Schmp. 150° lieferte. Dieses gab mit dem authentischen Pikrat des *1,2,3-Trimethyl-indols*¹⁸⁾ vom gleichen Schmp. keine Depression.

Die Hydrierung des quartären Salzes mit Raney-Nickel lieferte das gleiche Ergebnis. Sie erfolgte jedoch etwa fünfmal langsamer.

¹⁷⁾ Dargestellt nach J. MEISENHEIMER, L. ANGERMANN, O. FINN und E. VIEWEG, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1753 [1924].

¹⁸⁾ J. DEGEN, Liebigs Ann. Chem. 236, 162 [1886].

{ 1,3-Dimethyl-indolyl-(2)-acetonitril (VIII): Die Lösung von 0.98 g (3 mMol) des Dimethylsulfat-Anlagerungsproduktes an VII in 25 ccm Glykol-monoäthyläther wurde mit 0.44 g (9 mMol) Natriumcyanid versetzt, 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man in Wasser auf und filtrierte das braunrote, teilweise kristallin ausfallende Reaktionsprodukt (0.55 g vom Schmp. 78–81°) ab. Durch Umlösung aus Cyclohexan unter Zugabe von A-Kohle erhielt man farblose Stäbchen vom Schmp. 108°.

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.24 H 6.56 N 15.21 Gef. C 78.20 H 6.54 N 15.03

Eine kleine Menge VIII wurde durch 12 stdg. Erhitzen mit 20-proz. Natronlauge verseift und die hierbei erhältliche Carbonsäure vom Schmp. 101° (Zers.) über ihren Schmelzpunkt erhitzt, wobei 1,2,3-Trimethyl-indol entstand, das wie oben als Pikrat identifiziert wurde.

MARGARETE AVRAM, COSTIN D. NENITZESCU und MARIA MAXIM

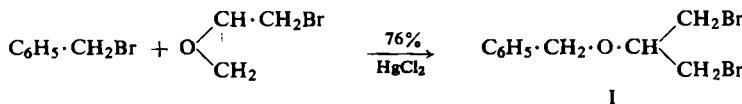
Untersuchungen in der Cyclobutanreihe, I

1,3-DISUBSTITUIERTE CYCLOBUTANDERIVATE

Aus dem Organisch-Chemischen Forschungslaboratorium der Akademie der R.V.R., Bukarest
(Eingegangen am 23. März 1957)

Die Synthese des 1,3-Diamino-cyclobutans sowie einiger Zwischenprodukte und Derivate werden beschrieben.

In 1,3-Stellung disubstituierte Derivate des Cyclobutans sind bis heute wenig untersucht worden. Durch Anwendung der Perkinschen Synthese auf Äther oder Formal-Derivate der α -Dihalohydride gelang es L. BLANCHARD¹⁾, in 3-Stellung mit RO- bzw. mit $CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot O$ -Gruppen substituierte Cyclobutan-carbonsäuren zu erhalten. Bei diesen ist aber die hydrolytische Freilegung der Hydroxylgruppe schwierig, weshalb sie sich zur weiteren Verarbeitung schlecht eignen. Aus diesem Grunde stellen wir den Benzyläther des α -Dibromhydrins (und auch des α -Chlor-bromhydrins) dar, weil bei den daraus zu gewinnenden Cyclobutanderivaten die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe möglich erschien, eine Annahme, die sich in der Tat als richtig erwies. Die Benzyläther der α -Dihalohydride wurden durch direkte Vereinigung von Benzylbromid mit Epibromhydrin bzw. Epichlorhydrin erhalten:



Die Perkinsche Ringsynthese wurde bei höherer Temperatur, unter Druck, ausgeführt, wobei die Reaktionszeit erheblich abgekürzt werden konnte. Die weiteren Stufen der Synthese, welche die Darstellung des 1,3-Diamino-cyclobutans zum Ziel hatte, sind aus folgender Formelreihe zu ersehen²⁾:

¹⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 49, 279 [1931]. ²⁾ Vgl. auch *Zusatz b. d. Korr.*, S. 1431.