

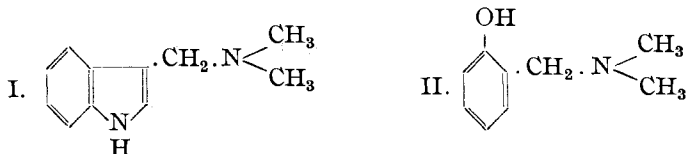
3. Stroh-Alkali-Lignin: Gef. 39.36 und 39.86% Hg.
4. Lignin aus der Holzhydrolyse nach Scholler in Tornesch: Gef. 43.37 und 43.02% Hg.
5. Fructose-, „Lignin“ (erhalten durch Behandlung von Fructose mit 72-proz. Schwefelsäure, Mercurierungsdauer 30 Stdn.): Gef. 26.34 und 28.33% Hg.
6. Xylose-, „Lignin“ (Mercurierungsdauer 30 Stdn.): Gef. 22.38 und 23.78% Hg.
7. Bei Abbaueversuchen mit 5-proz. Salzsäure (1 Stde. auf dem Wasserbade) hinterblieben die folgenden Mengen Quecksilber:

Fichtenholz-Lignin 3.94%, Tornesch-Lignin 6.95%,
Fructose-, „Lignin“ 5.73%.

107. Heinrich Kühn und Otto Stein: Über Kondensationen von Indolen mit Aldehyden und sekundären Aminen, I. Mitteil.: Eine neue Gramin-Synthese.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 17. Februar 1937.)

Die kürzlich von Theodor Wieland und Chi Yi Hsing beschriebene Synthese des Gramins (I)¹⁾ veranlaßte uns, ein allgemein anwendbares



Verfahren zu suchen, das erlaubte, auf einfachem Wege zu tertiären Aminen der Indol-Reihe zu kommen. Die Möglichkeit dazu sahen wir einerseits in der verhältnismäßig großen Reaktionsfähigkeit des β -ständigen Indolwasserstoffs, andererseits in der seit langem bekannten Reaktion zwischen Phenolen, Aldehyden und sekundären Aminen²⁾. Als Beispiel dafür sei hier Oxybenzyl-dimethyl-amin (II) genannt.

Bestärkt hat uns hierbei insbesondere die Vermutung, daß die phytochemische Bildung des Gramins unmittelbar aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin vor sich gehe. Diese Annahme hat sich auch als begründet erwiesen: Als wir nämlich zunächst äquimolekulare Mengen von Indol, Formaldehyd und Dimethylamin in Eisessig bei gewöhnlicher Temperatur zusammenbrachten, erhielten wir Gramin in quantitativer Ausbeute.

Läßt man hingegen die freien Basen und Formaldehyd in wäßriger Lösung aufeinander einwirken, so scheidet sich sofort unter Erwärmen ein honiggelbes, klares Öl ab. Es enthielt nur etwa 40% Gramin neben unverändertem Indol und einem öligen Reaktionsprodukt, über dessen Natur wir noch keine näheren Angaben machen können.

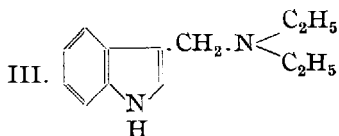
¹⁾ A. 526, 188 [1936]. Gramin wurde von H. v. Euler u. Mitarbb. aus den Laubblättern von Chlorophyllmutanten verschiedener Gerstensippen isoliert. Ztschr. physiol. Chem. 217, 23 [1933]; über die Identität zwischen Gramin und Donaxin s. H. v. Euler u. Erdtman, A. 520, 1 [1933].

²⁾ Bayer & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 89979, 92309 [1895]; H. A. Bruson u. O. Stein, Amer. Pat. 2045517 [1936].

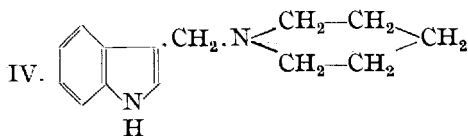
Das auf unserem Wege bereitete Gramin hat alle Eigenschaften des von Wieland und Hsing erhaltenen. Die Base schmilzt bei 134°, das Pikrat bei 141.5° ohne Zersetzung, das Perchlorat bei 150°. Das Jodmethylat war bei 350° noch fest. Die Ehrlich'sche Farbreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ist zwar schwach, aber deutlich wahrnehmbar und geht nach F. A. Steensma³⁾ beim Zugeben von Nitrit-Lösung in ein dunkles Rot über, um dann sofort zu verschwinden.

Mit dieser einfachen Reaktion, der Kondensation von Indolen mit Aldehyden und Aminen, ist somit eine neue wichtige Gruppe tertiärer Basen leicht zugänglich gemacht worden. Wie am Beispiel des Gramins gezeigt werden konnte, liegen die Vorzüge dieses Verfahrens einmal in seiner Einfachheit, andererseits in der allgemeinen Anwendbarkeit.

Um seinen Geltungsbereich zu prüfen, haben wir es zunächst auf ein anderes aliphatisches Amin, das Diäthylamin, und auf ein cyclisches Amin, das Piperidin, übertragen. In beiden Fällen entstehen die ent-



β -[Diäthylamino-methyl]-indol.



β -[N-Piperidyl-methyl]-indol.

sprechenden tertiären Basen in glatter Reaktion und guter Ausbeute. Beide Produkte geben die Ehrlich'sche Farbreaktion, was neben der dem Gramin völlig analogen Reaktion für die angegebene Struktur spricht.

Darüber hinaus haben wir die Übertragung des Verfahrens auf substituierte Indole (wie α -Methyl-indol), auf andere Aldehyde (z. B. Acetaldehyd) und weitere Amine (wie Diäthanolamin) bereits erfolgreich in Angriff genommen.

Beschreibung der Versuche.

β -[Dimethylamino-methyl]-indol (Gramin) (I).

1) In Eisessig: Die eisgekühlte Lösung von 4.25 g wäßriger Dimethylamin-Lösung (53-proz.) und 7 g Eisessig wird zusammen mit 3.8 g Formalin auf einmal zu 5.8 g Indol gegeben. Das Indol löst sich sofort unter starker Erwärmung. Die klare, hellgelbe Lösung bleibt einige Stdn. sich selbst überlassen, wird dann mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht, wobei der Kolbeninhalt zu einem dicken Krystallbrei erstarrt. Die Krystalle werden abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet. 8.6 g weiße Krystalle (ber. 8.65 g). Aus Aceton oder Hexan derbe, lebhaft glänzende, weiße Krystalle vom Schmp. 134°.

Pikrat: Gelbe Nadelchen vom Schmp. 141.5° (ohne Zers.).

Jodmethylat: Beim Versetzen einer alkohol. Lösung der Base mit Methyljodid scheidet sich das Jodmethylat nach kurzer Zeit in weißen Krystallen ab, die sich bei 175° braun färben und bis 350° noch nicht geschmolzen sind.

Perchlorat: Dargestellt nach Orechoff u. Mitarbb.⁴⁾; Schmp. 150°.

Farbreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd: Beim tropfenweisen Zugeben von konz. Salzsäure zu einer Lösung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Gramin in Alkohol tritt eine deutlich erkennbare, schwache Rotfärbung auf, die sich

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **47**, 25 [1906].

⁴⁾ B. **68**, 436 [1935].

beim Zugeben von einigen Tropfen einer 0.5-proz. wäßrigen Natriumnitrit-Lösung vertieft, um darauf wieder zu verschwinden.

2) In alkalischer Lösung: 4.5 g wäßrige Dimethylamin-Lösung (53-proz.) und 4 g Formalin werden unter Kühlung auf einmal zu 5.8 g Indol gegeben. Die Indolkrystalle verschwinden sofort, und es scheidet sich ein honiggelbes, klares Öl ab. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird Wasserdampf durch das Reaktionsgemisch geleitet, wobei nicht umgesetztes Indol und ein farbloses, noch nicht näher untersuchtes Öl von dem nicht wasserdampfflüchtigen Gramin abgetrennt werden.

Aus dem Rückstand scheidet sich beim Erkalten das Gramin in weißen Blättchen aus. Ausb. 3.5 g (40% d. Th.).

β -[Diäthylamino-methyl]-indol (III).

5.5 g Diäthylamin-chlorhydrat und 4.1 g Natriumacetat werden gemischt, in 20 ccm Wasser gelöst und zugleich mit 4 g Formalin zu 5.8 g Indol gegeben. Beim Stehenlassen scheidet sich in dem Maße, wie das Indol verschwindet, ein gelbes, klares Öl ab, das nach mehrtägigem Aufbewahren im Eisschrank zu einer harten Krystallmasse erstarrt. Ausb. 8.5 g (ber. 10.1 g). Zur Reinigung wird das Rohprodukt zunächst mit Aceton ausgekocht, wobei nicht umgesetztes Indol und Spuren eines öligen Nebenproduktes in Lösung gehen. Man erhält so 6.8 g einer weißen Krystallmasse, die schon fast den Schmp. der reinen Substanz hat. Aus Dioxan farblose Blättchen vom Schmp. 165°. Die Base ist schwer löslich in Aceton, Chloroform, Essigester und Benzol. Die Ehrlichsche Farbreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ist schwach, aber deutlich zu sehen; beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure intensiv brauner Ring an der Berührungsfläche.

15.4 mg Sbst.: 1.82 ccm N (19°, 753 mm).

Ber. N 13.85. Gef. N 13.65.

Pikrat: Gelbe Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 124°.

18.1 mg Sbst.: 2.60 ccm N (19°, 759 mm).

Ber. N 16.97. Gef. N 16.8.

β -[N-Piperidyl-methyl]-indol (IV).

5.9 g Indol, 4.3 g Piperidin (rein) und 4.0 g Formalin werden bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Unter Erwärmung scheidet sich sogleich ein gelbliches Öl ab. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, die Ätherschicht über KOH getrocknet und der Äther abgedampft. Das zurückbleibende hellgelbe Öl (10.0 g) erstarrt beim Aufbewahren im Eisschrank zu einer mit wenig Öl durchtränkten Krystallmasse. Die glasklaren Krystalle werden nach dem Abpressen auf Ton aus verd. Methanol umkrystallisiert. Lebhaft schillernde weiße Schuppen vom Schmp. 161°. Löslich in warmem Essigester, Benzol und Aceton; unlöslich in Hexan und Chloroform.

Ehrlichsche Farbreaktion: Deutliche Rötung; mit NaNO₂, Farbvertiefung; beim Unterschichten mit konz. Schwefelsäure intensiv braunroter Ring an der Berührungsfläche.

18.4 mg Sbst.: 2.07 ccm N (19°, 760 mm).

Ber. N 13.08. Gef. N 13.15.