

## 71. Henning von Dobeneck und Ingeborg Maas\*\*): Über das Indolo-(2.3-b)-carbazol und weitere Umsetzungsprodukte der Diindolyl-(3.3')-methane (II. Mitteil. zur Chemie des Indols\*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

(Eingegangen am 15. Dezember 1954)

Indol und Diindolyl-(3.3')-methane mit freien  $\alpha$ -Stellungen reagieren mit Aldehyden unter Bildung von 5.6.7.12-Tetrahydro-indolo-(2.3-b)-carbazolen, während  $\alpha$ -substituierte Diindolyl-(3.3')-methane unter gleichen Bedingungen eine Aufspaltung zu einkernigen Indoleninderivaten erfahren. Auch im Verhalten gegenüber Ketonen zeigt sich ein grundlegender Unterschied zwischen Diindolyl-(3.3')-methanen mit freien und solchen mit besetzten  $\alpha$ -Stellungen. Letztere bilden mit Ketonen asymmetrische Indolyl-indolenyl-äthan-Derivate.

Diindolyl-(3.3')-methan<sup>1)</sup> unterscheidet sich in seinen Reaktionen sowohl von den schon längst bekannten  $\alpha$ -substituierten Homologen als auch von anderen von uns noch zu beschreibenden an der Kohlenstoffbrücke substituierten Derivaten mit freier  $\alpha$ -Stellung.

Bei der Umsetzung von Diindolyl-(3.3')-methanen mit Aldehyden oder Ketonen waren in erster Linie drei Reaktionsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen und zwar: 1. Reaktion an den freien  $\alpha$ -Stellungen, 2. Reaktion der Kohlenstoffbrücke unter Aufspaltung des Moleküls und Bildung einkerniger Indoleninderivate und 3. Reaktion der Kohlenstoffbrücke unter Bewahrung des zwei Indolkerne enthaltenen Systems. Wir haben alle drei Möglichkeiten untersucht und die Bedingungen festgestellt, unter welchen sie realisiert werden können.

### 1.

Bei der Umsetzung von Diindolyl-(3.3')-methan in saurem Medium mit Formaldehyd gelingt es, eine farblose Verbindung (I) vom Schmp. 408° und der Summenformel  $C_{18}H_{14}N_2$  zu isolieren, die keine Salze bildet. Wie im Versuchsteil angegeben, gelang es uns auch, dieselbe Substanz (I) unmittelbar aus Indol und Formaldehyd zu erhalten.

Nach früher mitgeteilten Überlegungen<sup>2)</sup> war zu vermuten, daß die  $\alpha$ -Stellungen in Reaktion getreten waren, d.h. daß ein Indolcarbazol der Formel I entstanden war. Wir versuchten deshalb die Substanz I durch Einführung der  $\beta$ -Kohlenstoffbrücke in ein präformiertes Diindolyl-(2.2')-methan mit freier  $\beta$ -Stellung darzustellen. Ein solches Methan ist nicht bekannt und unsere Versuche es zu synthetisieren schlugen fehl.

Nach einem Patent<sup>3)</sup> wird Diindolyl-(2.2')-methan durch Ringschluß des Malonyldi-*o*-toluidids gewonnen. Wir erhielten auf diesem Weg eine farblose Substanz, die sicher mit der I. c.<sup>3)</sup> beschriebenen identisch ist, jedoch wichen die Analysenergebnisse weit von den berechneten Werten ab. Laut Privatmitteilung der I.C.I. „bestand Zweifel bezüglich der Reinheit und der Struktur der Verbindung“. Da die Substanz für uns wertlos war, wurde sie nicht weiter untersucht.

\*) I. Mitteil.: H. v. Dobeneck u. G. Maresch, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 289, 271 [1952].

\*\*\*) Dissertat. Ingeborg Maas, Techn. Hochschule München, 1954.

1) Vorläuf. Mitteil.: H. v. Dobeneck u. G. Maresch, Angew. Chem. 63, 469 [1951].

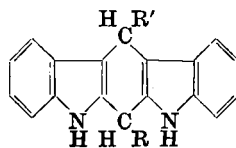
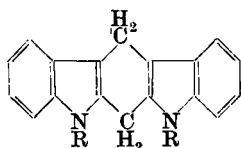
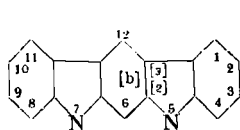
2) s. I. Mitteil.

3) J. C. J. Ltd., Engl. Pat. 33 03 32; C. 1930 II, 2055.

Bei Anwendung der E. Fischerschen Indolsynthese hätte vom Acetylaceton ausgegangen werden müssen, das jedoch kein Diphenylhydrazon bildet<sup>4)</sup>. Eine weitere Möglichkeit schien bei Verwendung von  $\omega,\omega'$ -Dibrom-acetyl-aceton gegeben: die Bischler-Synthese aus  $\alpha$ -Halogenketonen mit Anilin<sup>5)</sup>. Diese wurde bisher noch nicht mit Di- $\alpha,\alpha'$ -halogen-diketonen durchgeführt. Der Versuch, das wenig stabile  $\omega,\omega'$ -Dibrom-acetyl-aceton<sup>6)</sup> mit Anilin umzusetzen, ergab neben einer Menge teeriger Produkte eine minimale Ausbeute an kristallisiertem Reaktionsprodukt. Die Substanz war bromfrei, ergab jedoch nicht die erwarteten Analysenwerte.

Die Konstitution von I bewiesen wir auf folgendem Weg: Nach A. P. Terentjew und L. A. Janowska<sup>7)</sup> gelten folgende Substitutionsregeln für den Indolkern: Bei positiven Substituenten in 3-Stellung geht ein weiterer Substituent in die freie 2-Stellung, nur in einigen Fällen tritt Reaktion am Stickstoff ein. Nur bei Anwesenheit eines negativen Substituenten in 3-Stellung erfolgt Reaktion am Benzolkern. Demnach sollte im Diindolyl-(3.3')-methan die weitere Substitution nur in 2-, allenfalls in 1-Stellung erfolgen, so daß lediglich festzustellen war, welche dieser beiden Stellen in unserem Fall reagiert hat. Unter den gleichen Bedingungen, wie sie zur Synthese von I eingehalten wurden, setzten wir das schon bekannte *N,N'*-Dimethylhomologe<sup>8)</sup> unseres Ausgangsmethans mit Formaldehyd um und erhielten eine farblose Verbindung vom Schmp. 317<sup>0</sup>, deren Analyse die Zusammensetzung  $C_{20}H_{18}N_2$  ergab.

Da es sich hier offensichtlich um ein analoges Reaktionsprodukt handelt, muß es als außerordentlich wahrscheinlich gelten, daß dieser Substanz die Formel II zukommt, während das aus Diindolyl-(3.3')-methan und Formaldehyd erhaltene Produkt die Konstitution I haben dürfte. Zur Benennung dieses neuen Ringsystems bedienen wir uns der Bezeichnung des Ring-Index<sup>9)</sup>; der Verbindung I kommt also die Bezeichnung 5.6.7.12-Tetrahydro-indolo-(2.3-b)-carbazol zu.



- I: R = H  
 II: R = CH<sub>3</sub>  
 III: R = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = H  
 IV: R = -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*p*); R' = H  
 V: R = R' = -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*p*)

Wir haben weiterhin Diindolyl-(3.3')-methan mit aromatischen Aldehyden umgesetzt. Mit Benzaldehyd erhielten wir das Indolocarbazolderivat III und eine zweite Verbindung, die nach den Analysenwerten aus 2 Moll. der

<sup>4)</sup> L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 1096 [1887].

<sup>5)</sup> P. L. Julian, E. W. Meyer u. H. C. Printy in: R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 3 (New York 1952, John Wiley & Sons, Inc.), S. 22-35.

<sup>6)</sup> A. Becker, Helv. chim. Acta 32, 1587 [1949].

<sup>7)</sup> Fortschr. Chem. (russ.) 19, 215 [1950].

<sup>8)</sup> H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. amer. chem. Soc. 71, 663 [1949].

<sup>9)</sup> A. M. Patterson u. L. T. Capell, The Ring Index. (Reinhold Publishing Co. 1940, New York).

Verbindung III durch Kondensation mit einem weiteren Mol. Benzaldehyd entstanden ist.

Der Ort des Angriffspunktes dieser Kondensation ist noch zu ermitteln. Es kämen hierfür vor allem die 5.7.10- oder 2-Stellungen in Betracht, doch wäre auch eine bei 12 angreifende Verknüpfung sinnvoll zu diskutieren.

Durch Reaktion von Diindolyl-(3.3')-methan mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd erhielten wir erwartungsgemäß Verbindung IV in schön kristallisierter Form (Schmp. 324°), deren günstigere Löslichkeitsverhältnisse die Molekulargewichtsbestimmung in Campher erlaubten.

Analog der Darstellung des unsubstituierten Tetrahydro-indolocarbazols aus Indol und Formaldehyd konnte aus Indol und *p*-Dimethylamino-benzaldehyd das Indolocarbazolderivat V erhalten werden. Als Hauptprodukt dieser Reaktion tritt *ms*-[*p*-Dimethyl-aminophenyl]-diindolyl-(3.3')-methan auf.

Über das chemische Verhalten des Indolocarbazolsystems beabsichtigen wir später zu berichten. Die Reaktion mit Salpetriger Säure sei schon hier mitgeteilt.

Diindolyl-(3.3')-methan gibt mit Salpetriger Säure starke Gelbfärbung und wir konnten das erwartungsgemäß gebildete 1.1'-Dinitrosamin isolieren (Schmp. 155°). Eine ähnliche Reaktionsweise ist bei den beschriebenen Indolocarbazolderivaten zu beobachten, doch konnte nur bei dem besser löslichen Derivat IV die Umsetzung einer größeren Menge erzielt werden. Je nachdem ob die Einwirkung der Salpetrigen Säure in der Kälte oder in der Wärme vor sich geht, erhält man einen gelben oder einen roten kristallisierten Stoff. Die gelbe Verbindung ist instabil und lagert sich beim Umkristallisieren, zumindest teilweise, in die rote um. Die Analyseergebnisse zeigen, daß sich kein Dinitrosamin gebildet hat; die rote Verbindung hat vielmehr die Zusammensetzung  $C_{28}H_{18}O_4N_5$ .

Dieses Ergebnis kann durch eine Ringöffnung erklärt werden, wie sie von R. Kuhn und H. Kainer<sup>10)</sup> bei der Behandlung von Tetraphenylpyrrol unter denselben Reaktionsbedingungen beobachtet wurde. Oder man nimmt eine Nitrierung in Analogie zur Einwirkung von Salpetriger Säure auf 9-Methyl-carbazol<sup>11)</sup> an, bei welchem eine Nitrogruppe in 3-Stellung eingeführt wird. Demnach könnte das gebildete Produkt als Dinitroderivat von IV (mit den Nitrogruppen z. B. in 2.10-Stellung) aufgefaßt werden. Die Reduktion der roten Substanz erfolgt mit Natriumdithionit nur in stark alkalischem Medium.

## 2.

2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan reagiert mit Aldehyden genau so wie dessen *meso*-Phenylderivat, nämlich unter Aufspaltung der Methylenbrücke. Bei der Umsetzung des Methans mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd konnte das von G. O. Burr und R. A. Gortner<sup>12)</sup> amorph erhaltene 2-Methyl-3-[*p*-dimethylamino-benzal]-indolenin als krist. Pikrat in 86-proz. Ausbeute erhalten werden.

<sup>10)</sup> Liebigs Ann. Chem. 578, 227 [1952].

<sup>11)</sup> Farbwerke Hoechst; Dtsch. Reichs-Pat. 259504 (1911/13); C. 1913 I, 1742.

<sup>12)</sup> J. Amer. chem. Soc. 46, 1924 [1924].

Dieses Resultat halten wir im übrigen für einen weiteren Beweis für die Konstitution der Verbindung I. Es zeigte sich eindeutig, daß bei besetzten 2-Stellungen der Aldehyd an der Methylenbrücke angreift, während offensichtlich bei freien 2-Stellungen diese vorzugsweise unter Bildung von Indolocarbazolen reagieren.

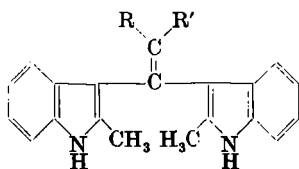
## 3.

Bei der Umsetzung von Diindolyl-(3.3')-methan mit Ketonen wurden schwach gelbe Substanzen erhalten, die ebenfalls hohe Schmelzpunkte aufweisen und ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie die obigen Indolocarbazol-derivate besitzen. Für die gefundenen Analysenwerte ließ sich jedoch bis jetzt keine befriedigende Erklärung finden; ein Mol. Keton müßte mit vier Moll. Diindolyl-3.3'-methan reagiert haben. Vielleicht wäre hier die Annahme einer Polymerisation nach dem von J. Thesing<sup>13)</sup> bei der alkalischen Zersetzung von Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat beobachteten Prinzip möglich. Demgemäß könnte die Annahme einer teilweisen Aufspaltung des Diindolyl-methans und darauf folgende Bildung von *N*-Skatylderivaten gemacht werden.

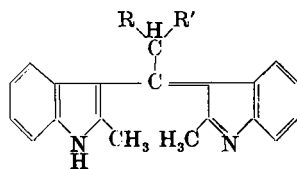
Die Reaktion von  $\alpha$ -substituierten  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methanen verläuft grundlegend anders. Bei der Umsetzung von 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan mit Acetophenon erhält man eine rote Base, die ein schön kristallisiertes, messingglänzendes, in Lösung dunkelblaues Pikrat liefert. Dieses Reaktionsprodukt gehört offensichtlich einer ganz anderen Reihe an. Mit Michlers Keton erhielten wir erwartungsgemäß ebenfalls eine rote Base und aus ihr ein in Lösung tief dunkelviolet gefärbtes Pikrat. Aus den Analysenwerten ergibt sich, daß keine Aufspaltung der Methylenbrücke stattgefunden hat, sondern, daß sich Alkylidenderivate gebildet haben.

Eine Verbindung dieser Art ist von J. E. Saxton<sup>14)</sup> bei der Behandlung von Indol mit Acetanhydrid erhalten worden, für welche eine Umlagerung in das *meso*-Methyl-diindolyl-methan erwiesen ist.

In Analogie hierzu nehmen wir an, daß bei der Reaktion von 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan mit Ketonen zunächst Diindolyläthylen-Derivate (VI) entstehen, die sich zu den isomeren Indolyl-indolenyl-äthan-Derivaten (VII) umlagern. Der starke Farbumschlag bei der Salzbildung wird auch bei der Saxtonschen Verbindung beobachtet.



VI

VIIa: R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>VIIb: R, R' = -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*p*)

Nach einem Patent<sup>15)</sup> erfordert die Kondensation von Indolderivaten mit Benzophenonen, die frei von *p*-ständigen stickstoffhaltigen Gruppen sind, die Anwendung ener-

<sup>13)</sup> Angew. Chem. **65**, 263 [1953].

<sup>14)</sup> J. chem. Soc. [London] **1952**, 3592.

<sup>15)</sup> Farbwerke Hoechst, Dtsch. Bundes-Pat. 825410 [1951]; C. **1952**, 4062.

gisch wirkender Kondensationsmittel. Die beschriebene Umsetzung des  $\alpha$ -besetzten Diindolylmethans findet auch mit Acetophenon sehr leicht und in kurzer Zeit statt.

Die Farbintensität der asymmetr. Diindolyläthan-Farbstoffe ist sehr groß, jedoch sind die bisher isolierten Vertreter dieses neuen Chromophors nicht sehr lichtecht. Die Darstellung weiterer Homologer und die Erforschung ihrer Eigenschaften ist in Bearbeitung.

### Beschreibung der Versuche

#### 1. Umsetzungen von Diindolyl-(3.3')-methan, 1.1'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan und Indol mit Aldehyden

5.6.7.12-Tetrahydro-indolo-(2.3-b)-carbazol (I): a) Aus Diindolyl-(3.3')-methan und Formaldehyd. 2.46 g Diindolyl-(3.3')-methan wurden in 120 ccm Methanol gelöst und mit 1.5 ccm Formalin versetzt. Dann gab man unter Umschütteln langsam 1.1 ccm konz. Schwefelsäure zu und kochte 20 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Die zunächst hellrosafarbene Lösung trübte sich gleich nach Siedebeginn und färbte sich orange. Nach Abkühlen wurde von 1.9 g Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit Ammoniak neutralisiert und zweimal mit je 100 ccm Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und schieden nach Stehenlassen über Nacht Kristalle aus. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieb ein weiterer Anteil schwach gelb gefärbter krist. Substanz. Das gesamte feste Reaktionsprodukt, das in den meisten organ. Lösungsmitteln unlöslich war, wurde aus Pyridin umkristallisiert. Schmp. 408° \*). Ausb. 260 mg.

b) Aus Indol und Formaldehyd: 1.2 g Indol wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit 1.5 ccm Formalin versetzt. Unter Umschütteln ließ man 1.65 ccm konz. Schwefelsäure zufließen und erhitzte auf dem Wasserbade 30 Min. zum schwachen Sieden. Die Lösung färbte sich orange und schied bald eine Substanz (2.0 g) ab, die nach dem Erkalten abgesaugt wurde. Das Filtrat wurde wie oben beschrieben behandelt. Die gewaschenen Ätherauszüge wurden sofort abgedampft. Es hinterblieb eine schmutzige Schmiere, aus der sich nach Digerieren mit trockenem Äther ein Brei von Nadeln abschied, den man absaugte und mit trockenem Äther wusch. Das gesamte feste Reaktionsprodukt wurde aus Pyridin umkristallisiert (240 mg). Schmp. und Misch-Schmp. mit obigem identisch. Auch die Debye-Scherrer-Diagramme beider Substanzen erwiesen ihre Identität.

$C_{18}H_{14}N_2$  (258.3) Ber. C 83.69 H 5.46 N 10.85 Gef. C 83.53 H 5.61 N 11.24

6.12-Dihydro-5.7-dimethyl-indolo-(2.3-b)-carbazol (II): Wie bei Ia wurden 2.74 g 1.1'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan in 250 ccm Methanol mit 2.0 ccm Formalin versetzt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1.1 ccm konz. Schwefelsäure wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die kräftig weinrot gewordene Lösung schied während des Kochens eine weiße krist. Substanz aus und verlor an Farbe. Der Niederschlag vermehrte sich nach Abkühlen im Verlaufe einiger Stunden beträchtlich. Ausb. 1.5 g einer Verbindung vom Schmp. 120–140°, die sich an der Luft schnell rosa färbte. Sie wurde mit etwas kaltem Essigsäure-äthylester angeteigt, abgesaugt und der Rückstand mehrere Male aus Essigester umkristallisiert bis der Schmp. konstant bei 317° lag. Die so gereinigten Nadeln verfärbten sich auch bei längerem Liegen an der Luft nicht mehr.

$C_{20}H_{18}N_2$  (286.4) Ber. C 83.88 H 6.34 N 9.78 Gef. C 83.63 H 6.66 N 9.83

*ms*-Phenyl-bis-[5.6.7.12-tetrahydro-6-phenyl-indolo-(2.3-b)-carbazolyl]-methan: Wie Verb. II aus 2.46 g Diindolyl-(3.3')-methan in 200 ccm Methanol, 1.06 ccm frisch dest. Benzaldehyd und 1.1 ccm konz. Schwefelsäure. Die zunächst hellrote Lösung wurde dunkelrot. Am anderen Morgen saugte man die ausgeschiedenen Kristalle ab und erhielt aus Pyridin farblose Nadeln vom Schmp. 392–394°. Ausb. 550 mg.

$C_{55}H_{40}N_4$  (756.9) Ber. C 87.27 H 5.32 N 7.40 Gef. C 87.32 H 5.31 N 7.44

\*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

5.6.7.12-Tetrahydro-6-phenyl-indolo-(2.3-b)-carbazol (III): Das Filtrat der vorhergehenden Darstellung wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Beim Waschen des Äthers schied sich eine krist. Substanz an der Wandung des Scheidetrichters und der Grenze beider Schichten ab, die gesammelt und mit Äther gewaschen wurde. Beim Einengen des Äthers ließen sich weitere Anteile der Substanz gewinnen. Farblose Nadeln aus Benzol vom Schmp. 306°. Ausb. 940 mg.

$C_{24}H_{18}N_2$  (334.5) Ber. C 86.16 H 5.42 N 8.37 Gef. C 85.90 H 5.27 N 8.73

5.6.7.12-Tetrahydro-6-[*p*-dimethylamino-phenyl]-indolo-(2.3-b)-carbazol (IV): Wie Verb. II aus 2.46 g Diindolyl-3.3'-methan und 1.49 g *p*-Dimethylaminobenzaldehyd. Die rote Lösung wurde 20 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich die Farbe vertiefte und schließlich eine schwache Trübung auftrat. Nach dem Abkühlen neutralisierte man mit Ammoniak und erhielt einen gut filtrierbaren, beigefarbenen Niederschlag, der nach Trocknung i. Vak.-Exsiccator 3.1 g wog. Die Substanz wurde nacheinander mit Äther und Methanol gewaschen, wobei ein großer Teil in Lösung ging. Der fast weiße Rückstand wurde mehrere Male aus absol. Toluol umkristallisiert. Schmp. 324°.

Saugte man den bei der Neutralisation erhaltenen Niederschlag nicht ab, sondern zog unmittelbar mit Äther aus, so hinterblieb die wäßr.-alkohol. Phase völlig farblos. Beim Waschen der äther. Schicht mit Wasser trat ein nahezu farbloser Niederschlag auf, der sich bei Wiederholung der Operation wesentlich vermehrt. Er war bereits kristallin und wurde ohne Verlust aus Toluol umkristallisiert; Schmp. 324°.

$C_{26}H_{23}N_3$  (377.5) Ber. C 82.72 H 6.14 N 11.13

Gef. C 82.43 H 5.82 N 11.19 Mol.-Gew. 350 (Campher)

Die Substanz bildet ein gelbes Pikrat, das sich nach Umkristallisieren aus Toluol bei 160° zersetzt.

*ms*-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-diindolyl-3.3'-methan: Wie Verb. II aus 2.34 g Indol, 2.98 g *p*-Dimethylaminobenzaldehyd in 200 ccm Methanol und 2.2 ccm konz. Schwefelsäure. Beim Kochen (30 Min.) entstand eine weinrote Lösung, aus der sich nach Abkühlen farblose, sargdeckelartige Kristalle abschieden. Sie wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 193°. Diese Substanz, die an der Luft schnell intensiv rosa wurde, wurde mit Ammoniak in die farblose Base übergeführt, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 205° schmolz. Ausb. 2.3 g. Da diese Base sich beim Trocknen immer wieder rosa färbte (Oxydation zum Methen), wurde sie in ihr gelbes Pikrat übergeführt; Schmp. 192° (aus Aceton).

$C_{25}H_{23}N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (594.6) Ber. C 62.62 H 4.41 Gef. C 62.58 H 4.87

5.6.7.12-Tetrahydro-6.12-bis-[*p*-dimethylamino-phenyl]-indolo-(2.3-b)-carbazol (V): Das Filtrat des vorhergehenden Versuchs wurde ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Beim Waschen des Äthers fiel ein krist. Niederschlag aus, der mit Äther gewaschen und aus Pyridin umkristallisiert wurde. Schmp. 394–395°. Ausb. 950 mg. Unlöslich in den meisten organ. Lösungsmitteln.

$C_{34}H_{32}N_4$  (496.7) Ber. C 82.22 H 6.49 N 11.28 Gef. C 82.27 H 6.34 N 11.48

## 2. Umsetzungen von Diindolyl-(3.3')-methan mit Ketonen

a) mit Acetophenon: Wie bei Verb. II beschrieben, erhielt man aus 2.46 g Diindolyl-(3.3')-methan in 250 ccm Methanol mit 1.2 ccm Acetophenon und 1.1 ccm konz. Schwefelsäure nach 30 Min. auf dem Wasserbad eine dunkelrote Lösung, die einen geringen, hellen krist. Niederschlag enthielt, der sich beim Abkühlen vermehrte. Er ist unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln sowie in Laugen und Säuren und konnte nur aus Pyridin umkristallisiert werden. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 422–424°.

$C_{15}H_{20}N_2$  (348.4) Ber. C 86.17 H 5.78 N 8.04 Gef. C 84.22 H 4.41 N 10.92

Das Filtrat wurde ammoniakalisch mit Äther extrahiert. Aus dem getrockneten Ätherextrakt konnte mit Petroläther eine orangefarbene Base vom Schmp. 298–300° (Zers.) und mit äther. Pikrinsäure ein rein rotes Pikrat gefällt werden, die beide nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, weshalb auf eine Analyse verzichtet wurde.

b) mit Benzophenon: Auf genau gleiche Weise wie unter a) wurden mit 1.72 g Benzophenon eine zunächst orange – dann tomatenrot gefärbte Lösung erhalten, die sich nach ca. 15 Min. zu trüben begann. Nach Stehenlassen über Nacht erhielt man 100 mg eines schwach gelbgrün gefärbten krist. Niederschlages vom Schmp. 425°.

Das Filtrat wurde ammoniakalisch mit Äther extrahiert, wobei die Farbe unverändert in Äther ging. Beim Waschen der äther. Lösung erschien ebenfalls ein krist. Niederschlag (200 mg) vom Schmp. 425–426°. Beide Niederschläge wurden vereinigt und aus Pyridin umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 428°.

$C_{30}H_{22}N_2$  (410.5) Ber. C 87.75 H 5.36 N 6.83 Gef. C 83.48 H 4.38 N 11.13

Das äther. Filtrat wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Voraus lief eine kleine rosa gefärbte Zone, dann eine geschlossene, schmutzig orangefarbene, die sich beim Eluieren mit Äther nur auseinanderzog, aber nicht mehr aufteilte. Alle Fraktionen waren sehr klebrig, kristallisierten nicht und gaben mit äther. Pikrinsäurelösung keine Fällung. Mit Petroläther erhielt man lediglich ein orangefarbenes Öl.

### 3. Umsetzung von 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan mit *p*-Dimethyl-amino-benzaldehyd

2-Methyl-3-[*p*-dimethylamino-benzal]-indolenin-pikrat: Wie Verb. II aus 2.74 g 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan und 1.49 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd. Nach dem Abkühlen wurde die rote, ammoniakalisch gemachte Reaktionslösung mit Äther extrahiert und die gelbe äther. Lösung der Base nach Waschen mit Wasser über Kaliumcarbonat getrocknet. Die filtrierte Lösung versetzte man mit einer äther. Pikrinsäurelösung. Das Pikrat wurde mit Äther und Methanol extrahiert und schließlich aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 192–194° (Zers.). Ausb. 4.2 g (86% d. Th.).

$C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (491.5) Ber. C 58.65 H 4.30 N 14.25  
Gef. C 58.28 H 4.23 N 14.41

Das Pikrat der direkt aus 2-Methyl-indol und *p*-Dimethylamino-benzaldehyd dargestellten Verbindung ist mit dem oben beschriebenen identisch (Schmp. und Misch-Schmp.).

### 4. Umsetzungen von 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan mit Ketonen

1-Methyl-1-phenyl-2-[2-methyl-indolyl-(3)]-2-[2-methyl-indolenyl-(3)]-äthan (VIIa): Analog Verb. II aus 2.74 g 2.2'-Dimethyl-diindolyl-(3.3')-methan, 200 ccm Methanol, 1.2 ccm frisch dest. Acetophenon und 1.65 ccm konz. Schwefelsäure. Es wurde 1 Stde. gekocht und nach dem Abkühlen mit Ammoniak und Wasser die Base gefällt, die nach Waschen mit Methanol getrocknet wurde (Ausb. 3.7 g). Es gelang nicht, die Base zur Kristallisation zu bringen. Aus der Benzol-Lösung der Base wurde mit Pikrinsäure (in Benzol gelöst) das Pikrat gefällt, das man aus der Hülse nacheinander mit Benzol, Methanol, Essigester und schließlich mit Aceton extrahierte. Die aus Aceton erhaltenen Kristalle wurden noch mehrmals umkristallisiert. Schmp. 240° (Zers.).

$C_{27}H_{24}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (605.6) Ber. C 65.44 H 4.49 N 11.56  
Gef. C 65.95 H 4.83 N 11.21

Lichtabsorption (max.) 5750 Å (in Methanol).

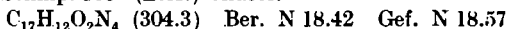
1.1-Bis-[*p*-dimethylamino-phenyl]-2-[2-methyl-indolyl]-2-[2-methyl-indolenyl-(3)]-äthan (VIIb): Aus 2.18 g Michlers Keton erhielt man wie bei VIIa eine klare, tief violett gefärbte Lösung, die über Nacht einen geringen dunklen Niederschlag ausschied. Das ammoniakalisch gemachte Filtrat hiervon wurde mit Äther extrahiert und aus der getrockneten äther. Lösung der Base, die selbst nicht kristallin erhalten werden konnte, das Pikrat mit äther. Pikrinsäurelösung fraktioniert gefällt, wobei der erste Anteil verworfen wurde. Das Pikrat (3.2 g) wurde in einer Hülse nacheinander mit Äther, Benzol und Xylol extrahiert und schließlich aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. 235° (Zers.).

$C_{36}H_{36}N_4 \cdot C_6H_3O_7N_2$  (753.8) Ber. C 66.92 H 5.21 N 13.01  
Gef. C 67.03 H 5.06 N 13.43

Lichtabsorption (max.) 5700 Å (in Methanol).

## 5. Umsetzungen mit Natriumnitrit in Eisessig

1.1'-Dinitroso-diindolyl-(3.3')-methan: 2.46 g Diindolyl-(3.3')-methan wurden in 200 ccm Eisessig lauwarm gelöst. Nach Abkühlen der Lösung wurden 150 ccm 1-proz. wäbr. Natriumnitrit-Lösung unter Umrühren zugegeben. Aus der dunkelroten Lösung fiel nach Reiben mit einem Glasstab nach einiger Zeit ein amorpher, schmutzig gelber Niederschlag aus (2.6 g), der, aus wenig Aceton umkristallisiert, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 155° (Zers.) bildete.

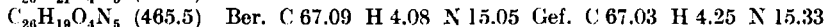
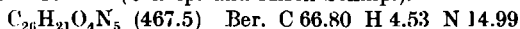


Reaktionsprodukt aus 5.6.7.12-Tetrahydro-6-[p-dimethylaminophenyl]-indolo-(2.3-b)-carbazol (IV) und Natriumnitrit in Eisessig: 1.9 g der Verbindung IV wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und filtriert. Dann ließ man langsam unter Außenkühlung mit Eiswasser 200 ccm einer 2-proz. wäbr. Natriumnitrit-Lösung zufließen, wobei die Temperatur 10° nicht überstieg. Nach Stehenlassen über Nacht erhielt man eine orangegelbe krist. Masse, die, aus Aceton umkristallisiert, bei 145° (Zers.) schmolz. Ausb. 2.3 g.

Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen konnte keine Substanz von konstantem Schmelzpunkt erhalten werden.

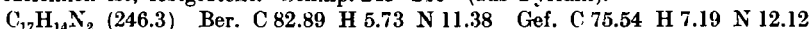
Führte man obige Umsetzung ohne Außenkühlung durch, so erhielt man ebenfalls einen Niederschlag, der jedoch ein Gemisch von roten und schmutzig-gelben Kristallen darstellte. Deshalb wurde nach Zugabe der Natriumnitritlösung zum Sieden erhitzt und in der Siedehitze solange mit Wasser versetzt, bis eine ganz schwache Trübung auftrat. Nach dem Abkühlen erhielt man einen intensiv roten, krist., in Methanol, Aceton und Äther unlöslichen und beim Erhitzen in höher siedenden Lösungsmitteln sich zersetzenden Niederschlag. Zur Reinigung löste man in lauwarmem Pyridin, fügte tropfenweise unter Umschütteln Wasser bis zur schwachen Trübung hinzu und filtrierte. Nach Abkühlen und Reiben mit dem Glasstab kristallisierte die Substanz aus. Wiederholung dieser Operation ergab Schmelzpunktconstanz bei 298–299°. Ausb. 2.1 g.

Durch Erhitzen der oben beschriebenen gelben Substanz in Aceton gelangte man zum gleichen Produkt (Schmp. und Misch-Schmp.).

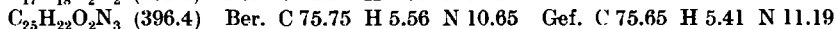
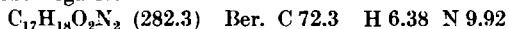


## 6. Versuche zur Darstellung von Diindolyl-(2.2')-methan

a) Nacharbeitung von E. P. 330332, Beispiel 10<sup>3</sup>): Es wurde genau nach den Angaben verfahren und auch derselbe Siedepunkt, der jedoch eher als Sublimationspunkt zu bezeichnen ist, festgestellt. Schmp. 245–246° (aus Pyridin).



b) Umsetzung von  $\omega,\omega'$ -Dibrom-acetyl-aceton mit Anilin: 13 g  $\omega,\omega'$ -Dibrom-acetyl-aceton in 60 ccm Äther wurden unter Schütteln und Kühlen mit Eiswasser nach und nach mit einer Lösung von 19 ccm Anilin in 60 ccm Äther versetzt. Es dauerte einige Zeit bis die Reaktion in Gang kam, was am Ausfallen von Anilinhydrobromid erkenntlich war; dabei mußte man das Reaktionsgefäß vorübergehend aus dem Kältebad herausnehmen. Nach 3 Stdn. entfernte man die Außenkühlung und ließ über Nacht stehen. Dann wurde vom ausgeschiedenen Anilinhydrobromid (17 g, sublimiert, Rungesche Chlorkalk-Reaktion) abgesaugt und die äther. Lösung, die sich schwarzbraun gefärbt hatte, nach Einengen i. Vak. an Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wurde nur mit Äther eluiert. Die dunklen, teerigen Bestandteile blieben völlig am oberen Ende der Säule adsorbiert. Der die erste, schmale Zone des Chromatogramms enthaltende Anteil des Eluats wurde verworfen. Die zweite Zone wurde vollständig herausgewaschen und die so erhaltene äther. Lösung eingedampft. Dabei hinterblieb ein Rückstand, der aus Hexan (Sdp. 67–68.5°) rotbraune Kristalle vom Schmp. 123–124° lieferte. Beilstein-Probe negativ.





Der Versuch, die Komponenten in alkohol. Lösung miteinander reagieren zu lassen und die gebildete Bromwasserstoffsäure mit Natriumhydrogencarbonat anstatt mit dem oben angewendeten überschüss. Anilin zu binden, führte ausschließlich zu Harzen. Selbst wiederholte Chromatographie der einzelnen Zonen lieferte keinen kristallisierten Stoff.

## 72. Ulrich Hörlein: Zur Kenntnis der Tetrahydrocarbolin-Verbindungen (I. Mitteil.)

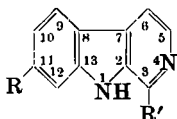
[Aus dem wissenschaftl.-chemischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer A.-G., Werk Elberfeld]

(Eingegangen am 30. Januar 1954)

Es werden eine Anzahl neuer, in 9-Stellung substituierter Tetrahydro- $\beta$ - und - $\gamma$ -carboline beschrieben, welche z. Tl. gute Antihistamineigenschaften besitzen.

Bei der Suche nach antihistaminwirksamen Substanzen wurde die Körperklasse der Carboline<sup>1)</sup>, insbesondere ihre Tetrahydroderivate, eingehend bearbeitet.

Die Carboline sind vor allem bekannt geworden durch die Arbeiten von W. H. Perkin jun. und R. Robinson<sup>2)</sup> über Harmala-Alkaloide und als Abbauprodukte anderer Alkaloide, wie z. B. des Yohimbins<sup>3)</sup>. Tetrahydro- $\beta$ - und - $\gamma$ -carboline wurden zuerst von E.



I: R = R' = H, 4-Carbolin  
oder  $\beta$ -Carbolin

III: R = OCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>



II: 5-Carbolin  
oder  $\gamma$ -Carbolin

Späth und E. Lederer<sup>4)</sup>, G. Tatsui<sup>5)</sup>, S. Akabori und K. Saito<sup>6)</sup> einerseits, und von A. H. Cook und K. J. Reed<sup>7)</sup> andererseits erhalten.

Die medizinische Bedeutung der Carboline und ihrer Hydroderivate war bisher gering. Lediglich die Harmala-Alkaloide sollen eine gewisse Wirkung gegen Malaria besitzen<sup>8)</sup> und das Harmin (III) darüber hinaus eine Wirkung gegen Parkinsonismus<sup>9)</sup>.

Die chemische Ähnlichkeit der Tetrahydrocarboline (IV u. V) mit dem damals gerade bekannt gewordenen Antihistaminpräparat „Thephorin“ (VI)

<sup>1)</sup> Der Name Carbolin wurde von W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 115, [1919] 967, geprägt. Man unterscheidet hiernach zwischen 3-, 4-, 5- und 6-Carbolinen. 4- und 5-Carboline werden auch als  $\beta$ - und  $\gamma$ -Carboline bezeichnet.

<sup>2)</sup> W. H. Perkin jun., R. Robinson u. Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1912–1927.

<sup>3)</sup> K. Warnat, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1118 [1927]; E. Winterstein u. M. Walter, Helv. chim. Acta 10, 577 [1927]; G. Barger u. C. Scholz, J. chem. Soc. [London] 1933, 614.

<sup>4)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2109 [1930].

<sup>5)</sup> C. 1928 II, 688.

<sup>6)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2245 [1930].

<sup>7)</sup> J. chem. Soc. [London] 1945, 399.

<sup>8)</sup> Winterstein-Trier, Die Alkaloide, 2. Aufl. (1931), S. 379.

<sup>9)</sup> P. Karrer, Lehrb. d. org. Chemie, 11. Aufl. (1950), S. 972.