

### 108. Jan Thesing: Beiträge zur Chemie des Indols, III. Mittel.\*): Über die Einwirkung von Alkali auf quartäre Salze des Gramins\*\*)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

(Eingegangen am 27. Februar 1954)

Trimethyl-skatyl-ammoniumsalze reagieren in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur mit  $\frac{1}{2}$  Mol Alkali zu quartären Salzen des 1-Skatyl-gramins. Als Nebenprodukte wurden 3-Oxymethyl-indol, das auch durch Reduktion von  $\beta$ -Indolaldehyd mit Natriumborhydrid erhalten werden konnte, und eine Substanz  $C_{18}H_{16}ON_2$ , vermutlich der Diskatyläther, isoliert. 3-Oxymethyl-indol geht schon bei Zimmertemperatur in wäßriger Lösung bei  $p_H$  5.5 unter Abspaltung von Formaldehyd in 3,3'-Diindolyl-methan über, das auch bei der Einwirkung von Formaldehyd auf 3-Indolyl-magnesium-bromid entsteht.

Wie man seit einigen Jahren, besonders durch die Arbeiten von H. R. Snyder und Mitarbb. weiß, gelingt es mit der Mannich-Base Gramin (3-Dimethylaminomethyl-indol) und deren quartären Salzen den Skatyl-Rest in Substanzen mit nucleophilem Charakter einzuführen<sup>1)</sup>. Verschiedene Autoren<sup>2)</sup> haben darauf hingewiesen, daß sowohl Gramin<sup>2a, b, c)</sup> als auch dessen quartäre Salze<sup>2d, e, f)</sup> unter Versuchsbedingungen, unter denen ein geeigneter Reaktionspartner skatyliert würde, bei Abwesenheit einer derartigen Reaktionskomponente in amorphe, offenbar höhermolekulare Produkte unbekannter Konstitution übergehen. Es muß also angenommen werden, daß bereits zwischen den Molekülen der Mannich-Base bzw. ihres quartären Salzes nach einem bisher unbekanntem Prinzip eine Skatylierung erfolgen kann.

So erhält man aus Gramin, wenn man es allein oder bei Gegenwart von Natriumhydroxyd in indifferenten Lösungsmitteln erhitzt, Dimethylamin<sup>2a, b, c)</sup> und „harzige, indolhaltige Polymere“<sup>2b)</sup>; das gleiche Verhalten zeigt Gramin-hydrochlorid<sup>2b)</sup>. Gramin-jodmethylat (Ib) wird schon bei Zimmertemp. von 10-proz. Natronlauge zu 3-Oxymethyl-indol und einem „insoluble white precipitate“ zersetzt, der sich in Alkohol wenig und in den meisten organischen Lösungsmitteln fast gar nicht löst und der „may have been formed by the attack of gramine methiodide by the 3-indolylmethylene carbonium ion“<sup>2d)</sup>. Auch beim Erhitzen von quartären Salzen des Gramins<sup>2e)</sup> und des 2-Phenyl-gramins<sup>2f)</sup> entstehen amorphe Produkte.

Wie wir nun festgestellt haben, lassen sich aus den besonders reaktionsfähigen quartären Salzen des Gramins unter milden Versuchsbedingungen kri-

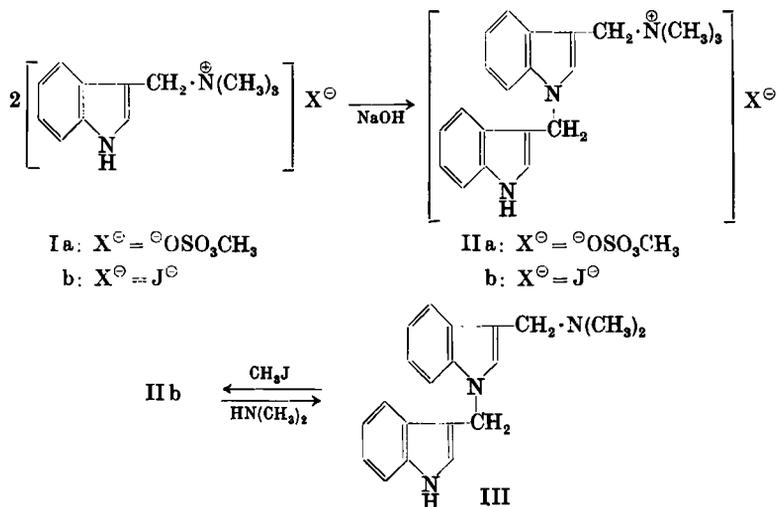
\*) II. Mittel.: J. Thesing, Chem. Ber. 87, 507 [1954].

\*\*) Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 31. 3. 1953 beim „Chenikertreffen Innsbruck“ gehaltenen Vortrags dar; vergl. das Referat Angew. Chem. 65, 263 [1953].

<sup>1)</sup> Vergl. die zusammenfassenden Darstellungen von J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Organic Reactions, Bd. VII (Wiley u. Sons, New York 1953), S. 99ff., u. von H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953].

<sup>2)</sup> a) E. E. Howe, A. J. Zambito, H. R. Snyder u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 67, 38 [1945]; b) Th. Wieland, E. Fischer u. F. Moewus, Liebigs Ann. Chem. 561, 47 [1949]; c) H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. 71, 663 [1949]; d) E. Leete u. L. Marion, Canad. J. Chem. 31, 775 [1953]; e) J. Madinaveitia, J. chem. Soc. [London] 1937, 1927; f) H. M. Kissman u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 75, 1970 [1953].

stallisierte niedrigmolekulare Reaktionsprodukte erhalten, deren Konstitutionsaufklärung einen Einblick in den Bildungsmechanismus der erwähnten Polymeren gestattet. So entstanden beim Zutropfen von  $\frac{1}{2}$  Mol  $1n$  NaOH zu einer wäßrigen Lösung des Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfats (Ia) oder des Jodids Ib<sup>3)</sup> bei Zimmertemp. Salze, die auf Grund ihrer analytischen Zusammensetzung außer dem eingesetzten quartären Graminsalz I noch einen Skatyl-Rest im Molekül enthalten mußten. Für diese Salze, die beide das gleiche Pikrat lieferten und also das gleiche Kation besitzen mußten, konnte, wie im folgenden gezeigt wird, die Konstitution II bewiesen werden.



Das bei der Einwirkung von Alkali auf Ib erhaltene Salz IIb ließ sich durch Erhitzen mit Dimethylamin in wäßrigem Alkohol in eine Base vom Schmp.  $142.5^\circ$  überführen, die sich vom Kation von IIb durch den Mindergehalt von 1  $\text{CH}_3$  unterscheidet; es hatte also ein Austausch der Trimethylammonium-Gruppe gegen Dimethylamin stattgefunden<sup>4)</sup>.

Es ist bemerkenswert, daß dieser Aminogruppen-Austausch erst unter recht energischen Reaktionsbedingungen erfolgt. Während Trimethyl-skatyl-ammoniumsalze (I) mit Dimethylamin und Piperidin in wäßriger Lösung schon bei Zimmertemp. in quantitativer Ausbeute zu Gramin bzw. *N*-Skatyl-piperidin reagieren, setzt sich IIb erst beim Erhitzen seiner alkoholischen Lösung mit Dimethylamin zu III um. Trotz Anwendung eines 5-mol. Überschusses an Amin und  $2\frac{1}{2}$  stdg. Kochen des Reaktionsgemisches blieb ein Teil des eingesetzten Jodids IIb unverändert. Diese Reaktionsträgheit des 1-Skatyl-gramin-jodmethylats steht im Einklang mit den Beobachtungen von H. R. Snyder und E. L. Eliel<sup>5)</sup> bei der Umsetzung von 1-Methyl-gramin-jodmethylat mit Piperidin.

Die erhaltene Base kann im Gegensatz zu Gramin<sup>3)</sup> ohne besondere Vorichtsmaßregeln<sup>6)</sup> mit Methyljodid wieder in das als Ausgangsmaterial ver-

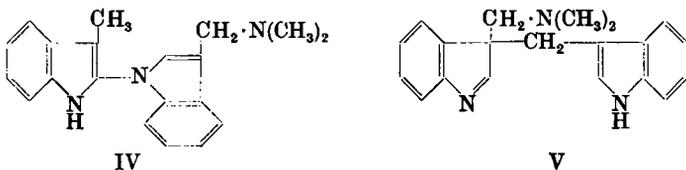
<sup>3)</sup> C. Schöpf u. J. Thesing, *Angew. Chem.* **63**, 377 [1951].

<sup>4)</sup> Literatur über Aminogruppen-Austausch-Reaktionen von Mannich-Basen und deren quartären Salzen vergl. die II. Mitteilung.

<sup>5)</sup> H. R. Snyder u. E. L. Eliel, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4233 [1948].

<sup>6)</sup> Auch hier verhält sich III analog 1-Methyl-gramin; vergl. H. R. Snyder u. E. L. Eliel, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1703 [1948], A. P. Gray, ebenda **75**, 1252 [1953].

wandte Jodid IIb zurücküberführt werden; die Stellung des Skatyl-Restes kann sich demnach bei der Umsetzung mit Dimethylamin nicht verändert haben. Weiterhin zeigt die Base vom Schmp. 142.5° bei der Zerewitinoff-Bestimmung nur einen aktiven Wasserstoff. Dadurch werden die grundsätzlich möglichen Strukturen für diese Verbindung auf die Formeln III, IV und V begrenzt.



Auf Grund von Analogien<sup>4)</sup> kam der Formel III als Konstitutionsformel für unsere Base die größte Wahrscheinlichkeit zu: die Bildung des quartären Salzes II, aus dem III hervorgegangen ist, läßt sich als Aminogruppen-Austausch-Reaktion zwischen der locker gebundenen Trimethylammonium-Gruppe und der Iminogruppe des Indolkerns zweier Moll. der Verbindung I gut verstehen. Aber auch das der Verbindung IV entsprechende quartäre Salz könnte aus zwei Moll. I durch eine, der unter Allylumlagerung erfolgenden Umsetzung von 1-Methylgramin-jodmethylat mit Natriumcyanid<sup>7)</sup> analogen Reaktion zustande kommen. Die Alkylierung eines 3-substituierten Indols in 3-Stellung zu einem Indolenin, die der Bildung von V aus I zugrunde liegen würde, ist z. B. bei der Umsetzung der Grignard-Verbindungen 3-substituierter Indole mit Alkylhalogeniden beobachtet worden<sup>8)</sup>; d. h. auch diese Formel könnte die Konstitution unserer Base richtig wiedergeben. Es war also notwendig, zwischen den Formeln III, IV und V zu entscheiden.

Eine Entscheidung, welche dieser drei Formeln für die Konstitution der Base vom Schmp. 142.5° zutrifft, gestattet das UV-Spektrum. Von den Verbindungen III, IV und V hat nur das 1-Skatyl-gramin (III) die gleichen Chromophore<sup>9)</sup> wie das Gramin. Da das Absorptionsmaximum der Base weitgehend mit dem des Gramins<sup>10)</sup> übereinstimmt, kann dieser Base also nur die Konstitution III zukommen; damit ist auch für die aus I und Alkali erhaltenen Substanzen die Konstitution II bewiesen.

Die Konstitution V wird weiterhin dadurch ausgeschlossen, daß die Verbindung vom Schmp. 142.5°, wie die Titration ergab, nur einen basischen Stickstoff enthält; die Substanz V besitzt außer der Dimethylamino-Gruppe noch einen zweiten basischen Stickstoff in dem Indoleninkern.

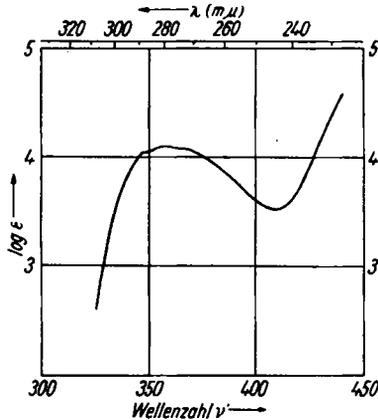
<sup>7)</sup> H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1857 [1948].

<sup>8)</sup> T. Hoshino, Liebigs Ann. Chem. **500**, 35 [1933]; vergl. auch P. L. Julian, E. W. Meyer u. H. C. Printy in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds Bd. III (Wiley u. Sons, New York 1952), S. 90ff.

<sup>9)</sup> Über die UV-Spektren von Indolen und Indoleninen vergl. P. Grammaticakis, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **210**, 569 [1940]; von  $\alpha$ -Amino-indol, B. Witkop, *Experientia* [Basel], im Druck. Herrn Dr. B. Witkop, National Institut of Health, Bethesda Md., danke ich für die freundliche Überlassung von Spektren.

<sup>10)</sup> T. A. Geissman u. A. Armen, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3916 [1952].

Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch die Bildung der eingangs erwähnten, aus Gramin bzw. dessen quartären Salzen erhältlichen polymeren Substanzen

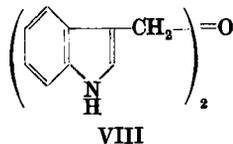
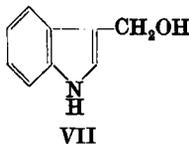
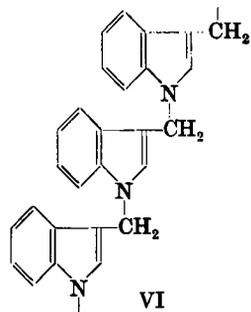


Abbild. 1. UV-Absorptionsspektrum des 1-Skatyl-gramins (III) in Methanol

nach dem Prinzip der Bildung von II aus I entstanden sind. Das heißt, durch mehr- oder vielfache Skatylierung am Indolstickstoff werden Ketten von Indolkernen aufgebaut, die über 1.3-ständige Methylenbrücken verknüpft sind (VI). Als Endgruppen dieser Ketten müßten dann Dimethylamino-methyl- bzw. Trimethylammoniummethyl-, Oxymethyl- oder durch Skatylierung der letzteren<sup>11)</sup> gebildete Oxyskatyl-Gruppen vorliegen.

Da die quartären Salze des 1-Skatyl-gramins gegen Alkali im Vergleich zu I recht beständig sind (auch hier besteht wieder eine Analogie zu dem 1-Methyl-gramin-jodmethylat), erfolgt die Skatylierung offenbar jeweils nur durch das quartäre Salz I und nicht durch II. Ob diese Umsetzung als nucleophile Substitutionsreaktion abläuft, oder ob die intermediäre Bildung des unbekanntes und wahrscheinlich nicht in Substanz isolierbaren 3-Methylen-indolenins erfolgt, das dann die Iminogruppe addiert, kann noch nicht beantwortet werden<sup>1)</sup>.

Als Nebenprodukte bei der Einwirkung von Alkali auf I wurden 3-Oxymethyl-indol (VII), das kürzlich auch von E. Leete und L. Marion<sup>2 a)</sup> bei der gleichen Reaktion erhalten wurde, und eine nur in sehr geringer Menge anfallende Substanz der Summenformel C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> vom Schmp. 133–134° isoliert.



Das 3-Oxymethyl-indol (VII) wurde durch ein Vergleichspräparat identifiziert, das durch Reduktion von β-Indolaldehyd mit Natriumborhydrid in

<sup>11)</sup> Über analoge Umsetzungen quartärer Salze des Gramins mit Alkoholen zu Skatyl-äthern vergl. Madinaveitia<sup>2 e)</sup> und Geissman u. Armen<sup>10)</sup>.

Alkohol dargestellt worden war. Während die Reduktion von  $\beta$ -Indolaldehyd mit Lithiumaluminiumhydrid nicht zu VII sondern zum Skatol führt<sup>2d</sup>), gelingt also die Reduktion zum Alkohol VII mit Natriumborhydrid.

In der Literatur findet sich eine Angabe von Q. Mingoia<sup>12</sup>), wonach 3-Oxymethylindol vom Schmp. 158° durch Einwirkung von Formaldehyd auf 3-Indolyl-magnesiumbromid gewonnen werden kann. Mingoia hat den Schmelzp. seiner Substanz von 158° vor kurzem auf 88° korrigiert<sup>13</sup>). E. Leete und L. Marion<sup>2d</sup>) geben an, daß sie bei der Nacharbeitung statt der von Mingoia beschriebenen Substanz nur amorphe Produkte erhielten. Da es äußerst unwahrscheinlich erschien, daß Mingoia, der seinen Grignard-Ansatz schwefelsauer aufgearbeitet hat, wirklich den gegen Säure äußerst empfindlichen<sup>2d, e, 13</sup>) Alkohol VII in Händen hatte, haben auch wir seine Angaben nachgearbeitet. Hierbei wurde in mehreren Versuchen in etwa 20-proz. Ausbeute eine Substanz vom Rohschmp. 156–159° isoliert, die sich als unreines 3,3'-Diindolyl-methan (Schmp. 168°)<sup>14</sup>) erwies. Die Konstitution dieser Substanz wurde durch Vergleich mit einem authentischen aus Indol und Formaldehyd<sup>14</sup>) dargestellten Präparat gesichert. Dieses Ergebnis entspricht völlig dem Ergebnis der Umsetzung von 3-Indolyl-magnesiumjodid mit Aceton, die zu Di-3-indolyl-dimethyl-methan führt<sup>15</sup>).

Als hervorstechendste Eigenschaft des 3-Oxymethylindols (VII) haben mehrere Autoren<sup>2d, e, 13</sup>) seine Empfindlichkeit gegen Säure erwähnt. Wie wir gefunden haben, zersetzt sich der Alkohol schon bei Zimmertemperatur beim Lösen in destilliertem Wasser, das infolge von gelöstem Kohlendioxyd oder Spuren Säure aus der Laborluft den  $p_H$ -Wert 5.5 hatte. Hierbei entsteht neben 3,3'-Diindolyl-methan<sup>16</sup>) Formaldehyd, der als Kondensationsprodukt mit Dimedon nachgewiesen wurde. Macht man die wäßr. Lösung jedoch mit nur einem Tropfen Natronlauge schwach alkalisch, so hält sich der Alkohol tagelang unverändert<sup>17</sup>). Diese Beständigkeit in wäßrig-alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur ermöglicht bei unseren Versuchen die Isolierung des Alkohols VII.

Was die Konstitution des Neutralkörpers  $C_{18}H_{16}ON_2$  vom Schmp. 133–134° angeht, so war es wahrscheinlich, daß diese Verbindung durch Skatylierung des 3-Oxymethylindols (VII) entweder am Sauerstoff<sup>11</sup>) oder am Stickstoff entstanden war; d.h. für diese Verbindung war entweder die Konstitution eines Diskatyläthers (VIII) oder eines 1-Skatyl-3-oxymethylindols zu erwarten. Wir haben die letztere Verbindung inzwischen auf einem anderen Weg synthetisiert<sup>18</sup>); sie ist von der Verbindung vom Schmp. 133–134° verschieden. Für diese Verbindung ist die Konstitution VIII also sehr wahrscheinlich.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. Schöpf, danke ich für die Anregung und freundliche Förderung dieser Arbeit.

<sup>12</sup>) Gazz. chim. ital. **62**, 844 [1932].

<sup>13</sup>) C. S. Runti, Gazz. chim. ital. **81**, 615 [1951], Anm. 13.

<sup>14</sup>) H. v. Dobeneck u. G. Maresch, Angew. Chem. **63**, 469 [1951].

<sup>15</sup>) R. Majima u. M. Kotake, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3868 [1922]; vergl. auch T. Hoshino, Chem. Ber. **85**, 858 [1952].

<sup>16</sup>) 3,3'-Diindolyl-methan ist bereits von Leete u. Marion<sup>2d</sup>) beim Erhitzen von VII in neutraler oder alkalischer Lösung erhalten worden.

<sup>17</sup>) Über das analoge Verhalten des 2-Oxymethylpyrrols vergl. H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I (Akadem. Verlagsges., Leipzig 1934), S. 139.

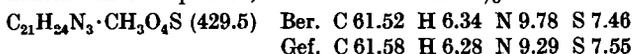
<sup>18</sup>) Über diese Versuche soll demnächst berichtet werden.

Beschreibung der Versuche<sup>19)</sup>

## Einwirkung von Alkali auf Trimethyl-skatyl-ammoniumsalze (I)

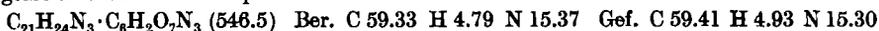
1-Skatyl-gramin-methosulfat (IIa): Zur Lösung von 15.0 g (0.05 Mol) reinem Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (Ia)<sup>3)</sup> in 20 ccm Wasser ließ man bei Zimmertemperatur unter gutem Rühren 25 ccm 1*n* NaOH in 30 Min. langsam zutropfen. Nach etwa 20 Min. trübte sich die bis dahin klare Lösung, aus der Trimethylamin in Strömen entwich, und es schied sich das farblose, ölige Reaktionsprodukt ab, das langsam kristallisierte. Nach 2stdg. Rühren ließ man nochmals 10 ccm 1*n* NaOH zutropfen, leitete dann 8 Stdn. Stickstoff durch das Reaktionsgemisch, saugte das völlig durchkristallisierte Rohprodukt ab und wusch mit Wasser. Ausb. 10.0 g (93% d.Th.) vom Schmp. 164–168° (rötlich ab 155°).

Das gesamte trockene Rohprodukt wurde mit 100 ccm absol. Äther gut durchgerieben; es lösten sich nur etwa 30 mg einer amorphen, farblosen Schmiere, die beim Anreiben mit den verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisierte und nicht weiter untersucht wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man das Methylsulfat IIa in farblosen Prismen vom konstanten Schmp. 168°; Reinausbeute über 75% d.Theorie.



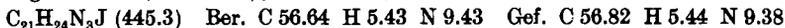
Die Verbindung IIa ist in Wasser, Alkohol und Aceton schwer löslich. In wäbr. Aufschlammung wird sie bei Zimmertemperatur beim 24stdg. Aufbewahren unter 2*n* NaOH kaum verändert.

Das Pikrat von II fiel aus der wäbr.-methanol. Lösung von II mit wäbr. Pikrinsäure in einheitlichen, sternförmig verwachsenen Säulen vom Schmp. 166–167°. Aus Methanol gelbe Drusen vom Schmp. 169–170°.



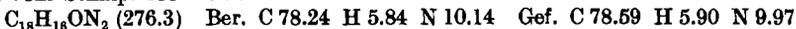
3-Oxymethyl-indol: Das wäbrige Filtrat wurde mit 125 ccm Äther ausgeschüttelt. Als Ätherrückstand blieben 0.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 100–101° (Sintern ab 97°). Aus Benzol Blättchen vom Schmp. 100–101°; Mischprobe mit durch Reduktion von  $\beta$ -Indolaldehyd mit Natriumborhydrid gewonnenem 3-Oxymethyl-indol (Schmp. 100–101°) ohne Depression.

1-Skatyl-gramin-jodmethylat (IIb) wurde in der analogen Weise durch Zutropfenlassen von 27.5 ccm 1*n* NaOH zu 15.8 g des in 650 ccm Wasser gelösten Jodids Ib<sup>3)</sup> bei Zimmertemperatur erhalten. Nach 48 Stdn. waren 5.15 g (46% d.Th., bez. auf IIb) Rohprodukt auskristallisiert, das sich ab 186° zersetzte (wird rötlich ab 145°, sintert ab 176°). Das Rohprodukt wurde mit absol. Äther gut durchgerieben, abgesaugt und der Filtrückstand aus siedendem Methanol (4 g aus 650 ccm) umkristallisiert. Hierbei wurden über 70% des Rohprodukts in farblosen, einheitlichen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 193–195° (Zers., Rotfärbung ab 155°) erhalten. Zur Analyse wurde i. Hochvak. bei 30° getrocknet (2.39, 1.96% Gew.-Verl.).



Das aus dem so erhaltenen Jodid IIb gewonnene Pikrat vom Schmp. 169–170° war mit dem oben aus IIa erhaltenen Pikrat vom gleichen Schmp. identisch (Mischprobe).

Neutralkörper  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ : Als Ätherrückstand blieben 0.115 g einer zähflüssigen, rötlich verfärbten Schmiere, die beim Anreiben mit Methanol kristallin erstarrte; Schmp. unscharf zwischen 108 und 141°. Umkristallisieren aus Benzol lieferte verwachsene Prismen vom Schmp. 133–134°.



Das 3-Oxymethyl-indol (VII) wurde wie oben beschrieben isoliert; Rohausbeute 1.04 g (14.2% d.Th.) grau verfärbter Blättchen vom Schmp. 91–92° (Sintern ab 88°).

<sup>19)</sup> Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmolz die Substanz konstant bei 95–96°<sup>20</sup>) und gab mit 3-Oxymethyl-indol (VII) vom Schmp. 100–101° keine Depression.

1-Skatyl-gramin (III): Die Aufschlammung von 1.11 g (0.0025 Mol) 1-Skatyl-gramin-jodmethylat (IIb) in 60 ccm 60-proz. wäßrigem Alkohol wurde mit der 5-mol. Menge einer 37-proz. wäßrigen Dimethylamin-Lösung versetzt und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Salz war nach kurzer Zeit vollständig in Lösung gegangen. Nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>stdg. Reaktionsdauer wurden auf dem Wasserbad bei vermindertem Druck 20 ccm der Lösung abdestilliert, wobei sich ein farbloses Öl absetzte. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 5 ccm 2*n* NaOH alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Als Ätherrückstand blieben 0,60 g (79.2% d.Th., bez. auf III) eines farblosen Öls, das über Nacht im Exsiccator teilweise kristallisierte. Beim Anreiben mit Cyclohexan erstarrte die Substanz völlig; Schmp. 133–139° (Sintern ab 131°). Durch Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1 : 2) wurden farblose, einheitliche Nadeln vom Schmp. 142.5° erhalten.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (303.4) Ber. C 79.17 H 6.98 N 13.85 Gef. C 79.46 H 6.92 N 13.58

Bestimmung des aktiven H nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol:

Ber. für 1 akt. H 3.93 ccm CH<sub>4</sub>

Gef. 3,82 ccm CH<sub>4</sub> (bei 25° und bei 90°)

Die in Methanol gelöste Base III verbrauchte bei der Titration mit 0.1 *n* wäßr. Salzsäure (Indikator Methylorange) 1 Äquiv. Säure.

Aus der ausgeätherten wäßr. Mutterlauge waren noch 0.14 g (12.7%) Ausgangsmaterial IIb vom Schmp. 184–188° ausgefallen, das in der beschriebenen Weise als Pikrat identifiziert wurde.

1-Skatyl-gramin-pikrat fiel aus der essigsäuren wäßr. Lösung von III mit wäßr. Pikrinsäure amorph (Schmp. 77–100°) und kristallisiert beim Anreiben mit Methanol. Aus Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 161°.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (532.5) Ber. C 58.64 H 4.54 N 15.78

Gef. C 58.56 H 4.70 N 15.68

Die Mischprobe mit dem Pikrat von II (Schmp. 169–170°) gab eine Depression von 15°.

3-Oxymethyl-indol (VII): 1.45 g (0.01 Mol) β-Indolaldehyd<sup>21</sup>) wurden in 20 ccm siedendem Alkohol gelöst und in der Hitze 0.76 g (0.02 Mol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch blieb dann 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen, wurde i.Vak. bei 25° eingedampft, der Rückstand mit 10 ccm 0.1*n* NaOH versetzt und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers blieben 1.40 g (95.3% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 100–101° (Sintern ab 98°). Eine Umkristallisation lieferte den Alkohol VII in Blättchen vom konstanten Schmp. 100–101°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ON (147.2) Ber. C 73.43 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.79 H 6.12 N 9.52

### 3.3'-Diindolyl-methan

a) aus Indol und Formaldehyd: In einem mit Rührer, Steigrohr und Thermometer versehenen Dreihalskolben wurden 4.68 g (0.04 Mol) Indol in 200 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit genau 0.02 Mol<sup>22</sup>) Formalin-Lösung versetzt und das Gemisch unter gutem Rühren auf 75–80° erwärmt. Es bildete sich eine milchige Emulsion, auf der das

<sup>20</sup>) Die empfindliche Substanz hatte sich offenbar bereits bei der Darstellung zu einem geringen Teil zersetzt; die hierbei auftretenden Zersetzungsprodukte ließen sich durch Umkristallisieren aus Benzol nicht vollständig abtrennen. Dies dürfte auch der Grund für die schlecht übereinstimmenden Literaturangaben für den Schmp. von VII sein (Schmp. 90°<sup>20</sup>), 95–96°<sup>13</sup>), 99–100°<sup>24</sup>)).

<sup>21</sup>) J. Thesing, Chem. Ber. 87, 507 [1954].

<sup>22</sup>) Verwendet man mehr als 1/2 Mol. Formaldehyd, bez. auf Indol, so erhält man das 3.3'-Diindolyl-methan mit niedrigerem Schmp. (nach dem Umkristallisieren Schmp. 164–165°). Die diese Schmp.-Erniedrigung verursachenden Verunreinigungen ließen sich durch Umkristallisieren aus Benzol oder Methanol nicht entfernen. Lit.-Schmp. für 3.3'-Diindolyl-methan: 169°<sup>14</sup>), 164–165°<sup>24</sup>)).

geschmolzene Indol schwamm; nach etwa 30 Min. begann die hydrophobe Phase zu kristallisieren. Das Reaktionsgemisch wurde insgesamt 5 Stdn. im Dunkeln erhitzt, über Nacht stehengelassen, das völlig durchkristallisierte Reaktionsprodukt mit Wasser gewaschen. Die farblose kristalline Substanz, die sich am Licht schnell rötlich färbte, wog 4.70 g (95.5% d.Th.) und schmolz bei 160–162° (Sintern ab 158°). Aus Methanol erhielt man farblose Blättchen vom Schmp. 168°.

$C_{17}H_{14}N_2$  (246.3) Ber. C 82.97 H 5.72 N 11.36 Gef. C 82.87 H 5.90 N 11.41

Das Pikrat fiel beim Verdünnen einer Aceton-Lösung von 3.3'-Diindolyl-methan und Pikrinsäure mit Wasser. Aus Benzol rote Nadeln vom Schmp. 138°.

$C_{17}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (475.4) Ber. C 58.09 H 3.61 N 14.72  
Gef. C 57.77 H 3.51 N 14.96

b) aus 3-Oxymethyl-indol (VII): 0,40 g VII wurden bei Zimmertemp. in 90 ccm dest. Wasser ( $p_H$  5.5) durch Schütteln schnell gelöst, sofort von Spuren Ungelöstem abgesaugt und das Filtrat bei 25° aufbewahrt. Es trübte sich schon nach wenigen Minuten und es fielen farblose, verwachsene Blättchen aus. Nach 20 Stdn. wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 0.25 g (74% d.Th., bez. auf 3.3'-Diindolyl-methan) vom Schmp. 149–152° (Sintern ab 125°). Umkristallisieren aus Methanol lieferte farblose Blättchen vom Schmp. 162–163° (vergl. hierzu <sup>22</sup>). Mischproben des Methans sowie dessen Pikrats (Schmp. 138°) mit den gleichen unter a) beschriebenen Verbindungen gaben keine Schmp.-Depressionen.

Aus dem wäßr. Filtrat ließen sich 83% des zu erwartenden Formaldehyds als Kondensationsprodukt mit Dimedon isolieren.

c) aus 3-Indolyl-magnesium-bromid: Zu dem aus 1.2 g Magnesium, 5.5 g Äthylbromid und 5 g Indol in 60 ccm Äther dargestellten 3-Indolyl-magnesium-bromid wurde die Suspension von 1.5 g fein gepulvertem, gut getrocknetem Paraformaldehyd gegeben. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wurde der Äther abgedampft und die Temperatur weitere 15 Stdn. bei 100–105° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Eis und 2n  $H_2SO_4$  zerlegt. Der braune wasserunlösliche Anteil (7 g) wurde mit Petroläther ausgekocht, wobei 80 mg Indol erhalten wurden. Beim Auskochen des in Wasser und Petroläther unlöslichen Rückstandes mit 2mal 20 ccm Benzol wurden dann 1.06 g (in einem anderen Ansatz 0.71 g) Kristalle vom Schmp. 156–159° (Sintern ab 149°)<sup>23</sup> gewonnen. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurde hieraus 3.3'-Diindolyl-methan vom Schmp. 164–165° isoliert. Mischproben des Methans und seines Pikrats (Schmp. 136–137°) mit den gleichen nach a) dargestellten Verbindungen ohne Schmp.-Depressionen.

<sup>23</sup>) Q. Mingoia gibt für eine auf die gleiche Weise erhaltene, von ihm als 3-Oxymethyl-indol bezeichnete Substanz Schmp. 158<sup>0 12</sup>) bzw. 88<sup>0 13</sup>) an.