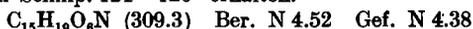
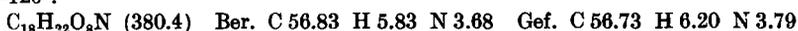


threo-O,N-Diacetyl-m-oxyphenyl-serin-äthylester (III): 6 g II werden in 100 ccm Methanol mit Palladium-Mohr bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff wird die filtrierte Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisiert spontan. Nach Umkristallisieren aus Essigester werden 4.5 g III vom Schmp. 124°–126° erhalten.



threo-O,N-Diacetyl-m-[carbäthoxy-oxy]-phenyl-serin-äthylester (IV): 4 g III werden mit 28 ccm 1*n* NaOH übergossen und sofort mit 2.8 ccm Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Nach Umschütteln tritt sofort Erwärmung ein, am Boden setzt sich ein zusammengeballter Niederschlag ab. Nach wenigen Minuten ist die Lösung neutral. Sie wird in etwa 50 ccm Wasser gegossen, es setzt sich bald ein weißer, glänzender Niederschlag ab. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Wasserzugabe bis zur beginnenden Trübung. Nach einigem Stehenlassen werden 3 g schneeweiße, glänzende Kristalle vom Schmp. 144–145° erhalten. Misch-Schmp. mit II: 115–120°.

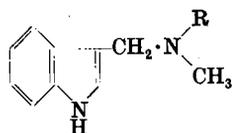


140. Jan Thesing, Hans Mayer und Siegfried Klüssendorf: Über anomal verlaufende Mannich-Reaktionen bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und sekundären aromatischen Aminen*)

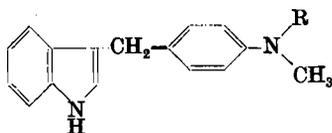
[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 1. April 1954)

Bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin bzw. Indolin in Eisessig entstehen nicht die zu erwartenden Mannich-Basen, sondern *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin bzw. 5-Skatyl-indolin.

Seitdem H. Kühn und O. Stein¹⁾ am Beispiel der Synthese des Gramins (I) gezeigt haben, daß Indol mit Formaldehyd und sekundären Aminen eine Mannich-Kondensation zu *N*-disubstituierten Skatylaminen eingehen kann, sind zahlreiche dieser Mannich-Basen des Indols synthetisiert worden^{2,3)}. Unter diesen Verbindungen findet sich eine nach W. J. Brehm



I: R = CH₃
II: R = C₆H₅



III: R = H
IV: R = CH₃

und H. G. Lindwall³⁾ aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin erhältliche Substanz der Summenformel C₁₆H₁₆N₂ vom Schmp. 126–127°, für die von den Autoren die Konstitution eines Methyl-phenyl-skatyl-amins (II) angenommen

*) Beiträge zur Chemie des Indols, IV. Mittel.; III. Mittel.; J. Thesing, Chem. Ber. 87, 692 [1954].

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 567 [1937].

²⁾ Vergl. z. B. die Zusammenstellung von P. L. Julian, E. W. Meyer u. H. C. Printy in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. III (Wiley & Sons Inc., New York 1952), S. 54. ³⁾ J. org. Chemistry 15, 685 [1950].

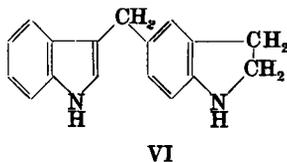
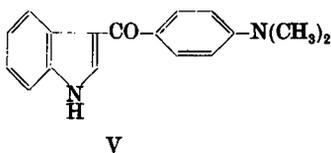
wurde. Eine Verbindung der Struktur II erschien uns nun deshalb von besonderem Interesse, da zu erwarten war, daß in ihr der in I schon locker gebundene basische Stickstoff der Seitenkette durch den Phenyl-Rest noch weiter gelockert sein würde; II sollte also noch reaktionsfähiger als I sein⁴⁾.

Wir haben daher die angeblich zu II führende Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin durchgeführt und hierbei eine Substanz der Formel $C_{16}H_{16}N_2$ vom Schmp. 127–128° erhalten, die zweifellos mit dem von Brehm und Lindwall beschriebenen Produkt identisch ist.

Brehm und Lindwall³⁾ haben diese Verbindung nur in 7-proz. Ausbeute erhalten. Wir konnten die Ausbeute an Substanz vom Schmp. 127–128° verbessern (es wurden 40% d.Th. an fast reiner Base erhalten), indem wir die Formalin-Lösung langsam zu der Lösung von Indol und Methylanilin in Eisessig zutropfen ließen; offenbar werden bei dieser Arbeitsweise Nebenreaktionen, wie z. B. die Bildung von 3.3'-Diindolyl-methan aus Indol und Formaldehyd⁵⁾, zurückgedrängt.

Wie wir nun festgestellt haben, kommt dieser Verbindung nicht die auf Grund ihrer Bildung zu erwartende Formel II, sondern die Konstitution eines *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilins (III) zu. Die Substanz vom Schmp. 127–128° zeigte bei der Zerewitinoff-Bestimmung 2 aktive H-Atome. Sie ließ sich weiterhin (im Gegensatz zum Verhalten der im allgemeinen nur schwer acetylierbaren Imino-Gruppe von Indol-Derivaten) schon bei Zimmertemperatur in Pyridin mit Acetanhydrid acetylieren; das hierbei entstehende Monoacetyl-Derivat besitzt noch 1 aktives H-Atom. Die aus dem Formaldehyd stammende Methylen-Gruppe, die Indol- und Methylanilin-Rest miteinander verknüpft, kann also auch in letzterem nicht am Stickstoff, sondern muß am Kern stehen.

Bei der Einwirkung von Methyljodid in Aceton auf die Base $C_{16}H_{16}N_2$ vom Schmp. 127–128° entstand eine homologe Base $C_{17}H_{18}N_2$ vom Schmp. 143.5 bis 144.5° sowie deren Jodmethylat; auch dies ist wieder ein Hinweis, daß die Base nicht die Konstitution des tertiärenamins II haben kann. Die Konstitution der Base vom Schmp. 143.5–144.5° ließ sich nun wie folgt beweisen: Nach der von B. Oddo und L. Sessa⁶⁾ zuerst beschriebenen Methode zur Darstellung von β -Indolyl-ketonen haben wir aus β -Indolyl-magnesiumjodid und 4-Dimethylamino-benzoylchlorid 3-[4-Dimethylamino-benzoyl]-indol (V)



dargestellt. Dieses Keton wurde dann in Analogie zu den kürzlich von E. Leete und L. Marion⁷⁾ bei anderen β -Indolyl-ketonen durchgeführten Re-

⁴⁾ So ist z. B. auch Dimethyl-phenyl-benzyl-ammoniumchlorid reaktionsfähiger als Trimethyl-benzyl-ammoniumchlorid; vergl. H. R. Snyder u. J. C. Speck, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 2895 [1939].

⁵⁾ H. v. Dobeneck u. G. Maresch, *Angew. Chem.* **63**, 469 [1951], haben die Bildung von 3.3'-Diindolyl-methan als Nebenprodukt bei der Darstellung von Gramin (I) beobachtet. ⁶⁾ *Gazz. chim. ital.* **41** I, 234 [1911]. ⁷⁾ *Canad. J. Chem.* **31**, 775 [1953].

duktionsversuchen mit Lithiumaluminiumhydrid zu *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV) reduziert, das sich als identisch mit dem Methylierungsprodukt der Base vom Schmp. 127–128° erwies. Hiermit war die Konstitution der letztgenannten Base im Sinne der Formel III bewiesen.

Wir haben weiterhin gefunden, daß die zu III führende anomal verlaufende Mannich-Reaktion auch bei Verwendung von anderen sekundären aromatischen Aminen beobachtet werden kann. So erhält man aus Indol, Formaldehyd und Indolin eine Base der Formel $C_{17}H_{16}N_2$, die 2 aktive H-Atome enthält, bei Zimmertemperatur in Pyridin von Acetanhydrid acetyliert wird und der in Analogie zur Bildung von III die Konstitution eines 5-Skatylindolins (VI) zukommen dürfte^{7a)}.

Da wir aus Dimethylanilin, Formaldehyd und Indol keine der Bildung von III analoge Kondensation zu IV beobachten konnten, vermuten wir, daß die Bildung von III nicht unmittelbar, sondern über die echte Mannich-Base II erfolgt, die sich dann im Sinne einer Hofmann-Martius-Umlagerung⁸⁾ zu III umlagert. Daß eine derartige Umlagerung bereits unter den milden Reaktionsbedingungen der Bildung von III (12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur in Eisessig) erfolgt, ließe sich, wie eingangs erwähnt, aus der besonders starken Lockerung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung in der basischen Seitenkette von II verstehen. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß auch das II analoge Phenyl-skatyl-amin schon von verdünnter Essigsäure bei Zimmertemperatur zersetzt wird⁹⁾.

Über die Darstellung und Eigenschaften der Base II werden wir demnächst berichten.

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

N-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III): 23.4 g (0.20 Mol) Indol und 23.5 g (0.22 Mol) Methylanilin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, auf 5° abgekühlt und 0.20 Mol 40-proz. Formalinlösung während etwa 5 Min. tropfenweise zugegeben. Nach 12stdg. Stehenlassen im Dunkeln bei Zimmertemperatur wurde die rote, viskose Lösung mit 200 ccm Wasser verdünnt, wobei sich eine gelbe Schmiere abschied, die durch Zugabe von 50 ccm 5*n* HCl wieder in Lösung gebracht wurde. Zur Abtrennung neutraler Reaktionsprodukte wurde zweimal mit Äther ausgeschüttelt, der in der wäßr. Schicht gelöste Äther i. Vak. bei Zimmertemperatur entfernt und dann mit 2*n* NaOH alkalisch gemacht. Dabei fielen 36 g (76% d. Th.) einer gelben, von Kristallen durchsetzten Schmiere, die mit Äthanol angerieben wurde. Es wurden so 18.9 g (40% d. Th.) schwach bräunlich gefärbter Kristalle vom Schmp. 124–127° (Sintern ab 120°) erhalten. Aus Methanol farblose Nadeln vom konstanten Schmp. 127–128°; Reinausbeute 24% d. Th.¹¹⁾

$C_{16}H_{16}N_2$ (236.3) Ber. C 81.32 H 6.83 N 11.86 Gef. C 81.02 H 7.19 N 11.63

^{7a)} Vergl. hierzu auch die in ähnlicher Weise zu einem unsymmetrischen Kondensationsprodukt führende, von R. S. Corley u. E. R. Blout, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 761 [1947], untersuchte Umsetzung von β -Naphthol mit Formaldehyd und β -Naphthylamin in siedendem Benzol.

⁸⁾ A. W. Hofmann u. C. A. Martius, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **4**, 742 [1871]; weitere Literatur bei C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry* (Cornell University Press, Ithaca 1953), S. 615f. sowie bei J. H. Brewster u. E. L. Eliel, *Organic Reactions*, Bd. VII (Wiley & Sons Inc., New York 1953), S. 135.

⁹⁾ J. Thesing, *Chem. Ber.* **87**, 507 [1954].

¹⁰⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

¹¹⁾ Brehm u. Lindwall⁹⁾ erhielten bei der gleichen Umsetzung die Substanz in 7-proz. Ausbeute mit dem Schmp. 126–127°.

Die Substanz ist im Gegensatz zu Phenyl-skatyl-amin⁹) gegen Säure beständig. Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol:

Ber. (für 2 akt. H) CH_4 5.30 ccm

Gef. CH_4 5.36 ccm (bei 20°), 5.45 ccm (bei 90°)

Acetylderivat: Die Lösung von 1.18 g III in 5 ccm Pyridin und 5.1 g Acetanhydrid blieb 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann mit 25 ccm Wasser verdünnt. Das hierbei ausfallende Öl kristallisierte beim Reiben mit dem Glasstab; Ausb. 1.39 g (100% d.Th.) vom Schmp. 155–157° (Sintern ab 145°). Aus Äthanol Blättchen vom Schmp. 158.5°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (278.3) Ber. C 77.68 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.49 H 6.53 N 10.11

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol:

Ber. (für 1 akt. H) CH_4 1.66 ccm

Gef. CH_4 1.33 ccm (bei 22°), 1.66 ccm (bei 90°)

5-Skatyl-indolin (VI) wurde analog durch Zutropfen von 0.20 Mol Formalin-Lösung zu einer Lösung von je 0.20 Mol Indol und Indolin in 100 ccm Eisessig bei 15–20° innerhalb von 15 Min. erhalten. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur im Dunkeln wurde die rote Reaktionslösung unter Rühren und Kühlen in 500 ccm 4*n* NaOH eingegossen und die ausgefallene Schmiere in 250 ccm Äther aufgenommen. Das als Ätherrückstand verbliebene dunkel gefärbte Öl (49.2 g, 99% d.Th., bez. auf VI), wurde mit Benzol angerieben und gekühlt; es fielen 24.7 g (49.7% d.Th.) Kristalle vom Schmp. 144–147° (Sintern ab 136°). Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 147–148°; Reinausbeute 30% d. Theorie.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (248.3) Ber. C 82.23 H 6.50 N 11.28 Gef. C 82.42 H 6.52 N 11.13

Die Substanz ist gegen Säure beständig.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol/Pyridin:

Ber. (für 2 akt. H) CH_4 2.20 ccm

Gef. CH_4 1.69 ccm (bei 19°), 2.08 ccm (bei 90°)

Das Acetylderivat wurde wie oben beschrieben mit 96-proz. Ausbeute gewonnen. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 187–188°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (290.3) Ber. C 78.59 H 6.25 N 9.65 Gef. C 78.37 H 6.24 N 9.62

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol/Pyridin:

Ber. (für 1 akt. H) CH_4 0.87 ccm

Gef. CH_4 0.72 ccm (bei 20°), 0.84 ccm (bei 90°)

Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Dimethylanilin: Zur Lösung von 4.7 g (0.040 Mol) Indol und 5.33 g (0.044 Mol) Dimethylanilin in 10 ccm Eisessig ließ man bei 5° 0.040 Mol Formalin-Lösung zutropfen. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt, wobei sich eine gelbe Schmiere abschied. Es gelang nicht, aus dieser Schmiere mit 2*n* HCl Base IV herauszulösen.

Umsetzung von III mit Methyljodid: 2.36 g (0.01 Mol) III wurden in 6 ccm trockenem Aceton gelöst und bei 15° mit der 10molaren Menge Methyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, dann wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt; Ausb. 2.92 g vom Schmp. 175–182° (Sintern ab 173°). Dieses Produkt erwies sich als Gemisch des Hydrojodids und des Jodmethylats von IV.

Zur Trennung der Jodide wurden 1.2 g des Rohprodukts in 250 ccm siedendem Wasser gelöst, von Spuren ungelöstem abfiltriert und in der Hitze mit 8 ccm gesättigter wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, wobei sich eine zuerst ölige, dann kristalline Substanz abschied. Das heiß abgesaugte Produkt wog 0.35 g und schmolz bei 129–136°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol und aus Cyclohexan wurde die Base in farblosen Nadeln vom Schmp. 143.5–144.5° erhalten; sie erwies sich identisch mit der durch Reduktion von V mit LiAlH_4 erhaltenen Base vom gleichen Schmp. (Mischprobe).

Beim Abkühlen des wäbr. Filtrats fielen 0.30 g farbloser Stäbchen vom Schmp. 193 bis 198° (Sintern ab 110°). Durch Umkristallisieren aus Wasser wurde hieraus eine Substanz vom Schmp. 206–207° (schwaches Sintern ab 200°) erhalten, die im Gemisch mit aus IV erhaltenem *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin-jodmethylat vom gleichen Schmp. keine Depression gab.

3-*[p*-Dimethylamino-benzoyl]-indol (V): Zu der in der üblichen Weise aus 0.25 g Magnesiumspänen, 0.64 ccm Methyljodid und 0.95 g Indol in 14 ccm absol. Äther dargestellten Lösung von β -Indolyl-magnesiumjodid ließ man die Suspension von 0.95 g 4-Dimethylamino-benzoylchlorid¹²⁾ in 100 ccm absol. Äther zutropfen. Hierbei schied sich eine orangefarbene Schmiere ab, von der nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß der Äther abdekantiert wurde. Die Schmiere wurde dann mit 5 ccm 2*n*HCl und 10 ccm Wasser versetzt, die hierbei erhaltenen farblosen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 1.07 g (50% d.Th.) vom Schmp. 168–172° (Zers.). Aus der ätherischen Schicht ließen sich noch 30 mg der gleichen Substanz gewinnen. Aus Äthanol Blättchen vom Schmp. 212–213°.

$C_{17}H_{16}ON_2$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.35 H 6.21 N 10.39

Die Verbindung V wird durch 10 Min. langes Kochen mit 10-proz. wäßrig-alkohol. Natronlauge nicht verändert.

N,N-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV): Die Suspension von 0.38 g der reinen Substanz V in 40 ccm absol. Äther wurde unter Rühren mit der 5 molaren Menge 1 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei V in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch wurde mit feuchtem Äther hydrolysiert und die Ätherschicht dekantiert. Nachdem der Rückstand mit 2*n*NaOH teilweise in Lösung gebracht und ausgeäthert worden war, wurden die Ätherauszüge vereinigt. Als Ätherrückstand blieben 0.30 g (83.4% d.Th.) Kristalle vom Schmp. 142–143.5° (Sintern ab 115°). Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 143.5–144.5°.

$C_{17}H_{18}N_2$ (250.3) Ber. C 81.57 H 7.25 N 11.19 Gef. C 81.48 H 7.41 N 11.25

Die Substanz färbt sich an Licht und Luft langsam rot. Sie ist gegen Säure beständig.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol:

Ber. (für 1 akt. H) CH_4 1.41 ccm

Gef. CH_4 1.46 ccm (bei 21°), 1.48 ccm (bei 90°)

Das Hydrojodid von IV fällt bei der Zugabe von Kaliumjodid zur essigsäuren wäßr. Lösung von IV. Aus Wasser farblose Prismen vom Schmp. 189–190°. Das Salz verliert beim Trocknen i. Hochvak. bei 100° in 1 Stde. 5.13%, entspr. 1 Mol H_2O (ber. 4.54%) an Gewicht.

$C_{17}H_{19}N_2J$ (378.3) Ber. C 53.97 H 5.06 J 33.55 Gef. C 53.85 H 5.29 J 34.04

Das Jodmethylat von IV wurde durch Einwirkung von Methyljodid auf die Base in Aceton mit 93.5-proz. Ausbeute erhalten. Aus Wasser farblose Säulen vom Schmp. 206–207° (schwaches Sintern ab 200°), die sich am Licht langsam rot verfärben. Das Salz verliert beim Trocknen i. Hochvak. bei 100° in 2 Stdn. 2.29%, entspr. $\frac{1}{2}$ Mol H_2O (ber. 2.25%) an Gewicht.

$C_{18}H_{21}N_2J$ (392.3) Ber. C 55.11 H 5.40 J 32.35 Gef. C 55.36 H 5.50 J 32.41

¹²⁾ Dargestellt nach H. Staudinger u. R. Endle, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1046 [1917], Schmp. 145° (Lit. 145–147°).