

aus absol. Methanol zweimal umkristallisiert. Das *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-anilid (IIb) bildet verfilzte weiße Nadelchen, die zu Rosettchen angeordnet sind. Schmp. 197 bis 198° (Zers.). Die Substanz ist stark reibungselektrisch, sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme. Leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, wenig löslich in Chloroform, Äther, Petroläther. Die Drehwertsbestimmung wurde in 1-proz. wäßr. Lösung durchgeführt. I. Ablesung nach 20 Min.:  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-26.9^\circ \rightarrow -2.1^\circ \pm 2.0^\circ$ . Zur Analyse wurde 10 Stdn. über Diphosphorpentoxyd bei 56° getrocknet.

$C_{14}H_{20}O_5N_2$  (296.3) Ber. C 56.74 H 6.80 N 9.46 Gef. C 56.77 H 7.13 N 9.33

2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (IIIc): 0.41 g Brom-tetraacetyl-glucosamin in 50 ccm Chloroform werden mit 0.375 g *p*-Anisidin, das in 10 ccm Chloroform gelöst ist, versetzt. Bald scheidet sich *p*-Anisidin-hydrobromid ab. Nach 24 Stdn. wird abfiltriert, das Chloroform abdestilliert und der braune, zähe Rückstand mit 50 ccm absol. Äther angerieben, wobei sich braune Flocken abscheiden, die sich nach einiger Zeit an der Gefäßwandung absetzen. Man gießt die Flüssigkeit ab, wäscht zweimal mit absol. Äther nach und löst in 5 ccm absol. Methanol. Beim Versetzen mit Äther/Petroläther setzt Trübung ein. Nach mehrtägig. Aufbewahren bei 0° haben sich helle, feine Nadelchen abgeschieden. Ausb. 0.15 g (33% d.Th.). Nach der Umkristallisation aus absol. Methylalkohol erhält man das 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (IIc) in Form feiner, flacher Stäbchen vom Schmp. 183–184° (Zers.), die schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser, dagegen löslich in Methanol, Äthanol und *n*-Butanol sind. Fehlingsche Lösung wird in der Wärme reduziert.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+12^\circ \pm 2^\circ$  konst. (1-proz. Lösung, Chloroform).

$C_{21}H_{23}O_9N_2$  (452.5) Ber. C 55.74 H 6.24 N 6.19 Gef. C 55.70 H 6.28 N 6.13

## 146. Heinrich Hellmann und Franz Lingens: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen, IX. Mittel.\*): Scheinbare Cyanomethylierungen durch Dialkylamino-acetonitrile

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen]

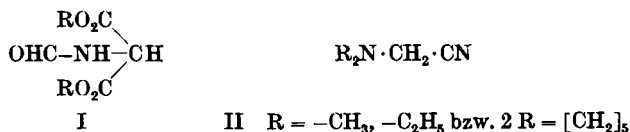
(Eingegangen am 13. April 1954)

Die Untersuchung der Umsetzung von Indol mit Dialkylamino-acetonitrilen läßt erkennen, daß zuerst eine Transaminomethylierung zwischen den beiden Reaktionspartnern unter Bildung von Dialkylamino-skatol und Blausäure stattfindet, worauf sich das Dialkylamino-skatol z.Tl. mit unverändert gebliebenem Indol zu  $\beta$ . $\beta'$ -Diindolyl-methan, zu einem anderen Teil mit der entstandenen Blausäure zu  $\beta$ -Indolyl-acetonitril umsetzt. Mit Acylamino-malonestern reagieren die Dialkylamino-acetonitrile unter gleichen Bedingungen nicht; sie besitzen also keine cyanomethylierende Fähigkeit. Scheinbare Cyanomethylierungen können erfolgen, wenn durch Transaminomethylierung zwischen Dialkylamino-acetonitril und dem Kondensationspartner – wie im Falle des Indols – eine tertiäre Mannich-Base gebildet wird, welche auf die gleichzeitig entstehende Blausäure C-alkylierend wirkt.

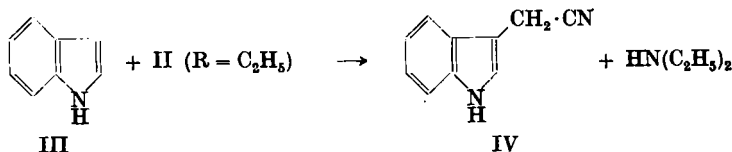
Vor einiger Zeit haben wir versucht, Dialkylamino-acetonitrile (II), welche als tertiäre Mannich-Basen der Blausäure aufgefaßt werden können, mit Formamino-malonester (I) zu kondensieren, in der Hoffnung, den Ester mit Hilfe der Dialkylamino-acetonitrile cyanomethylieren zu können und dann

\* ) VIII. Mittel.: H. Hellmann u. F. Lingens, Angew. Chem. 66, 201 [1954].

durch Hydrolyse des Reaktionsproduktes Asparaginsäure zu erhalten<sup>1)</sup>. Die Versuche schlugen fehl. Auch mit den quartären Salzen der Dialkylamino-acetonitrile und den Natriumverbindungen der Acylamino-malonester konnte die gewünschte Kondensation nicht erreicht werden<sup>2)</sup>. Inzwischen haben E. I.



Eliel und N. J. Murphy<sup>3)</sup> ebenfalls vergeblich versucht, Acetophenon, Naphthyl-(2)-methyl-äther und  $\beta$ -Naphthol durch Diäthylamino-acetonitril zu cyanomethylieren. Dagegen gelang ihnen die Umsetzung von Indol (III) und Diäthylamino-acetonitril zu Indolyl-(3)-acetonitril (IV) und Diäthylamin. Da



wir die Kondensation von Dialkylamino-acetonitrilen mit Acylamino-malonestern in indifferenten Lösungsmitteln (Benzol, Toluol, Xylol) i. Ggw. katalytischer Mengen von Natriumhydroxyd versucht hatten, Eliel und Murphy dagegen die Umsetzung von Indol mit Diäthylamino-acetonitril ohne Lösungsmittel und ohne Kondensationsmittel durch 6stdg. Erhitzen auf 170° erreichten, während sie bei Temperaturen unterhalb von 160° keine Reaktion mehr feststellen konnten, haben wir die Cyanomethylierungsversuche der Acylamino-malonester unter diesen drastischen Bedingungen wiederholt, jedoch wiederum ergebnislos. Dieser Befund war der Anlaß zu einer Untersuchung der Reaktionsweise der Dialkylamino-acetonitrile.

Die relativ schlechte Ausbeute von 33–44% an Indolyl-(3)-acetonitril, welche Eliel und Murphy erhielten, ließ hoffen, aus den übrigen bei der Umsetzung von Indol mit Diäthylamino-acetonitril entstehenden Verbindungen Anhaltspunkte für den Reaktionsmechanismus der Cyanomethylierungsreaktion gewinnen zu können. Bei der Durchführung der Reaktion im 0.05-mol. Ansatz zeigte sich zunächst, daß das entweichende Gas nicht einheitlich war. Neben Diäthylamin, das als Pikrat identifiziert wurde, ließen sich beträchtliche Mengen von Blausäure durch Geruch und die Berlinerblau-Reaktion nachweisen. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Diäthylamino-acetonitrils wurde eine kleine Probe des zurückgebliebenen braunen Öles papierchromatographiert, wobei sich als Lösungsmittelsystem ein Gemisch gleicher Teile von Methanol und Wasser als günstig erwies. Die Indolderivate

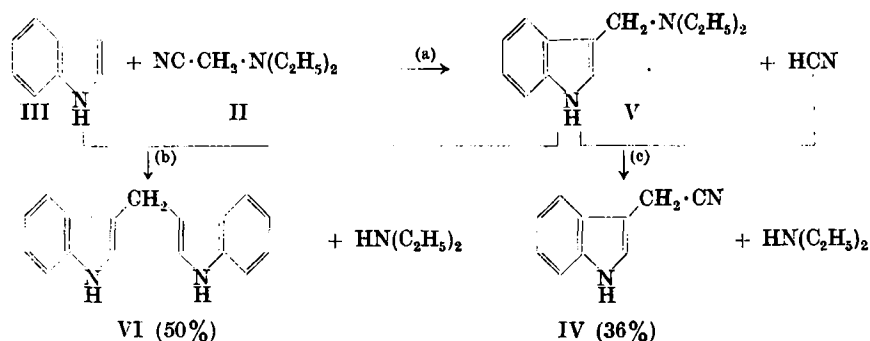
<sup>1)</sup> H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951].

<sup>2)</sup> H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 3589 [1953].

wurden mit Ehrlichs Reagens (salzsaure Lösung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd) auf dem Papierchromatogramm sichtbar gemacht und durch parallel laufende bekannte Substanzen identifiziert. Das Chromatogramm zeigte drei scharf umrissene Flecke, von denen der orangefarbene, später dunkelviolette mit dem  $R_F$ -Wert 0.63 dem Indol und der hellgelbe, später blaugrüne mit dem  $R_F$ -Wert 0.74 dem Indolyl-(3)-acetonitril zugeordnet werden konnten. Der dritte, rosafarbene hätte nach seinem  $R_F$ -Wert von 0.58 als  $\omega$ -Diäthylamino-skatoI angesprochen werden können; dieses kommt jedoch nicht in Betracht, da Diäthylamino-skatoI mit Ehrlichs Reagens keinen rosafarbenen, sondern einen hellgelben, später blaugrün werdenden Fleck gibt. Da gerade die Identifizierung dieser Substanz aufschlußreich erschien, wurde ihre Isolierung versucht. Sie gelang durch Auflösen des Öles in dem gleichen Volumen Benzol, aus dem sich beim Stehenlassen in der Kälte 3.1 g eines krist. Stoffes abschieden, welcher nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 167° schmolz und für ein Methylen-bis-indol zutreffende Analysenwerte ergab. Der Misch-Schmelzpunkt mit  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan (VI)\*\*) zeigte keine Erniedrigung. Die Ausbeute an dieser Substanz beträgt 50 % d.Th., bezogen auf Indol. Aus der Mutterlauge wurden nach dem Abdestillieren des Benzols 2.8 g Indolyl-(3)-acetonitril (36 % d.Th.) durch Hochvak.-Destillation erhalten und durch Pikratbildung identifiziert.

Die Befunde lassen eine Deutung des Reaktionsgeschehens nach folgendem Formelschema zu:



Sämtliche in dem Schema aufgeführten Verbindungen sind nach erfolgter Reaktion nachweisbar, mit Ausnahme des Diäthylamino-skatoIs (V).

Die skizzierten Reaktionen stehen in Übereinstimmung mit den Erfahrungen und der Theorie über die Fähigkeit tertiärer Amine zur C-Alkylierung. Tertiäre Amine können nur dann C-alkylierend wirken, wenn ihre Konstitution die intermediäre Ausbildung eines additionsfähigen ungesättigten Systems unter Abspaltung von sekundärem Amin zuläßt. Bezüglich dieses Eliminierungs-Additions-Mechanismus sei auf dessen ausführliche Behandlung im Rahmen einer Übersicht über die C-Alkylierung mit tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen hingewiesen<sup>4)</sup>. Dieser Reaktionsweg ist den Di-

\*\*\*) Für die Überlassung einer Substanzprobe von  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan danken wir Frhr. v. Dobeneck, München, herzlich.

<sup>4)</sup> H. Hellmann, *Angew. Chem.* **65**, 473 [1953].

alkylamino-acetonitrilen versperrt, da sich am C-Atom in  $\beta$ -Stellung zum Amino-Stickstoff kein abspaltbares H-Atom befindet. Solche tertiären Mannich-Basen neigen, wie zuerst an den Mannich-Basen des Dioxindols<sup>5)</sup> und später an denjenigen der Acylamino-malonester<sup>2)</sup> gefunden wurde, zu einem Austausch ihrer Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein reaktionsfähiges H-Atom des Kondensationspartners. Inzwischen sind weitere Beispiele eines derartigen Austausches aufgefunden worden, über welche demnächst berichtet werden soll. Zur Kennzeichnung dieses Vorganges wird der Ausdruck „Transaminomethylierung“ vorgeschlagen.

Die Transaminomethylierung zwischen Indol und Diäthylaminomethylacetonitril führt zu Diäthylamino-skatol (V) und Blausäure, die zum Teil gasförmig entweicht und nachgewiesen werden kann (Reaktion a des Formelschemas). Diäthylamino-skatol wird im Reaktionsgemisch nicht gefunden, was in Anbetracht seiner Reaktionsfähigkeit nicht verwunderlich ist. Es setzt sich zu einem beträchtlichen Teil mit unverändertem Indol im Sinne einer C-Alkylierung zu  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan (VI) und Diäthylamin (Reaktion b) um; durch diese Reaktion geht etwa die Hälfte des eingesetzten Indols verloren. Der Rest des Diäthylamino-skatols reagiert mit der ebenfalls durch Reaktion a entstandenen Blausäure unter Bildung von  $\beta$ -Indolyl-acetonitril (IV) und Diäthylamin (Reaktion c). Die Bildung des  $\beta$ -Indolyl-acetonitrils beruht also nicht auf einer Cyanomethylierung des Indols durch Diäthylamino-acetonitril, sondern auf einer C-Alkylierungsreaktion zwischen Blausäure und Diäthylamino-skatol, welche beide durch eine vorausgegangene Transaminomethylierung zwischen den Ausgangssubstanzen entstanden sind. Die Reaktion steht in völliger Analogie zu den früher beschriebenen Synthesen von Tryptophan<sup>6)</sup> und Glutaminsäure<sup>1)</sup> aus den Mannich-Basen des Formamino-malonesters und Indol bzw. Malonester<sup>2)</sup>. Wie das Papierchromatogramm zeigt, bleibt ein Teil des eingesetzten Indols unverändert zurück, ein weiterer dürfte der Zersetzung anheimfallen. Das gleiche Reaktionsbild wird erhalten, wenn man Indol 7 Stdn. mit überschüssigem Dimethylamino-acetonitril (Sdp. 136°) kocht.

Die skizzierte Auffassung von der Entstehungsweise des  $\beta$ -Indolyl-acetonitrils setzt voraus, daß Dialkylamino-skatole und Blausäure ohne Kondensationsmittel und ohne Lösungsmittel unter Bildung von Indolyl-(3)-acetonitril reagieren können. K. Bauer und H. Andersag<sup>7)</sup> haben Gramin und Blausäure in Benzol als Lösungsmittel zu Indolyl-acetonitril umgesetzt. Ein Versuch hat gezeigt, daß die Reaktion auch ohne Verdünnung mit Benzol vor sich geht; wenn man Gramin mit wasserfreier Blausäure 5 Stdn. im Bombenrohr auf 80° erhitzt, so entstehen Indolyl-(3)-acetonitril und Dimethylamin.

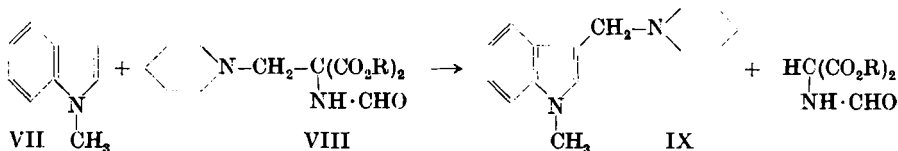
Bei der oben zum Vergleich zitierten Tryptophan-Synthese entstehen zuerst aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester (VIII) durch

<sup>5)</sup> H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. 84, 901 [1951].

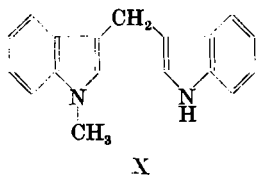
<sup>6)</sup> A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 175 [1949].

<sup>7)</sup> Amer. Pat. 2222344; C. A. 35, 1807 [1941].

Transaminomethylierung Piperidino-skatol und Formamino-malonester, zwischen denen sodann eine C-Alkylierungsreaktion unter Bildung von Skatylformamino-malonester und Piperidin stattfindet. Ersetzt man in dieser Umsetzung das Indol durch *N*-Methyl-indol (VII), so erfolgt nur die Transaminomethylierung zu 1-Methyl-3-piperidinomethyl-indol (IX) und Formamino-malonester; die C-Alkylierungsreaktion hingegen bleibt aus, weil der Mannich-Base des *N*-Methyl-indols (IX) der Eliminierungs-Additions-Mechanismus versperrt ist:



Aus Analogiegründen ist aus *N*-Methyl-indol und Diäthylamino-acetonitril keine Bildung von *N*-Methyl-indolyl-(3)-acetonitril, sondern günstigstenfalls eine Transaminomethylierung zu 1-Methyl-3-diäthylaminomethyl-indol und Blausäure zu erwarten. Die Versuche haben ergeben, daß auch die Transaminomethylierung nicht stattfindet, wenn man *N*-Methyl-indol mit Diäthylamino-acetonitril zum Sieden erhitzt. Das *N*-Methyl-indol wird größtenteils zurückgewonnen.



Es wurde lediglich etwas 1-Methyl-3-skatyl-indol (X) vom Schmp. 128° als krist. Reaktionsprodukt isoliert. Seine Entstehung erklärt sich aus dem Vorhandensein geringer Mengen Indols in dem durch Methylierung von Indol mit Methyljodid<sup>8)</sup> hergestellten *N*-Methyl-indol. Der Indolgehalt des *N*-Methyl-indols gibt sich im UR-Spektrum zu erkennen; H. R. Snyder und E. L. Eliel<sup>9)</sup> haben bereits die gleiche Beobachtung an dem auf diese Weise hergestellten *N*-Methyl-indol gemacht. Das beigemengte Indol reagiert, wie oben beschrieben, mit Diäthylamino-acetonitril unter Transaminomethylierung, und das dabei entstehende Diäthylamino-skatol setzt sich mit *N*-Methyl-indol zu 1-Methyl-3-skatyl-indol (X) um.

Herrn Prof. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung unserer Arbeiten.

#### Beschreibung der Versuche

##### Indolyl-(3)-acetonitril (IV)

1. durch Umsetzung von Indol mit Diäthylamino-acetonitril: 5.9 g (0.05 Mol) Indol wurden mit 11.2 g (0.1 Mol) Diäthylamino-acetonitril 7 Stdn. auf 170° erhitzt, wobei ständig ein Stickstoffstrom durch die Reaktionsmischung perlte. Das gasförmig entweichende Amin wurde durch sein Pikrat (Schmp. 72°) als Diäthylamin identifiziert, die gleichzeitig freiwerdende Blausäure durch Bildung von Berliner Blau nachgewiesen. Nach Abdestillieren des überschüss. Diäthylamino-acetonitrils i. Vak. wurde das zurückgebliebene dunkle Öl mit heißem Benzol aufgenommen. In der Kälte schied sich  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan (VI) in krist. Form aus der Benzol-Lösung ab. Schmp. (Benzol) 167°, keine Erniedrigung mit authentischem Material. Ausb. 3.1 g (50.4% d.Th.).

$C_{17}H_{14}N_2$  (264.3) Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.37 Gef. C 82.86 H 5.74 N 11.35

<sup>8)</sup> R. Weißgerber, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 3522 [1910].

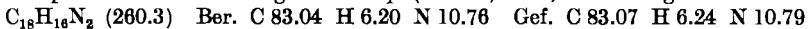
<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 70 1704 [1948]

Die Mutterlauge wurde nach dem Abdampfen des Benzols i. Hochvak. destilliert, wobei Indolyl-(3)-acetonitril überging (Sdp.<sub>0.1</sub> 165°), identifiziert als Pikrat, Schmp. 128°. Ausb. 2.8 g (35.9% d.Th.).

2. durch Umsetzung von Indol mit Dimethylamino-acetonitril: 5.9 g (0.05 Mol) Indol wurden mit 8.4 g (0.1 Mol) Dimethylamino-acetonitril 7 Stdn. zum Sieden erhitzt (Sdp. 137°). Neben Dimethylamin wurde wiederum Blausäure nachgewiesen. Identifizierungen und Aufarbeitung wie unter 1. beschrieben. Ausb. an  $\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan 3.0 g (48% d.Th.), an Indolyl-(3)-acetonitril 2.6 g (33% d.Th.).

3. durch Umsetzung von Gramin mit Blausäure: 400 mg Dimethylaminomethyl-indol (Gramin) wurden mit 2 ccm wasserfreier Blausäure im Einschlußrohr 5 Stdn. auf 80° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres konnte das entweichende Gas als Dimethylamin identifiziert werden. Der Rohrinhalt wurde mit absol. Alkohol herausgelöst, von Alkohol i. Vak. befreit und dann i. Hochvak. destilliert. Bei 160°/0.1 Torr destillierte eine kleine Menge eines hochviskosen Öls über, welches durch sein Pikrat als Indolyl-(3)-acetonitril identifiziert wurde, Schmp. und Misch-Schmp. 128°.

Versuche zur Kondensation von *N*-Methyl-indol mit Diäthylamino-acetonitril: 5 g (0.038 Mol) *N*-Methyl-indol wurden mit 8.55 g (0.76 Mol) Diäthylamino-acetonitril unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Erst nach 1 Stde. konnte Blausäure mit Hilfe der Berlinerblau-Reaktion nachgewiesen werden. Das entweichende Amin wurde durch sein Pikrat als Diäthylamin identifiziert. Nach 7stdg. Erhitzen wurde überschüss. Dimethylamino-acetonitril i. Vak. abdestilliert. Nach diesem Vorlauf ließen sich 3.1 g *N*-Methyl-indol wiedergewinnen. Der mit Benzol aufgenommene Rückstand schied allmählich krist. 1-Methyl-3-skatyl-indol (X) aus, dessen NH-Gruppe sich im UR-Spektrum zu erkennen gab. Schmp. (Benzol) 128°; Ausb. 0.3 g.



Papierchromatographie von Indolderivaten: Die üblichen Lösungsmittelsysteme für die Papierchromatographie lieferten zu hohe  $R_F$ -Werte, so daß keine einwandfreie Auftrennung möglich war. Sehr gut bewährte sich ein Gemisch gleicher Teile von Methanol und Wasser. Zur Sichtbarmachung des Chromatogramms wurde mit einer salzsäuren Lösung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (Ehrlichs Reagens) besprüht<sup>10</sup>). Die Farbe der Flecken verändert sich im Laufe der ersten Stunden, bleibt dann aber tagelang erhalten. In der nachfolgenden Tabelle sind die Farbtonungen und die  $R_F$ -Werte, wie sie mit aufsteigender Technik unter Benutzung von Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043b erhalten wurden, wiedergegeben:

Substanz	$R_F$ -Wert	Farbreaktion
Indol	0.63	orange, später dunkelviolet
Gramin	0.56–0.60	hellgelb, später blaugrün
Diäthylamino-skatol	0.55–0.59	„ „ „
$\beta,\beta'$ -Diindolyl-methan	0.58	rosa
Indolyl-(3)-acetonitril	0.74	hellgelb, später blaugrün
<i>N</i> -Methyl-indol	0.68–0.70	blaugrün
1-Methyl-3-skatyl-indol	0.55	rosa

Transaminomethylierung zwischen *N*-Methyl-indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester: 1.3 g (0.01 Mol) *N*-Methyl-indol, 3.0 g (0.01 Mol) Piperidinomethyl-formamino-malonester<sup>11</sup>) und 0.12 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 10 ccm wasserfreiem Xylol 4 Stdn. bei Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel und eine geringe Menge unverändertes *N*-Methyl-indol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand lieferte bei der Hochvak.-Destillation 1-Methyl-3-piperidinomethyl-indol (IX) (Sdp.<sub>0.05</sub> 130–140°), welches durch sein Pikrat identifiziert wurde, Schmp. und Misch-Schmp. 174°. Ausb. 1.6 g (70% d.Th.).

<sup>10</sup>) E. Kelemen, B. Tanos u. D. Halmagyi, Biochem. J. 47, 138 [1950].

<sup>11</sup>) A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 173 [1949].