

## 174. Jan Thesing und Hans Mayer: Die Umsetzung von Gramin und verwandten Verbindungen mit aromatischen Aminen. Über die Hofmann-Martius-Umlagerung beim Methyl-phenyl-skatyl-amin<sup>\*)</sup>

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

(Eingegangen am 22. Mai 1954)

Beim Erhitzen von Gramin oder Gramin-methosulfat mit Methyl-anilin bzw. Dimethylanilin entstehen unter *C*-Alkylierung die entsprechenden *p*-Skatyl-aniline. Im Gegensatz dazu führt die Einwirkung von Alkali auf eine wäßr. Lösung von Gramin-methosulfat und Methylanilin-acetat bei Zimmertemperatur unter *N*-Alkylierung zum Methyl-phenyl-skatyl-amin. Letzteres bildet sich auch aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in Alkohol. Daß dagegen bei der gleichen Umsetzung in Eisessig *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin gebildet wird, beruht darauf, daß intermediär Methyl-phenyl-skatyl-amin entsteht, das sich in Eisessig im Sinne einer Hofmann-Martius-Umlagerung zu *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin umlagert. Es wird nachgewiesen, daß diese „Umlagerung“ in Wirklichkeit eine intermolekular ablaufende Reaktion ist.

Die Einwirkung von Methyljodid auf Methyl-phenyl-skatyl-amin in Aceton führt unter Umlagerung zu *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin sowie zu dessen Jodmethyolat. *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin entsteht auch unter Abspaltung von Methylanilin, Phenylhydroxylamin bzw. Wasser bei der Einwirkung von Methyl-phenyl-skatyl-amin, *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamin bzw. von 3-Oxymethyl-indol auf Dimethylanilin bei Zimmertemperatur in Eisessig.

Wie wir kürzlich gefunden haben, entsteht bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig nicht die zu erwartende Mannich-Base II, sondern man erhält in anomal verlaufender Mannich-Reaktion *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III)<sup>1)</sup>. Wir haben nun in Weiterverfolgung unseres Zieles, die Verbindung II in ihren chemischen Eigenschaften mit Gramin zu vergleichen, versucht, II auf einem anderen Wege zu gewinnen. Zur Darstellung von Mannich-Basen kann man außer der Mannich-Kondensation auch Aminogruppen-Austausch-Reaktionen von anderen Mannich-Basen oder deren quartären Salzen mit Aminen heranziehen<sup>2)</sup>. Es lag daher nahe, Gramin bzw. dessen quartäre Salze als Ausgangsmaterial für die Synthese des Methyl-phenyl-skatyl-amins (II) zu verwenden.

Wir erhielten beim 3stdg. Erhitzen von Gramin mit Methylanilin bei Anwesenheit geringer Mengen katalytisch wirksamen Natriumcarbonats auf 150° aber nicht die zu erwartende Mannich-Base II, sondern wiederum *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III), das durch Vergleich mit der aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig dargestellten Base<sup>1)</sup> identifiziert wurde; es hatte also

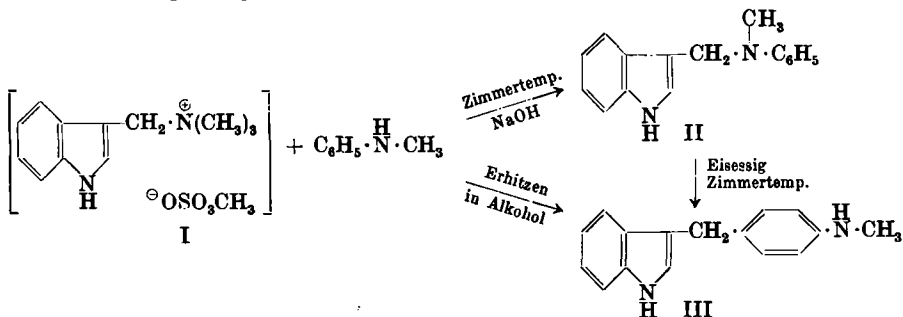
<sup>\*)</sup> Beiträge zur Chemie des Indols, V. Mittel.; IV. Mittel.: J. Thesing, H. Mayer u. S. Klüssendorf, Chem. Ber. 87, 901 [1954]. Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 29. 4. 1954 auf der Südwestdeutschen Chemie-Dozenten-Tagung in Erlangen gehaltenen Vortrags dar; vergl. das Referat Angew. Chem. 66, 340 [1954].

<sup>1)</sup> Vergl. die IV. Mittel.\*)

<sup>2)</sup> Literatur vergl. J. Thesing, Chem. Ber. 87, 507 [1954].

eine *C*-Alkylierung des aromatischen Amins<sup>3)</sup> stattgefunden. Eine analoge Reaktion konnten wir auch bei der analog durchgeführten Umsetzung von Gramin mit Dimethylanilin beobachten, die zu *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV) führte. Die Konstitution der so erhaltenen Base IV geht daraus hervor, daß sie identisch ist mit dem aus 3-[*p*-Dimethylamino-benzoyl]-indol durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  erhaltenen *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin<sup>1)</sup> (IV).

Da wir annehmen mußten, daß bei der hohen Reaktionstemperatur etwa gebildetes II sich in Analogie zu dem von R. S. Corley und E. R. Blout<sup>4)</sup> beschriebenen 1-[2'-Naphthylamino-methyl]-naphthol-(2) umlagern würde, haben wir an Stelle von Gramin die im allgemeinen schon unter milden Bedingungen mit Aminen reagierenden, erstmalig von C. Schöpf und J. Thesing rein dargestellten quartären Salze des Gramins<sup>5)</sup> mit Methylanilin umgesetzt. Während Gramin-methosulfat (I) mit den stark basischen aliphatischen Aminen bereits bei Zimmertemperatur unter Aminogruppen-Austausch reagiert<sup>5)</sup>, konnten wir bei der Einwirkung des schwächer basischen Methylanilins auf I in Methanol bei Zimmertemperatur keine nennenswerte Umsetzung beobachten. Man hat nun zwei Möglichkeiten, eine Reaktion von I mit Methylanilin zu erzwingen: einmal kann man das quartäre Salz I bei Anwesenheit von Methylanilin mit Alkali zersetzen<sup>6)</sup>, zum anderen kann man die beiden Reaktionskomponenten durch Erhitzen, z. B. in alkoholischer Lösung, zur Umsetzung bringen.



Beim Erhitzen von Gramin-methosulfat (I) mit Methylanilin oder auch mit Dimethylanilin in alkoholischer Lösung erhielten wir jedoch nicht II bzw. dessen Methosulfat, sondern wiederum die *p*-Skatyl-aniline III bzw. IV; also auch unter diesen Bedingungen tritt statt der erwarteten Alkylierung am Stickstoff bereits eine *C*-Alkylierung ein.

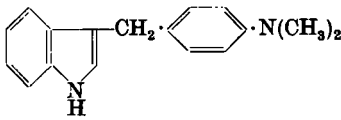
<sup>3)</sup> Dies ist das erste Beispiel für die Alkylierung eines aromatischen Amins durch eine Mannich-Base. Literatur über die Alkylierung anderer nucleophiler Substanzen mit Mannich-Basen in den Zusammenfassungen von J. H. Brewster u. E. L. Eliel, *Organic Reactions*, Bd. VII (Wiley u. Sons, New York 1953), S. 99f. u. von H. Hellmann, *Angew. Chem.* **65**, 473 [1953].

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **69**, 761 [1947].

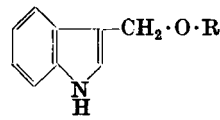
<sup>5)</sup> C. Schöpf u. J. Thesing, *Angew. Chem.* **63**, 377 [1951].

<sup>6)</sup> Dieses Verfahren hat der eine von uns (J. T., l. c.)<sup>2)</sup> kürzlich zur Darstellung des *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamins verwandt.

Macht man dagegen eine wäßrige Lösung von I und Methylanilin-acetat mit  $2n$  NaOH bei Zimmertemperatur alkalisch, so scheidet sich in praktisch quantitativer Ausbeute eine Substanz ab, die nach dem Umkristallisieren bei  $90-91^\circ$  schmilzt. Diese, der Base III isomere Substanz enthält, wie die Zerevitinoff-Bestimmung ergab, nur ein aktives H-Atom; sie muß also die gesuchte Mannich-Base II sein. Um die Konstitution dieser Verbindung weiter zu sichern, haben wir sie bei Anwesenheit von Natriummethylat in Methanol mit Methyljodid umgesetzt. Wir erhielten hierbei wie erwartet<sup>7)</sup> Methyl-skatyl-äther (VI); es kann also kein Zweifel bestehen, daß die Base vom Schmp.  $90-91^\circ$  die Struktur II hat.



IV

V: R = H VI: R = CH<sub>3</sub>

Wir hatten schon früher vermutet<sup>1)</sup>, daß die von uns bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig beobachtete Bildung von *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III) so verläuft, daß zuerst durch Mannich-Reaktion die echte Mannich-Base II entsteht, die sich dann im sauren Medium im Sinne einer Hofmann-Martius-Umlagerung zu III umlagert. Wie wir jetzt gefunden haben, trifft diese Vermutung zu. Die Verbindung II ist, wie das analog gebaute Phenyl-skatyl-amin und das Phenyl-skatyl-hydroxylamin<sup>8)</sup> gegen Säure äußerst unbeständig. Schon von verdünnter Essigsäure werden diese Substanzen bei Zimmertemperatur unter Bildung amorpher Reaktionsprodukte sofort zersetzt. Unterwirft man II den Bedingungen der Synthese von III aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin, d. h. löst man die Base bei Zimmertemperatur in Eisessig, so zersetzt sie sich und man erhält neben größeren Mengen amorpher Reaktionsprodukte 25% d.Th. an der Base III.

Läßt man dagegen Formaldehyd zu Indol und Methylanilin in Eisessig zutropfen, so erhält man höhere Ausbeuten (40% d.Th.) an der Base III<sup>1)</sup>. Dies konnte nur daher rühren, daß bei dieser Arbeitsweise die aus den Reaktionskomponenten zuerst entstehende Base II bei Anwesenheit eines größeren Überschusses an Methylanilin von der Essigsäure zersetzt wird. Wir haben daher geprüft, ob wirklich die Konzentration an Methylanilin ausschlaggebend für die Ausbeute an III aus II ist, indem wir in Vergleichsversuchen gleiche Mengen Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) in wenig Alkohol zu der 1.1- bzw. 10-molaren Menge Methylanilin in Eisessig zutropfen ließen. Wir erhielten die Base III in 55- bzw. 70-proz. Reinausbeute; die Ausbeute an *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III) steigt also mit der Methylanilin-Konzentration an.

Wir ließen weiterhin eine alkoholische Lösung von II bei Zimmertemperatur zu der 10-molaren Menge Dimethylanilin in Eisessig zutropfen und erhielten

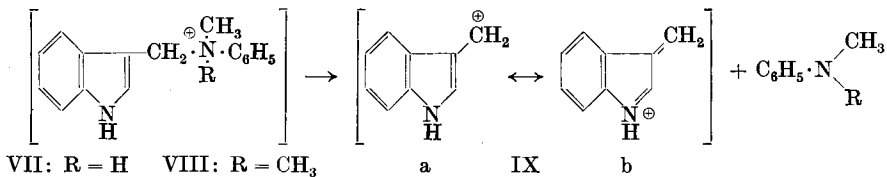
<sup>7)</sup> Über analoge Umsetzungen mit Gramin vergl. J. Madinaveitia, J. chem. Soc. [London] 1937, 1927, und T. A. Geissman u. A. Armen, J. Amer. chem. Soc. 74, 3916 [1952]. <sup>8)</sup> J. Thesing, l. c.<sup>2)</sup>

hierbei in fast quantitativer Ausbeute *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV). Es hatte also eine Skatylierung des Dimethylanilins durch die Mannich-Base II stattgefunden.

Diese Beobachtungen sind für die Aufklärung des Mechanismus der „Umlagerung“ von II in III in Eisessig von Bedeutung: sie beweisen, daß diese „Umlagerung“ eine intermolekulare Reaktion ist, d. h. aus II entsteht unter Abspaltung von Methylanilin ein alkylierendes Bruchstück, das dann das aromatische Amin alkyliert.

In der Literatur werden für die Hofmann-Martius-Umlagerung verschiedene Reaktionsmechanismen<sup>14)</sup> vorgeschlagen. A. W. Hofmann und C. A. Martius<sup>9)</sup>, die zuerst die Umlagerung der Hydrohalogenide von *N*-Alkyl-anilinen zu *p*-substituierten Anilinen beobachteten, nahmen an, daß diese Umlagerung intramolekular verläuft, eine Ansicht wie sie in neuerer Zeit auch von M. S. J. Dewar<sup>10)</sup> vertreten wird. Ein derartiger Reaktionsmechanismus wird für die „Umlagerung“ von II in III mit Essigsäure durch die oben aufgeführten Versuche ausgeschlossen. Die Deutung der Hofmann-Martius-Umlagerung als intermolekulare Reaktion geht auf A. Michael<sup>11)</sup> zurück. Diese Auffassung wurde später durch Versuche von E. Beckmann und E. Correns<sup>12)</sup> sowie von W. J. Hickinbottom<sup>13)</sup> weiter gestützt<sup>14)</sup>.

Wir vermuten, daß der Übergang von II in III im einzelnen nach folgendem Chemismus abläuft: bei der Einwirkung von Säure auf Methyl-phenylskatyl-amin (II) bildet sich zuerst unter Anlagerung eines Protons das offenbar unbeständige Kation VII, das dann in das mesomere Kation IXa  $\leftrightarrow$  IXb und Methylanilin zerfällt.



Die starke Lockerung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung in der basischen Seitenkette von VII und damit der leichte Übergang von VII in IXa  $\leftrightarrow$  IXb läßt sich gut verstehen, wenn man berücksichtigt, daß diese Lockerung durch eine Reihe verschiedener Faktoren bewirkt wird:

1. die VII zugrunde liegende Base II ist eine Mannich-Base;
2. die CH<sub>2</sub>-*N*-Bindung ist nach der Doppelbindungsregel durch den am Stickstoff sitzenden Aryl-Rest gelockert;
3. das aus VII entstehende Umwandlungsprodukt IXa  $\leftrightarrow$  IXb ist durch Mesomerie stabilisiert;
4. eine weitere Schwächung der gelockerten Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung in II wird offenbar durch die Salzbildung hervorgerufen.

<sup>9)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 4, 742 [1871].

<sup>10)</sup> Electronic Theorie of Organic Chemistry (Oxford University Press, 1949) S. 227.

<sup>11)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 2105 [1881].

<sup>12)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 852 [1922].

<sup>13)</sup> J. chem. Soc. [London] 1934, 1700.

<sup>14)</sup> Eine Diskussion dieser Reaktionsmechanismen und 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, l. c.<sup>3)</sup>, S. 135.

Die dritte Phase der Umwandlung von II in III müßte dann in einer Skatylisierung des Methylanilins aus der Grenzform IXa nach einem nucleophilen Substitutionsmechanismus oder aus IXb nach dem Prinzip einer Michael-Addition bestehen. Bei geringer Konzentration an Methylanilin reagiert IXa  $\leftrightarrow$  IXb vorzugsweise mit sich selbst unter Bildung amorpher Produkte.

Wir konnten die Synthese von III aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig gegenüber der früher<sup>1)</sup> mitgeteilten Arbeitsvorschrift noch weiter verbessern (und damit die Bildung amorpher Reaktionsprodukte bei dieser Umsetzung zurückdrängen), als wir die Lösung von Indol und Formalinlösung in Alkohol<sup>14a)</sup> zu Methylanilin in Eisessig zutropfen ließen. Offenbar bewirkt also auch eine höhere Indol-Konzentration die Bildung amorpher Produkte. Dies könnte darin begründet sein, daß auch Indol mit IXa  $\leftrightarrow$  IXb reagiert, es könnte allerdings auch die Einwirkung des Formaldehyds auf Indol in Eisessig für diese Nebenreaktion verantwortlich sein.

Auch 3-Oxymethyl-indol (V) wird bekanntlich von Säuren bereits bei Zimmertemperatur unter Bildung amorpher Reaktionsprodukte zersetzt<sup>15)</sup>. E. Leete und L. Marion<sup>15c)</sup> nehmen in einer kürzlich erschienenen Arbeit an, daß bei der Einwirkung von Säure auf V ebenfalls das mesomere Kation IXa  $\leftrightarrow$  IXb entsteht, das dann unter Selbstalkylierung amorphe Produkte liefert. Wenn nun II und V mit Säure unter den gleichen Bedingungen das gleiche Kation liefern, so sollte man erwarten, daß sich beide Verbindungen auch in ihrer alkylierenden Wirkung entsprechen. Wir haben diese Vermutung bestätigen können: läßt man eine alkoholische Lösung von 3-Oxymethyl-indol (V) zur Lösung von Dimethylanilin in Eisessig zutropfen, so wird unter Abspaltung von Wasser das Dimethylanilin skatyliert und man erhält in praktisch quantitativer Ausbeute *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV). Das gleiche Ergebnis erhält man, wie schon oben erwähnt wurde, bei der Verwendung von II statt V.

Wie wir weiterhin gefunden haben, kann man auch mit dem in saurer Lösung unbeständigen *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamin<sup>8)</sup> bei Zimmertemperatur in Eisessig unter Abspaltung von Phenylhydroxylamin Dimethylanilin zu IV skatylieren; das *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamin besitzt also analoge Eigenschaften wie II.

Alkylierungen mit 3-Oxymethyl-indol (V) im alkalischen Medium sind bereits von C. Runti<sup>15b), 16)</sup> beschrieben worden. So kann man durch Erhitzen von V mit Piperidin<sup>15b)</sup>, Morpholin oder Piperazin<sup>16)</sup> bei Anwesenheit von Natriumalkoholat die entsprechenden am Stickstoff skatylierten Amine erhalten. Runti<sup>15b)</sup> hat aus diesem Ergebnis auf den Mechanismus der Mannich-Reaktion geschlossen und die Möglichkeit diskutiert, daß z. B. die Bildung von *N*-Skatyl-piperidin so verläuft, daß zuerst aus Indol und Formaldehyd der Alkohol V entsteht, der dann in einer nucleophilen Substitutionsreaktion unter Wasserabspaltung *N*-Skatyl-piperidin liefert. Wir haben festgestellt, daß diese Vermutung, die im Gegensatz zu den bisherigen Auffassungen über

<sup>14a)</sup> Indol und Formaldehyd reagieren unter diesen Bedingungen praktisch nicht miteinander.

<sup>15)</sup> a) J. Madinaveitia, l. c. 7); b) C. Runti, Gazz. chim. ital. **81**, 613 [1951]; c) E. Leete u. L. Marion, Canad. J. Chem. **31**, 775 [1953]; d) J. Thesing, Chem. Ber. **87**, 692 [1954].

<sup>16)</sup> C. Runti u. G. Orlando, Annali di Chimica **43**, 308 [1953].

den Mechanismus der Mannich-Reaktion<sup>17)</sup> steht, für den Ablauf der Mannich-Reaktion im sauren Medium sicher unzutreffend ist. Wir erhielten beim Zutropfen einer alkoholischen Lösung von V zu Piperidin in Eisessig amorphe, offenbar polymere Reaktionsprodukte und kein *N*-Skatyl-piperidin; das 3-Oxymethyl-indol (V) kann also nicht Zwischenprodukt bei der Synthese von *N*-Skatyl-piperidin aus Indol, Formaldehyd und Piperidin in Eisessig, in dem Medium, in dem man präparativ im allgemeinen die Kondensation durchführt<sup>18)</sup>, sein.

Ein interessantes Ergebnis lieferte die Umsetzung von Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) mit Methyljodid in Aceton; sie führte bei Zimmertemperatur zu dem Hydrojodid und dem Jodmethylat des *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilins (IV). Diese Reaktion dürfte so verlaufen, daß aus II und Methyljodid zuerst das Jodmethylat von II entsteht, das unbeständig ist und sich zum Hydrojodid von IV umlagert. Aus letzterem macht nicht methyliertes Amin II die Base frei, die dann weiter zum Jodmethylat von IV methyliert wird. Das Kation VIII ist also bereits bei Zimmertemperatur nicht mehr beständig; die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung in der basischen Seitenkette von II wird durch Quartärnisierung, genau so wie durch Salzbildung, derart labilisiert, daß Umlagerung erfolgt. Wie schon oben berichtet wurde, erhält man aus II mit Methyljodid in Methanol bei Anwesenheit von Natriummethylat den Methylskatyl-äther (VI); es gelingt also, durch das Methylat-Anion das unbeständige Jodmethylat von II abzufangen, ehe die Umlagerung zu dem Hydrojodid von IV eingetreten ist.

Die aufgeführten Versuche zeigen, daß sich II unter den Bedingungen der Bildung von III aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig in III umlagert, und stützen damit die Ansicht, daß II Zwischenprodukt bei der Bildung von III bei der genannten Kondensation ist. Es lag nun nahe festzustellen, ob nicht Indol, Formaldehyd und Methylanilin bei Abwesenheit von Eisessig – also in einem Medium, in dem II beständig ist – eine Mannich-Reaktion zu Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) eingehen. Wir haben diese Umsetzung in Methanol und in Äthanol durchgeführt und überraschend glatt bei Zimmertemperatur in wenigen Stunden mit praktisch quantitativer Ausbeute die Mannich-Base II erhalten, die damit eine leicht zugängliche Substanz geworden ist. Berücksichtigt man noch, daß wir aus Indol, Formaldehyd und Dimethylanilin in Eisessig nicht das III analoge *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV) erhalten konnten<sup>1)</sup>, so muß man es als gesichert ansehen, daß die Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig primär zur Mannich-Base II führt, die sich dann in dem sauren Reaktionsmedium zum *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (III) „umlagert“.

Der beschriebenen einfachen Synthese des Methyl-phenyl-skatyl-amins (II) dürfte außerdem präparative Bedeutung zukommen: die Base II ist einfacher und auch billiger

<sup>17)</sup> K. Bodendorf u. G. Koralewski, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 271/43, 101 [1933]; E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949]; S. V. Liebermann u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949].

<sup>18)</sup> H. Kühn u. O. Stein, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 567 [1937]; L. E. Craig u. D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 71, 462 [1949].

darstellbar als Gramin, außerdem ist sie, wie schon aus den hier beschriebenen Umsetzungen hervorgeht, wesentlich reaktionsfähiger. Wir beschäftigen uns zur Zeit mit der Frage, ob II auch bei Umsetzungen mit anderen nucleophilen Reagenzien so glatt wie Gramin reagiert und werden demnächst über diese Versuche berichten.

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

#### 1. Methyl-phenyl-skatyl-amin (II)

a) Aus Gramin-methosulfat (I): Zur Lösung von 15.0 g (0.05 Mol) Gramin-methosulfat (I) und 6.0 g (0.056 Mol) Methylanilin in 200 ccm 1 *n* Essigsäure wurden bei Zimmertemp. 150 ccm 2*n*NaOH gegeben. Es bildete sich sofort eine weiße Emulsion, aus der sich eine farblose Schmiere abschied, die innerhalb weniger Min. kristallisierte. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 11.4 g (97% d.Th.) vom Schmp. 88–90° (Sintern ab 85°). Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 90–91°.

$C_{16}H_{16}N_2$  (236.3) Ber. C 81.32 H 6.83 N 11.86 Gef. C 80.91 H 6.91 N 12.05

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol:

Gef. 1.06 (bei 19°), 1.10 (bei 90°) akt. H

Die Base wird schon von verd. Essigsäure unter Bildung amorpher Produkte zersetzt. Vergl. hierzu auch Versuch 2b.

Das Trinitrobenzolat von II fällt beim Versetzen einer benzolischen Lösung von II und 1.3.5-Trinitrobenzol mit Cyclohexan. Aus Cyclohexan/Benzol rote Blättchen vom Schmp. 121–122° (Zers.).

b) Aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin: Zur Lösung von 4.68 g (0.040 Mol) Indol und 4.50 g (0.042 Mol) Methylanilin in 4 ccm Methanol ließ man bei Zimmertemp. unter sehr gutem Rühren 0.04 Mol 40-proz. Formalin-Lösung zulaufen. Die zuerst klare Lösung, die sich kaum merklich erwärmte und die einen  $p_H$  von 5.5 hatte, trübte sich sofort und es schied sich ein farbloses Öl ab, das nach etwa 1 stdg. Rühren völlig durchkristallisiert war. Das Reaktionsgemisch blieb 1 Stde. bei Zimmertemp. stehen, wurde mit 2 ccm 50-proz. wäBr. Methanol noch einmal 1 Stde. bei 20° belassen, abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 9.44 g (100% d.Th.) vom Schmp. 80–83° (sintern ab 73°). Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan wurden über 80% d.Th. konstant schmelzender Base vom Schmp. 87–88° (schwaches Sintern ab 85°) erhalten. Weitere Umkristallisationen aus verschiedenen anderen Lösungsmitteln erhöhten den Schmp. nicht. Auch ein Versuch, die Substanz durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nach Brockmann zu reinigen, lieferte kein höher schmelzendes Produkt. Mischproben der Base sowie ihres Trinitrobenzolsats mit den gleichen nach Versuch 1a dargestellten Verbindungen ohne Schmp.-Erniedrigung.

Die den etwas zu niedrigen Schmp. von 87–88° für die nach 1b gewonnene Base II verursachende, nicht abtrennbare Verunreinigung dürfte dadurch entstehen, daß das Reaktionsgemisch, wie erwähnt, schwach sauer reagiert ( $p_H$  5.5) und die säureempfindliche Base II auf diese Weise in geringem Umfange zersetzt wird<sup>20)</sup>. Wir haben versucht, diese Zersetzung durch Zugabe geringer Mengen Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat zu verhindern; bei diesen Versuchen kristallisierte die Base II erst nach mehreren Tagen aus, ihre Bildung wurde also stark verzögert<sup>21)</sup>. Die nach dieser Zeit erhaltenen kristallisierten Rohprodukte erwiesen sich noch unreiner als die ohne säurebindenden Zusatz gewonnene Base II.

#### 2. N-Methyl-p-skatyl-anilin (III)

a) Aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin: Die Lösung von 1.17 g (0.01 Mol) Indol und 0.01 Mol 40-proz. Formalin-Lösung in 20 ccm Äthanol ließ man innerhalb von 1 $\frac{1}{4}$  Stdn. bei Zimmertemp. unter gutem Rühren zur Lösung von 2.14 g (0.02

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

<sup>20)</sup> Ein ähnliches Verhalten zeigt z.B. auch das 3-Oxymethyl-indol (V)<sup>16d)</sup>.

<sup>21)</sup> Vergl. hierzu auch S. V. Liehermann u. E. C. Wagner. l. c.<sup>17)</sup>.

Mol) Methylanilin in 25 ccm Eisessig zutropfen, wobei diese sich rot färbte. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wurde mit 150 ccm Wasser verdünnt, mit 5*n* HCl stark salzsauer gemacht und ausgeäthert. Der in der wäbr. Schicht gelöste Äther wurde bei Zimmertemp. i. Vak. entfernt und alkalisch gemacht, wobei 1.76 g (74.5% d.Th.) orangefarbiger Kristalle vom Schmp. 103–117° ausfielen. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol wurden daraus 1.08 g (45.8% d.Th.) der reinen Substanz III erhalten. Schmp. 125.5–127°; keine Erniedrigung mit der gleichen, nach einer anderen Vorschrift<sup>1)</sup> aus den gleichen Ausgangsmaterialien dargestellten Substanz vom Schmp. 127–128°.

b) Aus Methyl-phenyl-skatyl-amin (II)

α) Durch Lösen von II in Eisessig: 3.9 g reiner Base II wurden in 8.35 ccm Eisessig bei 5° gelöst und 0.80 ccm Wasser sowie 0.18 g Methylanilin<sup>22)</sup> zugegeben. Es wurde wie unter 2a aufgearbeitet und nach dem Alkalischemachen 3.62 g (93% d.Th.) einer roten, von Kristallen durchsetzten Schmiere erhalten, aus der durch Anreiben mit Äthanol 1.0 g (25.7% d.Th.) Base III vom Schmp. 119–125° (Sintern ab 110°) gewonnen wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 127–128°; keine Erniedrigung mit der aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin erhaltenen Base III<sup>1)</sup> vom gleichen Schmelzpunkt.

β) Durch Zutropfenlassen von II zu Methylanilin in Eisessig: Die übersättigte Lösung von 2.36 g (0.01 Mol) II in 20 ccm Äthanol wurde tropfenweise zur Mischung von 10.7 g (0.1 Mol) Methylanilin und 25 ccm Eisessig bei 5° innerhalb 40 Min. unter gutem Rühren gegeben. Die Lösung blieb dann über Nacht stehen, wurde mit 150 ccm Wasser verdünnt, salzsauer gemacht und ausgeäthert. Die wäbr. Schicht wurde dann alkalisiert und das nicht umgesetzte Methylanilin mit Wasserdampf abgetrieben. Im Destillierkolben blieben 2.17 g (92% d.Th.) Base III vom Schmp. 123–126°. Aus Methanol erhielten wir 70% d.Th. reiner Base vom Schmp. 126.5–127.5°; keine Erniedrigung mit der aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin dargestellten Base III<sup>1)</sup>.

Es wurde der gleiche Versuch mit der 1.1 molaren Menge Methylanilin bez. auf II durchgeführt und dabei 4.0 g (85% d.Th.) Base vom Rohschmp. 113–126° erhalten. Aus Methanol 2.6 g (55% d.Th.) Base III vom Schmp. 125–127°.

c) Aus Gramin: Die Mischung von 0.87 g (0.005 Mol) Gramin, 7 ccm Methylanilin und einiger Körnchen Natriumcarbonat wurde 3 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff auf 150° erhitzt. Nach dem Abdestillieren überschüssigen Methylanilins mit Wasserdampf blieben im Destillierkolben 1.15 g (97.5% d.Th.) gelber Kristalle vom Schmp. 110–115° (Sintern ab 100°). Aus Methanol 0.69 g farbloser Kristalle vom Schmp. 125–126.5°; keine Erniedrigung mit der aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin dargestellten Base III<sup>1)</sup>.

d) Aus Gramin-methosulfat (I): Die Lösung von 9.0 g (0.03 Mol) Gramin-methosulfat (I)<sup>5)</sup> und 4.82 g (0.045 Mol) Methylanilin in 50 ccm Äthanol wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das weinrote Reaktionsgemisch wurde dann eingedampft, der Rückstand mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und ausgeäthert. Als Ätherrückstand blieben 8.04 g einer von Kristallen durchsetzten Schmiere, die mit Äthanol angerieben wurde. Auf diese Weise wurden 2.50 g (35.4% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 121–125° (Sintern ab 113°) erhalten. Aus Methanol Schmp. 121–125°; sowohl die so gewonnene Base III als auch das aus ihr erhältliche Monoacetylderivat vom Schmp. 155–156° gaben keine Schmp.-Erniedrigung mit authentischen, aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin dargestellten<sup>1)</sup> Präparaten.

### 3. *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV)

a) Aus Gramin: Dieser Versuch wurde wie Versuch 2c durchgeführt, nur wurden statt Methylanilin 7 ccm Dimethylanilin eingesetzt. Nach der Wasserdampfdestillation

<sup>22)</sup> Die Zugabe von Wasser und Methylanilin erfolgte um die gleichen Reaktionsbedingungen zu haben, wie wir sie früher<sup>1)</sup> bei der Synthese von III aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig angewandt hatten.



erhielten wir 1.02 g (81.5% d.Th.) einer rötlichen, von Kristallen durchsetzten Schmiere, aus der nach dem Anreiben mit Äthanol 0.57 g (45.5% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 139–141° isoliert wurden. Aus Äthanol Schmp. 142.5–143.5°; keine Erniedrigung mit aus 3-[*p*-Dimethylamino-benzoyl]-indol dargestellter Base IV vom Schmp. 143.5 bis 144.5°<sup>1)</sup>.

b) Aus Gramin-methosulfat (I): Dieser Versuch wurde analog 2d unter Verwendung von Dimethylanilin statt Methylanilin durchgeführt. Es wurden 80% d.Th. roher Base IV vom Schmp. 136–138° erhalten. Aus Äthanol und Cyclohexan Schmp. 143 bis 143.5°, keine Erniedrigung mit authentischem<sup>1)</sup> *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV).

c) Aus Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) wurde IV in Analogie zu Versuch 2b β mit 12.1 g (0.1 Mol) Dimethylanilin (statt Methylanilin) in einer Rohausbeute von 2.50 g (100% d.Th.) mit dem Schmp. 137–139° (Sintern ab 120°) erhalten. Aus Äthanol Schmp. 142.5–143.5°; keine Erniedrigung mit Base IV<sup>1)</sup>.

d) Aus *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamin<sup>23)</sup>: Dieser Versuch wurde analog 3c durchgeführt. Statt II wurde *N*-Phenyl-*N*-skatyl-hydroxylamin<sup>8)</sup> eingesetzt und hierbei die Base IV in 91.5-proz. Rohausbeute mit dem Schmp. 110–135° erhalten. Aus Äthanol Schmp. 143°; keine Erniedrigung mit *N,N*-Dimethyl-*p*-skatyl-anilin (IV)<sup>1)</sup>.

e) Aus 3-Oxy-methyl-indol (V): Auch dieser Versuch wurde wie 3c durchgeführt. Wir erhielten aus dem Alkohol V, der statt II eingesetzt wurde, in quantitativer Ausbeute die rohe Base mit dem Schmp. 134–141°. Aus Äthanol Schmp. 143–144°; keine Erniedrigung mit authentischer Base IV<sup>1)</sup>.

4. Methyl-skatyl-äther (VI): In eine auf 0° gekühlte Lösung von 0.35 g Natrium in 20 ccm absol. Methanol wurden 1.18 g (0.005 Mol) Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) eingetragen, die entstandene Aufschlammung mit 1.72 ccm (0.028 Mol) Methyljodid versetzt und bei Zimmertemp. über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde von Spuren ungelöster Base II abfiltriert und das Filtrat in 100 ccm Wasser gegossen, wobei sich farblose Kristalle ausschieden. Es wurde dann ausgeäthert und der Ätherrückstand (0.80 g entspr. 99.5% d.Th. eines gelblichen Öls, das beim Reiben teilweise kristallisierte) mit Cyclohexan angerieben. Auf diese Weise erhielten wir 0.35 g (43.5% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 77–82°; aus Cyclohexan und Petroläther Schmp. 96.5–98° (Literatur-Schmp. 99–100°, 98–99°<sup>7)</sup>). Die Substanz gab im Gemisch mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 98–99.5°, das durch Alkalischemachen einer methanolischen Lösung von I bei Zimmertemp. mit 2*n*NaOH gewonnen worden war, keine Schmp.-Erniedrigung. Eine Mischprobe mit Base II gab eine Erniedrigung von 20°.

5. Umsetzung von Methyl-phenyl-skatyl-amin (II) mit Methyljodid: Die Lösung von 7.08 g (0.03 Mol) Base II in 9 ccm Aceton wurde mit 9 ccm Methyljodid versetzt. Um die eintretende exotherme Reaktion abzufangen, wurde das Reaktionsgemisch in ein Wasserbad von 15° gestellt. Nach 20 Stdn. wurden die ausgefallenen Kristalle mit dem Glasstab zerrieben, wobei sich weitere Kristalle abschieden, auf 0° gekühlt, abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen. Ausb. 2.37 g eines Gemischs aus Hydrojodid und Jodmethylat von IV vom Schmp. 178–180° (Aufschäumen). Wir haben dieses Gemisch in der gleichen Weise wie früher<sup>1)</sup> bei einem Gemisch der gleichen Substanzen beschrieben, getrennt und 0.32 g rohe Base IV vom Schmp. 128–134° sowie 1.1 g Jodmethylat von IV vom Schmp. 205–207° (Sintern ab 200°) erhalten. Durch Umkristallisation aus Alkohol wurde die Base mit dem Schmp. 142.5–143.5° erhalten; keine Erniedrigung mit authent.<sup>1)</sup> Base IV. Das Jodmethylat kristallisierten wir aus Wasser um und erhielten die Substanz mit dem Schmp. 206–207° (schwaches Sintern ab 200°). Die Verbindung erwies sich identisch mit authent.<sup>1)</sup> Jodmethylat von IV vom gleichen Schmp. (Mischprobe).

<sup>23)</sup> Dieser Versuch wurde von Herrn cand. chem. Alfred Müller durchgeführt.