

Sambasiva Swaminathan und Krishnaiyer Narasimhan

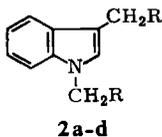
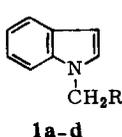
## *N*-Isogramin und einige verwandte *N*-Mannich-Basen des Indols

Aus dem Department of Organic Chemistry, University of Madras, Indien

(Eingegangen am 20. Juli 1965)

*N*-Isogramin (*N*-Dimethylaminomethyl-indol) und drei weitere verwandte *N*-Mannich-Basen des Indols wurden neben relativ wenig 3-Dialkylaminomethyl- und 1.3-Bis-dialkylaminomethyl-indolen durch Mannich-Reaktion in Abwesenheit von Essigsäure gewonnen. *N*-Isogramin isomerisiert unter verschiedenen Bedingungen zu Gramin. Versuche, *N*-substituierte Indole durch normale Alkylierung von 2-Methyl-cyclohexandion-(1.3) oder Acetaminomalonsäure-diäthylester mit *N*-Isogramin oder dessen Methosulfat zu gewinnen, erbrachten statt dessen die isomeren 3-substituierten Indole.

Während in 3-Stellung unsubstituierte Indole bei der Mannich-Reaktion die C-3-Mannich-Basen geben<sup>1-3</sup>), erhält man aus 3-substituierten Indolen die *N*-Mannich-Basen<sup>4-6</sup>). Die Basen wurden im allgemeinen wie bei der Gramin-Synthese von *Kühn* und *Stein*<sup>7</sup>) in Essigsäure dargestellt. Es schien möglich, daß Indol selbst unter anderen Bedingungen als den von *Kühn* und *Stein* angewandten die *N*-Mannich-Basen liefern könnte. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Darstellung solcher *N*-Mannich-Basen vom Typ **1** und im besonderen über Reaktionen mit *N*-Isogramin (**1a**).



a: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

b: R = -N<sub>6</sub>

c: R = -N<sub>6</sub>O

d: R = -N<sub>5</sub>

Wir fanden, daß Indol mit je einem Äquivalent wäßr. Dimethylamin und Formaldehyd zu einer Mischung von Basen reagiert, die hauptsächlich aus *N*-Isogramin (**1a**) und kleineren Mengen Gramin sowie 1.3-Bis-dimethylaminomethyl-indol (**2a**) besteht<sup>8</sup>). Im Gegensatz zu Gramin ist *N*-Isogramin flüssig und gibt unter den üblichen

1) J. H. Brewster und E. L. Eliel, *Organic Reactions* **7**, 99 (1953).

2) H. Hellmann, *Angew. Chem.* **65**, 473 (1953).

3) H. Hellmann und G. Opitz, *α-Amino-alkylierung*, S. 277–283, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1960.

4) S. Swaminathan und S. Ranganathan, *J. org. Chemistry* **22**, 70 (1957).

5) S. Swaminathan, S. Ranganathan und S. Sulochana, *J. org. Chemistry* **23**, 707 (1958).

6) J. Thesing und P. Binger, *Chem. Ber.* **90**, 1419 (1957).

7) H. Kühn und O. Stein, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 567 (1937).

8) Kühn und Stein<sup>7</sup>) erhielten bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Dimethylamin in Abwesenheit von Essigsäure neben Gramin ein öliges Produkt, das wahrscheinlich *N*-Isogramin war, von ihnen jedoch nicht weiter untersucht wurde.

Bedingungen, augenscheinlich ohne Nebenreaktionen, wie sie beim Gramin beschrieben sind<sup>9, 10</sup>), glatt ein Methojodid. Auch ein Monopikrat wird gebildet, das nach Röntgenuntersuchung von Gramin-pikrat verschieden ist.

Die Mannich-Reaktion von Indol mit Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin liefert die *N*-Basen **1b–d** neben den entsprechenden 3-substituierten Monobasen und den 1,3-Dibasen **2b–d**. Die Identität dieser Dibasen ergibt sich durch Vergleich der Pikrate und IR-Spektren mit authentischen Verbindungen.

*N*-Isogramin (**1a**) isomerisiert unter verschiedenen Bedingungen zu Gramin, so beim Erhitzen der wäßr. Lösung unter Rückfluß oder beim einfachen Erhitzen auf 130°; daneben entstehen kleinere Mengen Diindolyl-(3,3′)-methan. Auch bei Raumtemperatur findet langsame Isomerisierung statt: Chromatographisch gereinigtes *N*-Isogramin, das frisch dargestellt keine IR-NH-Absorption aufweist, zeigt beim Stehenlassen eine zunehmende NH-Bande. Während der Verlauf der thermischen Isomerisierung zunächst ungewiß ist, beginnt die Isomerisierung in Wasser augenscheinlich mit einer Hydrolyse zu Indol, Formaldehyd und Dimethylamin, die sich dann zu Gramin verbinden. Die letzten beiden Hydrolyseprodukte konnten nämlich durch Einleiten von Stickstoff weggeführt und abgefangen werden. Behandlung von **1a** über Nacht mit Eisessig oder 10-proz. Salzsäure bewirkt ebenfalls in guten Ausbeuten Umwandlung in Gramin.

6-proz. Alkalilauge läßt das *N*-Isogramin bei Raumtemperatur unverändert, Kochen mit methanol. Natriumhydroxid-Lösung jedoch gibt wiederum Gramin neben wenig Diindolyl-(3,3′)-methan.

Zum Unterschied von Gramin, das mit Zink und Alkali in 66% zu Skatol reduziert wird<sup>11</sup>), erhält man aus *N*-Isogramin unter denselben Bedingungen 50% Diindolyl-(3,3′)-methan, 8% Skatol, 15% Gramin und 6% einer weiteren Base, vermutlich 1-[Indolyl-(3)-methyl]-gramin<sup>12</sup>). Anzeichen für die Bildung von *N*-Methyl-indol finden sich nicht.

Beim Versuch, *N*-Isogramin oder dessen Methosulfat zur Alkylierung von Acetaminomalonsäure-diäthylester oder 2-Methyl-cyclohexandion-(1,3) zu verwenden, entstanden statt der *N*-substituierten nur die isomeren 3-substituierten Indol-Derivate. Ob die Isomerisierung vor oder nach der Alkylierung erfolgt, ist unbekannt.

Die Autoren danken Dr. K. Nagarajan und Dr. P. Mudhavan Nair für Aufnahme und Interpretation der Gaschromatogramme und NMR-Spektren, Prof. R. Srinivasan, Department of Physics, University of Madras, für die Röntgen-Beugungsaufnahmen sowie die Pikrate von Gramin und *N*-Isogramin und ferner Herrn Balasubramanian für die Analysen und IR-Daten. K. N. dankt dem Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, für ein Junior Research Fellowship.

<sup>9</sup>) J. A. Geissman und A. Armen, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3916 (1952).

<sup>10</sup>) A. P. Gray, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1252 (1953).

<sup>11</sup>) A. P. Terentev, N. A. Dzbanovski und N. A. Favorskaja, Zhur. Obschei Khim. **23**, 2035 (1953), C. A. **49**, 3124a (1955).

<sup>12</sup>) J. Thesing, Chem. Ber. **87**, 692 (1954).

## Beschreibung der Versuche

*1-Dimethylaminomethyl-indol (N-Isogramin) (1a)*: Zu der Suspension von 23.4 g (0.20 Mol) *Indol* in 60 ccm Wasser gab man unter Rühren bei 0–5° tropfenweise innerhalb 30–60 Min. eine 22-proz. wäbr. Lösung von *Dimethylamin* (40.0 g, 0.20 Mol) und eine 38-proz. wäbr. Lösung von *Formaldehyd* (15.2 g, 0.20 Mol), ließ noch 3 Std. in der Kälte rühren und dann über Nacht auf Raumtemp. kommen. Das abgeschiedene Öl wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit 2 × 50-ccm-Portionen 2 *n* HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Auszüge wurden sofort mit 45 ccm 40-proz. Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht. Erneute Extraktionen mit Äther lieferten eine honigfarbene Flüssigkeit (24 g); die nach der Säure-Extraktion verbleibende Ätherlösung ergab 8 g *Indol*. Man verrieb die rohe Basenmischung mit Petroläther (40–60°), kühlte über Nacht, filtrierte vom abgeschiedenen *Gramin* (1.9 g) und destillierte den Rückstand des Filtrats (22 g, Neutralisationsäquivalent 158). Ausb. 18 g **1a** (79%), Sdp.<sub>0.4</sub> 86–87°, Sdp.<sub>6</sub> 130° und 1.5 g (5%) *1.3-Bis-dimethylaminomethyl-indol (2a)*, Sdp.<sub>0.6</sub> 132°.

UV für **1a**: Äthanol:  $\lambda_{\max}$  226 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.47$ ), 272 (4.10); Hexan: 230 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.18$ ), 273 (4.18).

Eine Probe **1a** zeigte nach weiteren zwei Destillationen eine geringe NH-Absorption bei 3510/cm (2.85  $\mu$ ) (CHCl<sub>3</sub>). Nach dem Gaschromatogramm (125-cm-Säule, Silicongummi, 180°, 380 ccm H<sub>2</sub>/Min.) enthielt sie 93.3% **1a** und 5.7% *Gramin* (letzteres zeigt in CHCl<sub>3</sub> eine starke NH-Absorption).

**1a**, praktisch ohne NH-Absorption, konnte auch durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel in CHCl<sub>3</sub> gewonnen werden. Bei Raumtemp. aufbewahrt, zeigte dieses Präparat nach einigen Tagen eine zunehmende NH-Absorption, was auf eine Isomerisierung zu *Gramin* hinweist. In Übereinstimmung mit der *N*-Dimethylaminomethyl-Gruppierung gibt das NMR-Spektrum<sup>13)</sup> von **1a** ein Signal bei 5.78  $\tau$  für 2 Protonen, die allylständige =C–CH<sub>2</sub>–N-Gruppe in *Gramin* dagegen bei 6.45  $\tau$ .

*Methojodid* von **1a**: Mit überschüss. *Methyljodid* in absol. Äther. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol Zers.-P. 222–227°, nach Rotwerden bei 170°.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>J (316.1) Ber. C 45.57 H 5.42 N 8.90 Gef. C 45.40 H 5.67 N 9.10

IR: Keine NH-Absorption.

*1.3-Bis-dimethylaminomethyl-indol (2a)*: Die bei der Darstellung von **1a** erhaltene höhersiedende Fraktion erwies sich durch Vergleich des IR-Spektrums und des Pikrates, Schmp. 164–164.5° (aus Äthanol; Lit.<sup>6)</sup>: 158–159°) mit den Daten der authent. Verbindung, dargestellt nach *Thesing*<sup>6)</sup> oder auch aus **1a**, als **2a**.

Es liefert ein *Methojodid*, das zwischen 210 und 220° dunkel wird und keinen scharfen Schmp. hat.

C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>2J (515.0) Ber. C 37.30 H 5.38 Gef. C 36.91 H 5.30

Die weiteren *N*-Mannich-Basen in Tab. 1 wurden analog erhalten. Bei der Darstellung von **1c** wurden 60%, in allen anderen Fällen 30–35% nicht umgesetztes *Indol* zurückgewonnen. Die höhersiedenden Fraktionen aus jedem Versuch erwiesen sich immer als die 1.3-disubstituierten Basen, die wir auch nach *Thesing*<sup>6)</sup> aus den entsprechenden 3-substituierten *Indolen* erhielten (Tab. 2).

<sup>13)</sup> Die NMR-Spektren in CCl<sub>4</sub> erhielten wir mit einem Varian A 60-Gerät; Tetramethylsilan diente als innerer Standard.

Tab. 1. Analysen und physikalische Daten der dargestellten *N*-Mannich-Basen **1a–d** des Indols sowie ihrer Pikrate

Mannich-Base	% Ausb. <sup>a)</sup> Sdp./Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			Isomere 3-substit. Indole Schmp. % Ausb. <sup>a)</sup>
			C	H	N	
<b>1a</b>	79 83–87°/0.4 130°/6	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> (174.2)	Ber. 75.84 Gef. 75.94 Gef. 76.09	8.1 8.04 8.20	16.09 15.67 15.72	134° 8
Pikrat	Schmp. 133.4°	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> ]C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (403.4)	Ber. 50.62 Gef. 50.42	4.25 4.21	17.36 17.04	
<b>1b</b>	56 118–120°/0.3	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> (214.3)	Ber. 78.46 Gef. 78.70	8.47 8.73		161° <sup>b)</sup> 12
Pikrat	Schmp. 137–138°	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> ]C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (443.4)	Ber. 54.18 Gef. 54.01	4.77 4.62		
<b>1c</b>	12 156–158°/0.5	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O (216.3)	Ber. 72.19 Gef. 72.48	7.46 7.69		123–124° <sup>b)</sup> 20
Pikrat	Schmp. 175–177°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O]C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> <sup>c)</sup> (445.4)	Ber. 51.24 Gef. 50.86	4.30 4.58		
<b>1d</b>	30 98–102°/0.06	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> (200.3)	Ber. 77.96 Gef. 78.18	8.05 7.80		0 <sup>d)</sup>
Pikrat	Schmp. 123°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> ]C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (429.4)	Ber. 53.15 Gef. 52.74	4.46 4.51	16.31 16.35	

<sup>a)</sup> Bezogen auf umgesetztes Indol.

<sup>b)</sup> H. Kühn und O. Stein, Dtsch. Reichs-Pat. 673949, C. A. 33, 6484 (1939).

<sup>c)</sup> Identisch mit dem Pikrat von 3-Morpholinomethyl-indol, entstanden durch Isomerisierung während der Pikratbildung.

<sup>d)</sup> Zur Kontrolle dargestellt nach I. c.<sup>7)</sup>, Schmp. 127°. Pikrat: Schmp. 157–158° (Äthanol).

Tab. 2. 1,3-Disubstituierte Indole **2a–d** und Pikrate

Base	1,3-Dibasen <sup>a)</sup> % Ausb. Sdp./Torr	Schmp.	Dipikrate Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				C	H
<b>2a</b>	5 132°/0.6	164° <sup>b)</sup>			
<b>2b</b>	4.9 168–170°/0.3	174–175°	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> ]2C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (769.6)	Ber. 49.94 Gef. 50.03	4.58 4.29
<b>2c</b>	8 190–193°/0.5	176–178° <sup>b)</sup>			
<b>2d</b>	6.5 132–134°/0.09	168–169°	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> ]2C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (741.6)	Ber. 48.59 Gef. 49.01	4.21 4.42

<sup>a)</sup> Wegen unvermeidbarer leichter Zersetzung bei der Destillation wurden die freien Basen nicht analysiert.

<sup>b)</sup> Durch teilweise Zersetzung lieferte das rohe Destillat ein Pikrat, das mit dem in Tab. 1 unter <sup>c)</sup> erwähnten identisch ist; wahrscheinlich fand während der Pikratbildung Umwandlung zum 3-substituierten Indol statt. Solche Umwandlungen sind bekannt<sup>c)</sup>.

<sup>c)</sup> J. Szmuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. 82, 1180 (1960).

*Isomerisierung von N-Isogramin (1a) zu Gramin*

a) *Durch Rückflußkochen in wäßr. Lösung*: Die Mischung von 2.0 g **1a** und 40 ccm Wasser wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man nahm die über Nacht abgeschiedenen glänzenden Kristalle, verunreinigt mit etwas harzigem Material, in Äther auf und trennte in einen neutralen und basischen Teil. Letzterer (1.85 g) erwies sich als *Gramin*. Der Neutralteil (0.15 g) lieferte aus Benzol Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. *Diindolyl-(3,3')-methan*<sup>14)</sup> 163–164°.

Bei einem gleichen Ansatz ließ man Stickstoff durch die Reaktionsmischung und anschließend in eingestellte Salzsäure strömen. Rücktitration der Säure ergab 80% *Dimethylamin*. Genauso wies man durch Einleiten in eine wäßr.-alkohol. Lösung von Dimedon *Formaldehyd* als gelbe Nadeln des Dimedon-Derivates nach, Schmp. 188–189°. Die Reaktionsmischung ergab in beiden Fällen nur harziges Material.

b) *Thermisch*: 2.0 g **1a** wurden ohne Lösungsmittel 10 Stdn. auf 130–140° erhitzt. Man nahm das nach Abkühlen fest gewordene Produkt in Äther auf, extrahierte mit verd. Salzsäure und erhielt nach Neutralisieren 1.5 g rohes *Gramin*. Aus der Ätherphase wurden 70 mg *Diindolyl-(3,3')-methan* gewonnen.

Nach 6 Stdn. Rückflußkochen in Benzol wurde **1a** unverändert wiedergewonnen.

c) *Mit Säuren*: Man löste 3.0 g **1a** unter Kühlen in 5 ccm *Eisessig*, ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen, machte alkalisch und kristallisierte den erhaltenen Niederschlag aus Aceton/Petroläther um: 2.1 g *Gramin*. Ähnlich ist das Ergebnis mit 2 n *HCl*. Unverändertes **1a**, identifiziert als Pikrat, wurde jedoch nach nur 1/2 Stde. in Eisessig erhalten.

d) *Isomerisierung mit Alkali*: Eine Mischung von 2.0 g **1a**, 40 ccm Methanol und 40 ccm 10-proz. wäßr. *Natriumhydroxid*-Lösung wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels trennte man den Rückstand wie üblich in einen basischen (1.27 g) und neutralen Teil (0.58 g), die nach Reinigung 0.65 g *Gramin* und ca. 60 mg *Diindolyl-(3,3')-methan* lieferten.

*Isomerisierung von N-Piperidinomethyl- (1b) und N-Pyrrolidinomethyl-indol (1d)*: Die Suspension von 1.0 g **1b** in 40 ccm Wasser wurde in Stickstoffatmosphäre 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Trennen in 0.6 g basische und 0.15 g neutrale Produkte identifizierte man diese nach Umkristallisieren aus Benzol als *3-Piperidinomethyl-indol* bzw. *Diindolyl-(3,3')-methan*.

Analog wurde 1.0 g **1d** zu 600 mg *3-Pyrrolidinomethyl-indol* und ca. 100 mg *Diindolyl-(3,3')-methan* isomerisiert.

*Behandlung von 1a mit Zink und Alkali*: Man kochte die Mischung von 4.0 g **1a**, 10 g *Natriumhydroxid* in 80 ccm Wasser und 80 ccm Methanol unter Rückfluß und gab während 30 Min. portionsweise 8 g *Zinkstaub* zu. Dann wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, filtriert, vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit Äther extrahiert und in basische und neutrale Anteile getrennt. Der Neutralteil (1.74 g) gab bei der Wasserdampfdestillation 0.24 g *Skatol*, der verbleibende Rückstand nach Ätherextraktion und dessen Aufarbeitung ca. 1.4 g *Diindolyl-(3,3')-methan*. Das basische Material (1.14 g) kam aus Benzol/Petroläther mit Schmp. 142–143° (0.2 g); Schmp. von *1-[Indolyl-(3)-methyl]-gramin*<sup>12)</sup> 142.5°.

$C_{20}H_{21}N_3$  (303.2) Ber. C 79.16 H 6.98 N 13.86 Gef. C 79.08 H 7.11 N 13.30

Aus den eingedampften Mutterlaugen erhielt man 0.6 g *Gramin*.

*Umsetzung von 1a mit 2-Methyl-cyclohexandion-(1.3)*: Eine Mischung von 3.5 g **1a**, 2.5 g *2-Methyl-cyclohexandion-(1.3)* und 80 ccm absol. Benzol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß

<sup>14)</sup> *J. Thesing*, Chem. Ber. **87**, 698 (1954).

gekocht, noch *heiß* von nicht umgesetztem Dion (1.1 g) dekantiert und gekühlt. Die blaßgelben Kristalle (0.64 g) mit Schmp. 162–164° sowie weiteres Rohprodukt aus dem konzentrierten Filtrat schmolzen aus Benzol bei 162–164° (1.3 g). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle mit Schmp. 167–168°, keine Schmp.-Depression mit authent. 2-Methyl-2-[indolyl-(3)-methyl]-cyclohexandion-(1.3), dargestellt<sup>15)</sup> durch direkte Alkylierung mit Gramin aus 2-Methyl-cyclohexandion-(1.3).

Überraschend erhielt man dasselbe Produkt in nahezu quantitat. Ausb., wenn man statt **1a** die disubstituierte Base **2a** einsetzte und 50 Stdn. unter Rückfluß erhitze.

*Umsetzung von 1a mit Acetaminomalonsäure-diäthylester*: 2.5 g **1a**, 3.1 g Acetaminomalonsäure-diäthylester, 20 ccm absol. Toluol und 2 Kaliumhydroxid-Plätzchen kochte man 40 Stdn. unter Rückfluß. Dann entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., löste den Rückstand in Chloroform und befreite durch Extraktion mit Säure von basischem Material. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierte man das Festprodukt (1.55 g) aus Benzol um und identifizierte es als Acetamino-[indolyl-(3)-methyl]-malonsäure-diäthylester; Schmp. 157–158°.

Derselbe Versuch ohne Kaliumhydroxid gab nach 96 Stdn. Rückflußkochen aus dem Neutralteil 0.5 g Acetamino-[indolyl-(3)-methyl]-malonsäure-diäthylester und nicht umgesetzten Acetaminomalonsäure-diäthylester. Der basische Teil lieferte 0.9 g Gramin.

Wie oben setzten wir auch *N-Isogramin-methosulfat* um, das in situ unter ähnlichen Bedingungen<sup>16)</sup> wie bei der Alkylierung von Gramin-methosulfat erzeugt wurde. Man erhielt nur 11% Acetamino-[indolyl-(3)-methyl]-malonsäure-diäthylester neben viel Ausgangsmaterial.

<sup>15)</sup> S. Swaminathan und V. T. Ramakrishnan, Proc. Indian Acad. Sci. **61A**, 294 (1965).

<sup>16)</sup> N. F. Albertson, S. Archer und C. M. Sutler, J. Amer. chem. Soc. **67**, 36 (1945).