

Hans-J. Teuber und Gustl Schmitt

Notiz über 5-Amino-1-benzyl-indolin

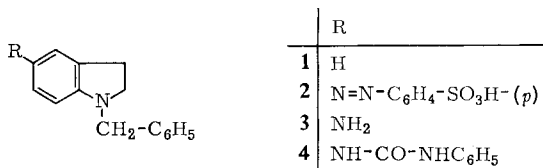
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 3. September 1968)

Aminoindole interessieren vom präparativen und pharmakologischen¹⁾ Standpunkt aus. Präparativ kommen sie z. B. als Vorstufen für die Synthese von Hydroxyindolen in Betracht. Zur Darstellung von Aminoindolen ist die Reduktion von Nitro- oder Nitrosoindolen sowie von entsprechenden Indolinen geeignet²⁾. Geht man von der Indolin-Stufe aus, so bietet sich als weiteres Verfahren zur Einführung einer Stickstoff-Funktion, besonders in die 5-Stellung, die Kupplung mit Diazoniumsalzen an.

Von dieser Methode hat bereits *Bamberger*³⁾ zur Darstellung des 5-Amino-2-methyl-indolins Gebrauch gemacht. Über eine entsprechende Reaktion des unsubstituierten Indolins liegt bezeichnenderweise aber keine Mitteilung vor. Wir haben die Kupplung des Indolins mit diazotierter Sulfanilsäure versucht und ein gelbbraunes, zunehmend rot werdendes Kupplungsprodukt erhalten (Umlagerung der zunächst gebildeten Diazoamino- in die Azoverbindung). Die Azoverbindung kristallisierte jedoch nicht, und auch nach ihrer reduktiven Spaltung wurde kein einheitliches Produkt gewonnen. Wir vermuten, daß unter anderem ein Gemisch von 5-Amino-indolin und 5-Amino-indol vorlag.

Nachdem somit beim Indolin selbst die Azokupplung und nachfolgende reduktive Spaltung auf gewisse Schwierigkeiten stößt, haben wir statt des von *Bamberger* verwendeten, in 2-Stellung alkylierten Indolins ein am Stickstoff alkyliertes eingesetzt. In der Tat liefert 1-Benzyl-indolin (**1**) in glatter Reaktion mit diazotierter Sulfanilsäure das rote Kupplungsprodukt **2**, das sich mit Natriumdithionit und Alkali zum entsprechenden 5-Amino-indolin **3** spalten läßt. Dieses kann z. B. als Phenylharnstoff-Derivat **4** charakterisiert werden. Das NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform) bestätigt die Konstitution **3** mit einem Vierprotonen-, „Quartett“ bei 3.0 ppm (benachbarte Methylengruppen) — einem Multiplet, das nach Eliminierung eines NH₂-Singulets bei 3.16 ppm (D₂O) deutlich hervortritt — ferner mit einem Zwei- und Fünf-



¹⁾ Vgl. etwa *M. P. Mertes, S. A. Nerurkar* und *E. J. Walaszek*, *J. medicin. Chemistry* **11**, 106 (1968).

²⁾ *E. Bamberger* und *H. Sternitzki*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **26**, 1291 (1893); *H. Plieninger*, *Chem. Ber.* **88**, 370 (1955); *J. Harley-Mason* und *A. H. Jackson*, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 1158; *A. P. Terent'ev, M. N. Preobrazhenskaya, A. S. Bobkov* und *G. M. Sorokina*, *J. allg. Chem. (russ.)* **29**, 2504 (1959), *C. A.* **54**, 10991 (1960). Zur Darstellung über Arin-Zwischenstufen: *M. Julia, Y. Huang* und *J. Igolen*, *C. R. hebdom. Séances Acad. Sci.* **265** (C) 110 (1967). Vgl. auch *J. B. Hester, Jr.*, *J. org. Chemistry* **32**, 4095 (1967); *A. E. Hydorn*, ebenda **32**, 4100 (1967). Vgl. auch *G. Domschke, G. Heller* und *U. Natzeck*, *Chem. Ber.* **99**, 939 (1966).

³⁾ *E. Bamberger* und *E. A. Zumbro*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **26**, 1285 (1893).

protonen-Singulett bei 4.1 und 7.3 ppm (Benzylrest) sowie einem Dublett [3] mit Feinaufspaltung bei 6.45 ppm ($J = 9$ Hz), das dem 6- und 7-ständigen sowie auch dem in 4-Stellung befindlichen Wasserstoff entspricht, denn das Teilsignal bei höherem Feld ist wesentlich intensiver (H an C-4).

Beschreibung der Versuche⁴⁾

1-Benzyl-indolin (1): Zu 113 ccm *Indolin* (1 Mol), 43 g NaHCO_3 (0.5 Mol) und 45 ccm Wasser tropft man bei 95° unter Rühren 50 ccm (0.4 Mol)⁵⁾ *Benzylchlorid* (2 Stdn.), rührt weitere 4 Stdn., kühlt ab und filtriert. Es bilden sich zwei Schichten, deren wäßrige mit Chloroform extrahiert wird. Der Auszug und die organische Schicht werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen und Vak.-Destillation liefern bei $114-119^\circ/15$ Torr 55.0 g *Indolin* und bei $180-184^\circ$ 54.1 g eines blaßgelben Öls (1), das schnell braun wird. Erneute Destillation bei $160-165^\circ/4$ Torr ergibt ein fast farbloses Öl (unter Stickstoff), das wenig löslich in Wasser, leicht in Aceton und Chloroform ist.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$ (209.3) Ber. C 86.08 H 7.22 N 6.69 Gef. C 85.80 H 7.23 N 7.00

Das *1-Perchlorat*, farblose Kristalle aus Wasser, Schmp. 169° (Gef. C 59.20 H 5.39 N 4.50; Analyse des Rohprodukts), ist ebenso wie die Base nach Schmp. bzw. Sdp. mit der durch Lithiumalanat-Reduktion von *1-Benzyl-oxindol*⁶⁾ gewonnenen Verbindung 1 identisch.

[*Benzolsulfonsäure*-(1)]-(4 azo 5)-[*1-Benzyl-indolin*] (2): 5.0 g *Sulfanilsäure* in 12.5 ccm *2n NaOH* und 2.0 g *Natriumnitrit* in 25 ccm Wasser werden vereinigt und unter Kühlung in 12.5 ccm *2n HCl* eingetragen. Das Gemisch läßt man zur kalten Lösung von 5.22 g 1 in 2.5 ccm konz. Salzsäure und 22 ccm Äthanol tropfen (Nachgeben von 50 ccm Äthanol). Das ausgefallene Kupplungsprodukt wird beim Stehenlassen kristallin; Nach Absaugen, Trocknen, Auskochen mit Benzol zur Entfernung von Verunreinigungen rote Blättchen (75%) vom Schmp. 197° (aus Äthanol/Wasser).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (393.4) Ber. C 64.15 H 4.87 N 10.57 Gef. C 63.90 H 4.76 N 9.90

5-Amino-1-benzyl-indolin (3): 7.54 g 2 in 175 ccm *2n NaOH* und 100 ccm 50proz. Äthanol werden bei 50° unter Rühren mit *Natriumdithionit* bis zur Entfärbung versetzt. Man erhitzt noch 2 Stdn. auf 80° und extrahiert nach Erkalten mit Äther. Der Auszug wird mit Natriumhydroxid getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert: 2.5 g gelbliches Öl vom Sdp.₅ 196° , das schnell dunkel wird, im Eisschrank jedoch kristallisiert. Schmp. 53° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (224.3) Ber. C 80.32 H 7.19 N 12.48
Gef. C 79.50, 79.80 H 7.24, 7.29 N 11.90, 11.50

IR (in KBr): Außer Banden bei 3390, 3300, 1603 und $1493/\text{cm}$ starke Banden bei 1242, 812, 733 und $694/\text{cm}$, dem Vorliegen eines prim. arom. Amins sowie eines tri- und monosubstituierten Benzolrings entsprechend.

Das *Phenylharnstoff-Derivat* (4) erhält man aus 0.2 g 3 in 10 ccm Benzol mit 1 ccm *Phenylisocyanat* nach Aufkochen. Farblose Schuppen vom Schmp. 192° (aus Benzol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (343.4) Ber. C 76.94 H 6.16 N 12.24 Gef. C 77.40 H 6.22 N 11.90

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁵⁾ Mit diesem Unterschuß wird eine weitergehende Benzylierung mit Sicherheit vermieden. Vgl. jedoch A. K. Sheinkman und A. N. Kost, Gos. kom. Sov. Min. SSR po Khim 11, 5 (1964), zitiert nach C. A. 64, 15822 (1966).

⁶⁾ G. Palazzo und V. Rosnati, Gazz. chim. ital. 83, 211 (1953).