

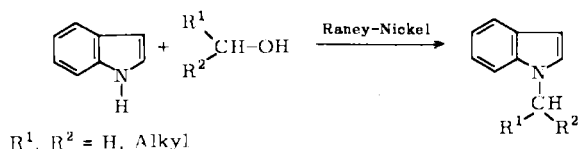
Notiz zur N-Alkylierung von Indolen

Hans Phieninger*, Hans Peter Kraemer und Carla Roth

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
D-6900 Heidelberg 1, Im Neuenheimer Feld 7

Eingegangen am 11. Oktober 1974

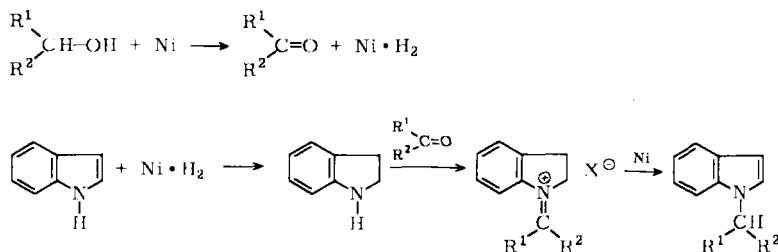
Wir fanden, daß beim Erhitzen von Indol mit Raney-Nickel in einem primären oder sekundären Alkohol in guten Ausbeuten 1-Alkylindole dargestellt werden können.



Die Ausbeuten sind bei Verwendung primärer Alkohole größer als bei sekundären Alkoholen. Innerhalb der Reihe der primären, aliphatischen Alkohole nimmt die Ausbeute mit steigender Kettenlänge zu. Tertiäre Alkohole geben unter diesen Bedingungen keine Alkylierungsreaktion.

Die Alkylierung findet ausschließlich am Stickstoffatom des Indols statt. Die gleichzeitige Bildung von 3-Alkylindolen, wie sie bei der Umsetzung von Natriumsalzen des Indols mit Alkylhalogeniden auftreten, wird nicht beobachtet.

Unsere Untersuchungen deuten darauf hin, daß die Reaktion nach folgendem Mechanismus abläuft.

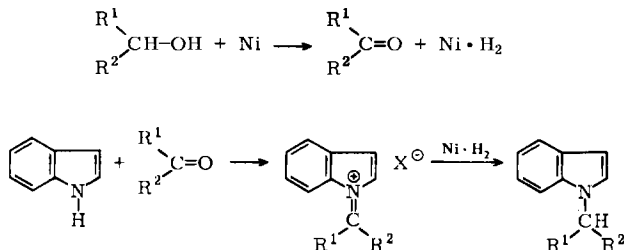


Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Reaktion scheint die Reduktion des Indols zum Indolin zu sein. Indolin reagiert nämlich unter sonst gleichen Bedingungen mit etwa 10mal größerer Geschwindigkeit zu den 1-Alkylindolen.

Ob es außerdem noch einen direkten Reaktionsweg vom Indol zum 1-Alkylindol gibt, wie ihn das folgende Schema zeigt, konnten wir bisher nicht ausschließen.

Beide Reaktionsmechanismen stehen im Einklang mit Untersuchungen anderer Autoren, die gezeigt hatten, daß die Reduktion von Indol mit Wasserstoff unter Druck (100 at) und Raney-Nickel in Äthanol ausschließlich 1-Äthylindolin liefert¹⁾.

¹⁾ F. E. King, J. A. Bartrop und R. J. Walby, J. Chem. Soc. 1945, 277.



Nach Untersuchungen von *Rice* und *Kohn*^{2,3)} können auch primäre Arylamine durch Erhitzen mit Raney-Nickel in Äthanol am Stickstoff äthylert werden.

Wir untersuchten weiterhin, ob auch eine *N*-Alkylierung des Indols mit Polyhydroxyaldehyden, wie z. B. Glucose oder Galactose durch Erhitzen mit Raney-Nickel möglich ist.

Bei der Umsetzung von Glucose mit Indol und Raney-Nickel in Wasser erhielten wir eine kristalline Verbindung, Schmp. 170°C. Die NMR- und UV-Spektren zeigen, daß es sich um ein Indolderivat handelt, bei dem das Stickstoffatom mit einem Glucosemolekül verbunden ist. Da die genaue Struktur des Kohlehydratanteils des Moleküls zur Zeit noch untersucht wird, werden wir zu einem späteren Zeitpunkt über diese Reaktionen ausführlicher berichten.

Experimenteller Teil

Methode A: Alkylierung mit Alkoholen, die mit Wasser mischbar sind

1 g Indol (8.6 mmol) werden in etwa 50 ml des betreffenden Alkohols gelöst und mit etwa 1 g wasserhaltigem Raney-Nickel 5 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert. Sobald man etwa 500 ml Wasser aufgefangen hat, bricht man ab und äthert das Destillat 3 mal mit je 50 ml Äther aus. Unterläßt man die Wasserdampfdestillation, so sinkt die Ausbeute, da die 1-Alkylindole sehr fest an der Oberfläche des Raney-Nickels haften und durch Auswaschen nur schwer zu entfernen sind. Die Ätherphasen werden vereinigt und mit Wasser mehrfach gewaschen, um den überschüssigen Alkohol zu entfernen. Meist enthält die Ätherphase noch eine Spur Indol, die durch Behandeln der Lösung mit Natriumhydrid entfernt werden kann. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt das 1-Alkylindol als rötliche Flüssigkeit zurück. Die Reinigung erfolgt bei größeren Mengen durch Destillation, bei kleineren Mengen durch Chromatographie an Aluminiumoxid.

Methode B: Alkylierung mit Alkoholen, die mit Wasser nicht mischbar sind

Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung entsprechen dem Verfahren der Methode A mit folgender Ausnahme: Nach der Wasserdampfdestillation wird das Destillat 3 mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt, der Äther getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Öl besteht aus dem 1-Alkylindol und dem überschüssigen Alkohol, die durch Chromatographie an Aluminiumoxid (nach Brockmann) mit Petroläther (40–60°C)/Äther (3:1) getrennt werden.

Die Identifizierung der 1-Alkylindole erfolgte durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren mit den in der Lit.⁴⁾ angegebenen Spektren sowie durch Herstellung der Pikrate und Vergleich der Schmelzpunkte mit den bekannten Werten.

²⁾ R. G. Rice und E. J. Kohn, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4052 (1955).

³⁾ R. G. Rice und E. J. Kohn, J. Org. Chem. **23**, 1352 (1958).

⁴⁾ B. Cardillo, G. Casnati, A. Pochini und A. Ricca, Tetrahedron **23**, 3771 (1967).

Alkohol	Variante	Ausb. (%)	Schmp. des Pikrats (°C)
CH ₃ OH	A	45	147
C ₂ H ₅ OH	A	62	104–105
C ₃ H ₇ OH	A	65	70
C ₄ H ₉ OH	B	84	55
CH ₃ –CH(OH)–CH ₃	A	45	76–77

Alkylierung von Indolin

1 g Indolin (8.5 mmol) werden in etwa 50 ml des betreffenden Alkohols gelöst und mit etwa 1 g Raney-Nickel 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung entspricht den bereits beschriebenen Verfahren. Die Ausbeuten an 1-Alkylindolen entsprechen den Werten, die auch bei der Alkylierung des Indols erhalten werden.

[423/74]