

zahlreiche unsubstituierte und substituierte Säurehydrazide mit gleicher Konfiguration wie die Ausgangslactone dargestellt werden. Die einfachen Hydrazide lassen sich entweder direkt oder über die entsprechenden Azide wieder in die ursprünglichen Lactone überführen. So entsteht aus dem neuen Podophyllinsäure-hydrazid das Podophyllotoxin, ein Beweis, dass unter gewissen Bedingungen die Öffnung des *trans*-Lactonringes bei der Hydrazinspaltung ohne Konfigurationsänderung stattfinden kann. Die sich aus der Existenz dieser erstmals hergestellten Derivate der Podophyllinsäure (=2,3-*trans*-Säure) ergebenden Konsequenzen für die Nomenklatur werden diskutiert.

Der CURTIUS-Abbau einer Anzahl der aus den Hydraziden hergestellten Azide wird beschrieben, und der sterische Verlauf der Hydrierung der dabei erhaltenen ungesättigten Amine (α -Apo-podophyllamin und α -Apo-pikropodophyllamin) aufgeklärt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

101. Beiträge zur Chemie des Indols

2. Mitteilung¹⁾

Über eine neue Aufbaumethode von γ -Carbolinen²⁾

von J. Kebrle, A. Rossi und K. Hoffmann

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(14. III. 59)

SHIRLEY & ROUSSEL³⁾ haben gezeigt, dass beim Behandeln von 1-Methylindol mit Butyl-lithium eine Metallierung des Indols ausschliesslich in 2-Stellung stattfindet. Das 2-Lithium-1-methylindol lässt sich in guter Ausbeute herstellen und verhält sich chemisch wie eine reaktionsfähige metallorganische Verbindung, wodurch neue oder nur wenig bekannte 2-substituierte Indol-Derivate zugänglich werden. Die synthetischen Möglichkeiten mit solchen 2-Indolyl-Abkömmlingen sind gross, und wir haben ihr Studium auf breiterer Basis in Angriff genommen. In der vorliegenden Arbeit wird über einen neuartigen Aufbau des C-Ringes von γ -Carbolin berichtet.

Durch Umsetzung von 2-Lithium-1-methylindol (I) mit Diäthylamino-aceton entsteht die Base II, die mit Formaldehyd und Dimethylamin das Gramin-Derivat III liefert. Behandelt man III mit Methyljodid, so entsteht ausschliesslich das Monojodmethylat IV. Wie eine pK-Studie zeigte (s. Experimenteller Teil, Tab.), lässt sich die selektive Methylierung durch die schwächere Basizität des Diäthylaminoäthanolstickstoffes gegenüber dem Dimethylaminomethyl-Stickstoff erklären.

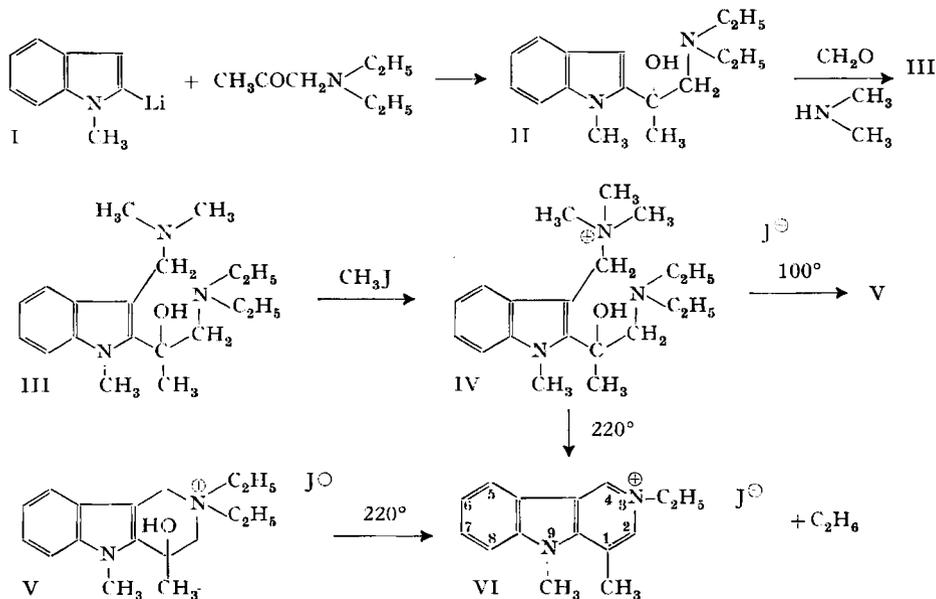
Das Jodmethylat IV spaltet bei kurzem Kochen in wässriger Lösung quantitativ Trimethylamin ab. Kühlt man darauf die klare wässrige Lösung, so kristallisiert das

¹⁾ 1. Mitt.: J. KEBRLE & K. HOFFMANN, Helv. **39**, 116 (1956).

²⁾ Vorgetragen am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, Paris, Juli 1958.

³⁾ D. A. SHIRLEY & P. A. ROUSSEL, J. Amer. chem. Soc. **75**, 375 (1953).

Tetrahydro- γ -carbolin-Derivat V mit einer Mol. Kristallwasser aus. Diese Verbindung zeigt beim trockenen Erhitzen folgende bemerkenswerte Eigenschaft: sie schmilzt bei 140° unter Gasentwicklung, erstarrt bei 150° , schmilzt erneut bei 215° – wiederum unter Gasentwicklung –, erstarrt erneut bei 230° , um dann endgültig bei 310° unter Zersetzung zu schmelzen. Wir haben diesen dreifachen Smp. mit grösseren Substanzmengen Stufe für Stufe untersucht und dabei folgendes festgestellt: Bei 140° verliert V unter Schmelzen sein Kristallwasser und erstarrt zum wasserfreien Salz. Dieses schmilzt bei 215° unter Wasserabspaltung und Verlust von zwei Kohlenstoff- und sechs Wasserstoffatomen, wobei 1,9-Dimethyl- γ -carbolin-jodäthylat (VI) entsteht.



Letzteres zersetzt sich bei 310° unter Verharzung. Das offenkettige Salz IV lässt sich durch Erhitzen auf 210° unter Verlust von Trimethylamin, Wasser und C_2H_6 zweifelsohne über V direkt zu VI cyclisieren und aromatisieren. Die Struktur von VI wurde durch Verbrennungsanalyse und Interpretation des UV.-Spektrums (Fig. 1, Kurve b) festgelegt⁴⁾. Die Tatsache, dass das UV.-Spektrum der Substanz mit dem Smp. 310° in neutraler, saurer und alkalischer Lösung unverändert bleibt, beweist, dass sowohl der Indol- als auch der Pyridin-Stickstoff des γ -Carbolins alkyliert sind.

Ungewöhnlich an der glatt verlaufenden γ -Carbolin-Synthese ist die thermische Abspaltung des C_2H_6 -Bruchstückes. Im allgemeinen verhalten sich quaternäre Ver-

⁴⁾ Das vollaromatische γ -Carbolin-System kann drei einfache Chromophore ausbilden. Ist der Pyridinstickstoff nicht substituiert, so haben wir Chromophor A mit der Absorptionskurve a vor uns, wobei $R = \text{H}$ oder ein Alkyl-Substituent sein kann. Trägt der Pyridinstickstoff eine positive Ladung, so wird die UV.-Absorption des Chromophors B durch Kurve b wiedergegeben (R und $R^1 = \text{H}$ oder Alkyl). Ist im Chromophor B $R = \text{H}$, $R^1 = \text{Alkyl}$, so entsteht im alkalischen Milieu das Chromophor der Anhydroniumbase C mit der Kurve c. Ist dagegen im Chromophor B R und $R^1 = \text{Alkyl}$, so verändert sich das Spektrum im alkalischen Milieu nicht, weil sich keine Anhydroniumbase ausbilden kann.

bindungen bei der Pyrolyse anders, indem eine tertiäre Base entweder durch Alkylhalogenid- oder Alkylen-Abspaltung entsteht. Um mehr Einblick in den Mechanismus der Pyrolyse zu gewinnen, wurden zwei Analoge des quaternären Salzes V hergestellt.

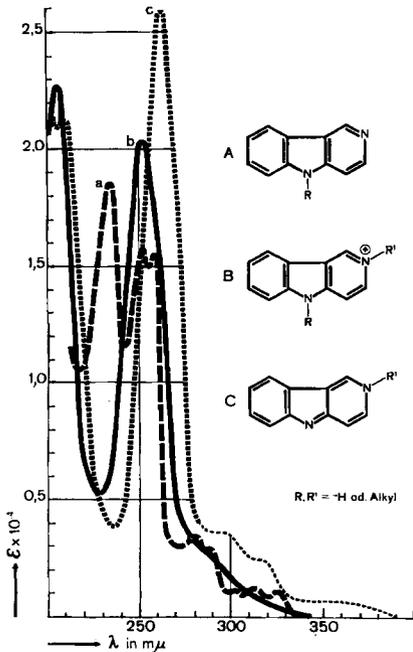


Fig. 1. UV-Spektren des γ -Carbolin-chromophors

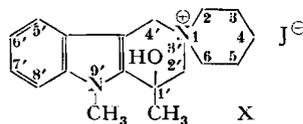
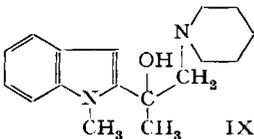
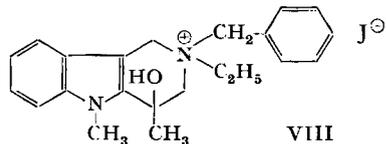
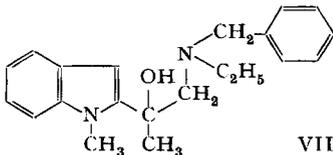
Kurve a: γ -Carbolin (Chromophor A)

Kurve b: γ -Carbolinium-Ion (Chromophor B)

Kurve c: Anhydronium-Base von N(b)-substituiertem γ -Carbolin (Chromophor C)

Die Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen

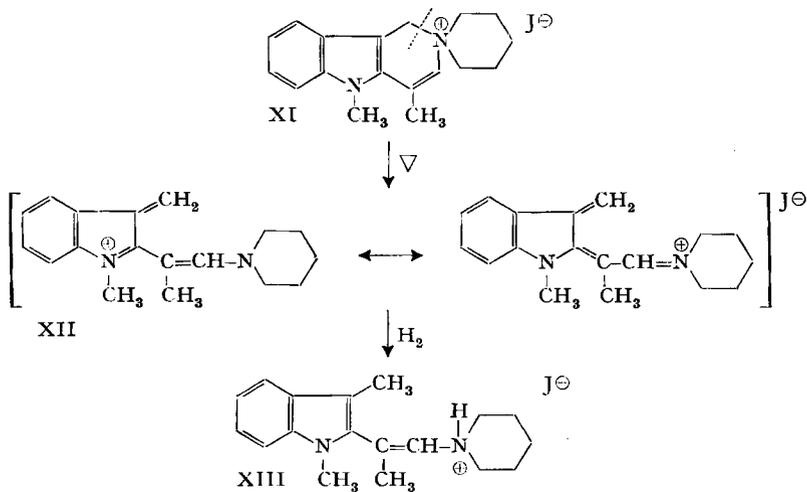
2-Lithium-1-methylindol wurde einerseits mit N-Benzyl-N-methyl-aminoacetone und andererseits mit Piperidino-aceton zu den Basen VII bzw. IX umgesetzt. Durch Behandeln der letzteren mit Formaldehyd und Dimethylamin, darauffolgende Quaternisierung mit Methyljodid und Erwärmen der Produkte auf 100° gelang die Herstellung der Tetrahydro- γ -carbolin-Derivate VIII bzw. X.



Erhitzt man das sterisch einheitlich entstandene VIII auf 225°, so wird die Benzylgruppe bevorzugt abgespalten und man erhält nun das quaternisierte Carbolin VI. Das spirocyclische quaternäre Salz X verhält sich dagegen beim Erhitzen unerwartet. Bei 220° findet zunächst nur Wasserabspaltung statt, wobei das Dihydro- γ -carbolin-

Derivat XI entsteht⁵⁾. 3,4-Dihydro- γ -carbolin-Derivate waren bis dahin aus der Literatur nicht bekannt. Sie besitzen, wie aus dem UV.-Spektrum von XI (Fig. 2, Kurve c) ersichtlich ist, eine charakteristische Bande bei 305 $m\mu$ und zeigen eine intensive blaviolette Halochromie in konz. Schwefelsäure⁶⁾.

Versucht man die Aromatisierung von XI durch Erhitzen auf höhere Temperatur zu erzwingen, so findet nicht die erwartete Sprengung des Piperidinium-Ringes statt, sondern eine Öffnung des Dihydro- γ -carbolins zwischen den Ringatomen 3 und 4, wobei das tief gelb gefärbte quaternäre Salz XII vom Smp. 245° entsteht (UV.-Spektrum s. Fig. 2, Kurve d). Verbindung XII lässt sich in wässriger Lösung mit Natriumborhydrid unter Entfärbung zum Enamin-hydrojodid XIII reduzieren. Letzteres besitzt in verdünnter Salzsäure ein ähnliches UV.-Spektrum (Fig. 2, Kurve b) wie das dasselbe Chromophor tragende Dihydro- γ -carbolin XI. Die UV.-Absorption der freien Base von XIII ist in Fig. 2 mit Kurve a wiedergegeben.

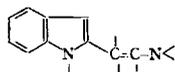


Nicht quaternisierte Tetrahydro- γ -carbolin-Derivate lassen sich, wie ein Beispiel zeigt, auf folgendem Wege gewinnen: Die Benzylgruppe in Verbindung VII wurde durch Hydrierung abgespalten. Die sekundäre Base XIV cyclisierte sich mit einem Mol Formaldehyd quantitativ zum Tetrahydro- γ -carbolin-Derivat XV. Um uns zu vergewissern, ob die neue Methode für die Herstellung von γ -Carbolin- und Tetrahydro- γ -carbolin-Derivaten allgemein Anwendung finden kann, entschlossen wir uns, einige analoge Reaktionen mit komplizierteren Systemen durchzutesten.

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-indol lässt sich ohne Komplikationen in 2-Stellung metallieren. Umsetzung mit N-Methyl-N-benzyl-aminoacetone führt zu der Dibase

⁵⁾ Besonders leicht lässt sich die Wasserabspaltung durch kurzes Erwärmen der Substanz in Acetanhydrid, das eine Spur Schwefelsäure enthält, vollziehen.

⁶⁾ Die gleiche Halochromie zeigen alle von uns hergestellten 2-Indolylaminoalkohole vom Typus II, III, IV und V, die beim Auflösen in konz. Schwefelsäure sofort Wasser abspalten. Diese Halochromie scheint für folgendes chromophore System charakteristisch zu sein:



XVI, welche nach reduktiver Debenzylierung und Kondensation mit Formaldehyd zum gewünschten basisch substituierten Tetrahydro- γ -carbolin XVII cyclisiert wird:

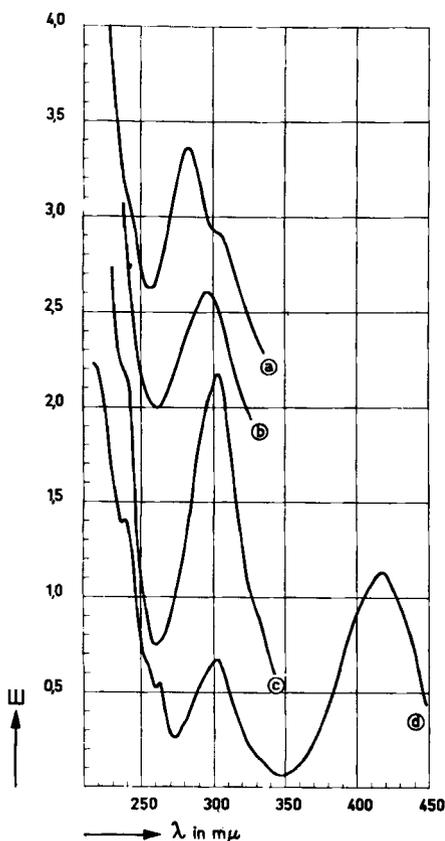
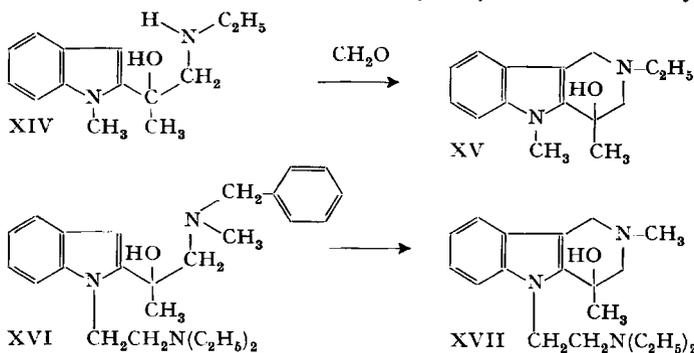


Fig. 2. UV.-Spektren (in Feinsprit aufgenommen)

- Verbindung XIII (freie Base) : Kurve a, $\epsilon = (E-2,1) \cdot 10^4$
 Verbindung XIII : Kurve b, $\epsilon = (E-1,7) \cdot 10^4$
 Verbindung XI : Kurve c, $\epsilon = (E-0,5) \cdot 10^4$
 Verbindung XII : Kurve d, $\epsilon = E \cdot 10^4$

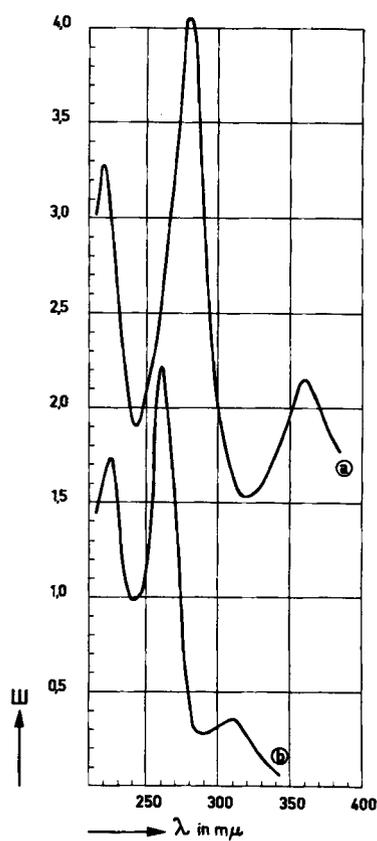
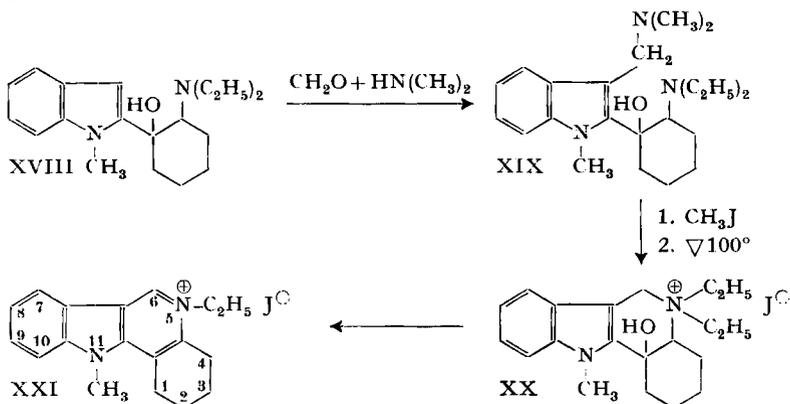


Fig. 3. UV.-Spektren (in Feinsprit aufgenommen)

- Verbindung XXX : Kurve a, $\epsilon = (E-1,4) \cdot 10^4$
 Verbindung XXVI : Kurve b, $\epsilon = E \cdot 10^4$

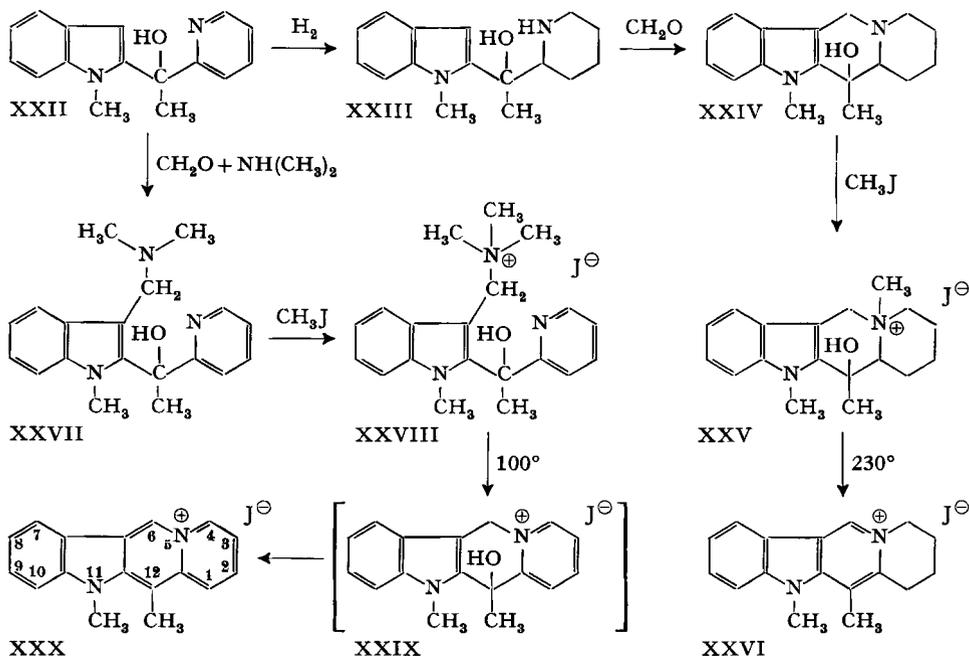
Die Allgemeingültigkeit der Methode lässt sich weiter an folgenden Beispielen demonstrieren: Durch Umsetzung von 2-Lithium-1-methylindol mit 2-Diäthylamino-cyclohexanon erhält man die Base XVIII, die nach Behandlung mit Formaldehyd und Dimethylamin zum Gramin-Derivat XIX führt. Durch Methylierung von XIX mit Methyljodid und Erwärmen des quaternären Salzes findet Ringschluss zum angular anellierten tetracyclischen γ -Carbolin-Derivat XX statt, welches sich bei 230° zu XXI aromatisiert.



Besonders interessant verlief der Versuch, ein linear anelliertes tetracyclisches γ -Carbolin-Derivat nach dem unten skizzierten Weg herzustellen. Die aus 2-Acetylpyridin und 2-Lithium-1-methylindol hergestellte Pyridinbase XXII wurde einerseits im Pyridinkern zum Piperidin-Derivat XXIII katalytisch hydriert, dieses mit Formaldehyd zum tetracyclischen Tetrahydro- γ -carbolin-Derivat XXIV cyclisiert, nachträglich zu XXV quaternisiert und letzteres durch Erhitzen zum linear anellierten tetracyclischen γ -Carbolin-Derivat XXVI aromatisiert (UV.-Spektrum von XXVI s. Fig. 3, Kurve b). Andererseits wurde die Pyridinbase XXII mit Dimethylamin und Formaldehyd zu der Graminbase XXVII kondensiert und letztere mit Methyljodid am aliphatischen Stickstoff quaternisiert. Sehr merkwürdig war die Leichtigkeit, mit welcher sich dieses quaternäre Salz XXVIII über die tetracyclische Verbindung XXIX in das neue aromatische System XXX (UV.-Spektrum s. Fig. 3, Kurve a) überführen liess. Erhitzt man eine Suspension des quaternären Salzes XXVIII in Diäthylcellosolve rasch auf 100°, so entsteht unter Gelbfärbung, Wasser- und Trimethylaminabspaltung zunächst eine klare Lösung, aus welcher sich sofort, noch in der Wärme, feine gelbe Nadeln ausscheiden. Diese quantitativ verlaufende, an und für sich zweistufige Reaktion ist innert 20–30 Sek. beendet.

Die Leichtigkeit, mit welcher diese Aromatisierung stattfindet, ist im Vergleich zu den früher beschriebenen Aromatisierungen nicht überraschend, wenn man die Zwischenstufen XXIX und im Gegensatz dazu XXV genauer betrachtet. Der vom Indolkern, vor allem aber durch den positiv geladenen Stickstoff aktivierte Wasserstoff in XXIX und das Vorhandensein einer guten Abgangsgruppe, nämlich der Hydroxylgruppe in vinyloger Nachbarschaft zum aktiven Wasserstoff, erlauben durch einen einfachen Elektronenpaarschub – die Wasserabspaltung – die Entstehung eines vollaromatischen Systems XXX.

In XXV ist die Ausgangssituation anders. Wohl besitzt auch diese Verbindung in gleicher Lage einen ungefähr gleich aktiven Wasserstoff und die vinyllog benachbarte Hydroxylgruppe; durch die Wasserabspaltung wird aber hier noch kein aromatisches System erreicht. Erst bei der Abspaltung des Carbanions, unter Mitnahme des ebenfalls durch den positiv geladenen Stickstoff aktivierten Wasserstoffes am tertiären Kohlenstoff als Proton, kann die Wasserabspaltung unter Aromatisierung eingeleitet werden. Dass diese Aromatisierung wegen der ungewöhnlichen Alkanabspaltung erst durch grössere Energiezufuhr erzwungen werden muss, scheint einleuchtend zu sein.



Der Aufbau von Indol-Abkömmlingen von Stellung 2 aus hat sich als ziemlich fruchtbar erwiesen, und zwar nicht nur für die Herstellung von γ -, sondern auch von β -Carbolin-Derivaten sowie von andern neuartigen Ringsystemen mit zwei oder mehreren Heteroatomen. Wir sind dabei, diese synthetischen Möglichkeiten weiter auszubauen.

Experimenteller Teil⁷⁾

*1-Methyl-indol*⁸⁾: In 1 l flüssiges Ammoniak werden 60 g pulverisiertes Natriumamid unter Rühren in Portionen eingetragen, wonach – ebenfalls in Portionen – 180 g Indol hinzugefügt werden. Nach beendeter Zugabe tropft man 191 g Dimethylsulfat, gelöst in 200 ml Äther, hinzu und lässt das Ammoniak unter Rühren bei Zimmertemp. verdampfen. Nach vorsichtiger Zugabe von 300 ml Wasser wird mit 1 l Äther aufgerührt, der Ätherextrakt abgetrennt, mit Natrium-

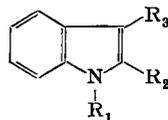
⁷⁾ Die Mikroanalysen der beschriebenen Verbindungen wurden in den analytischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Leitung Dr. H. GYSEL, durchgeführt; die pK-Werte ermittelte Dr. F. W. WOOD. Wir danken diesen Herren auch an dieser Stelle für ihre wertvolle Hilfe.

⁸⁾ Die Herstellung von 1-Methylindol haben wir gemäss dem Verfahren von K. T. PORTS & J. E. SEXTON (J. chem. Soc. 1954, 2642) unter geringfügigen Abänderungen, die für die Herstellung grösserer Mengen zweckmässig sind, durchgeführt.

chloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so gewonnene rohe 1-Methyl-indol wird durch Destillation mit Hilfe einer wirksamen Destillationskolonne gereinigt. Reines 1-Methyl-indol ist farblos und siedet bei 113°/11 Torr; Ausbeute 91% d. Th.

1-Methyl-2-lithium-indol (I): In 750 ml 1,33-m. ätherischer Butyl-lithium-Lösung (1 Mol) werden unter Stickstoff 131 g (1 Mol) 1-Methyl-indol, gelöst in 500 ml Äther, eingetropf. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter Zugabe 4 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht.

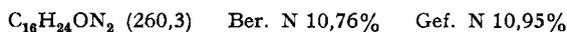
*In wässrigem Methanol gemessene
pK-Werte basisch substituierter
Indole der allgemeinen Formel:*



R ₁	R ₂	R ₃	Methanol/ Wasser	pK	
-H	-H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	9,2	
-CH ₃	-H	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	9,3	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-H	1/1	8,6	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	10,4	7,1
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	1/1	7,5	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-CH ₂ -N	-H	1/1	8,3	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-CH ₂ -N	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	10,2	7,0
-CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	-H	3/1	9,0	
-CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	3/1	9,7	6,6
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-H	1/1	9,0	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	(8,8)*	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	-H	1/1	9,5	
-CH ₃	-C(OH)(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1/1	(9,2)*	

*) Diese Dibasen zeigen nur *eine* Inflexion in der Titrationskurve.

1-Methyl-2-(1'-diäthylamino-2'-hydroxy-2'-propyl)-indol (II): Zu einer Lösung von 1-Methyl-2-lithium-indol, hergestellt aus 26,2 g 1-Methyl-indol, wird eine Lösung von 28,4 g Diäthylamino-aceton in 30 ml Äther unter Rühren getropft, wonach 1½ Std. unter Rückfluss gekocht wird. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Wasser vorsichtig versetzt, die Ätherlösung abgehoben und mit 2-n. Salzsäure ausgezogen. Der salzsaure Auszug wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, die freigesetzte Base in Äther aufgenommen, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum destilliert. Die Base destilliert bei 140–143°/0,08 Torr; Ausbeute 21 g (40%). Hydrochlorid Smp. 127°, Pikrat Smp. 170°.



1-Methyl-2-(1'-diäthylamino-2'-hydroxy-2'-propyl)-3-(diäthylamino-methyl)-indol (III): Zu einer auf 5° gekühlten Mischung aus 18 ml 25-proz. wässriger Dimethylaminlösung und 20 ml Eisessig werden 7,5 ml 40-proz. wässrige Formaldehydlösung hinzugefügt. Die 5° kalte Mischung wird danach auf einmal zu 23,5 g der Base II gegossen, das Reaktionsgemisch 1 Std. bei 60° ge-

halten und dann 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Mit 20-proz. Natronlauge wird die Reaktionslösung stark alkalisch gemacht, die freigesetzte Base in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert. Die Graminbase III destilliert im Kugelrohr bei 190°/0,2 Torr als dickes Öl; Ausbeute 23,8 g (83%).

$C_{19}H_{31}ON_3$ (317,46) Ber. C 71,88 H 9,84 N 13,24% Gef. C 71,99 H 9,68 N 12,92%

1-Methyl-2-(1'-diäthylamino-2'-hydroxy-2'-propyl)-3-(trimethylammonium-methyl)-indol-jodid (IV): Behandelt man die Graminbase III in Äther mit überschüssigem Methyljodid, so entsteht in praktisch quantitativer Ausbeute das Jodmethylat IV, welches aus Methanol umgelöst als Hydrat kristallisiert. Beim langsamen Erhitzen schmilzt das Salz unter Gasentwicklung bei 215°.

$C_{20}H_{34}ON_3J \cdot H_2O$ (477,46) Ber. N 8,81% Gef. N 8,81%

1,9-Dimethyl-1-hydroxy-3,3-diäthyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -carbolinium-jodid (V): 5 g des quaternären Salzes IV werden in einem Minimum von heissem Wasser gelöst. Die klare Lösung wird so lange gekocht, bis die Abspaltung von Trimethylamin praktisch aufgehört hat. Beim Abkühlen der wässrigen Lösung kristallisiert V in einer Ausbeute von 93% als Monohydrat aus. Dieses Monohydrat schmilzt bei 140° unter Abgabe des Kristallwassers und erstarrt als wasserfreies Salz sofort wieder. Letzteres schmilzt unter Gasentwicklung bei 215–220° und erstarrt erneut, um endgültig bei 310° unter Zers. zu schmelzen.

$C_{17}H_{26}ON_2J \cdot H_2O$ (418,34) Ber. C 48,81 H 6,51 N 6,27% Gef. C 49,04 H 6,54 N 6,48%

$C_{17}H_{26}ON_2J$ (400,31) Ber. C 51,00 H 6,30% Gef. C 50,97 H 6,32%

1,9-Dimethyl-3-äthyl- γ -carbolinium-jodid (VI) lässt sich durch Erhitzen der quaternären Salze IV oder V auf 220° gewinnen. Aus Wasser umkristallisiert schmilzt VI bei 310°.

$C_{15}H_{17}N_2J$ Ber. C 51,15 H 4,87 N 7,95 J 36,03%
(352,22) Gef. „ 51,16 „ 4,61 „ 7,88 „ 35,80%

1-Methyl-2-[1'-(benzyl-äthyl-amino)-2'-hydroxy-2'-propyl]-indol (VII) wird nach dem gleichen Verfahren wie zur Herstellung von II aus 1-Methyl-2-lithium-indol und N-Äthyl-N-benzyl-aminoaceton in einer Ausbeute von 43,5% hergestellt. VII lässt sich aus Petroläther kristallisieren, Smp. 71°.

$C_{21}H_{26}ON_2$ (322,43) Ber. C 78,25 H 8,28% Gef. C 78,22 H 8,13%

1-Methyl-2-[1'-(benzyl-äthyl-amino)-2'-hydroxy-2'-propyl]-3-(dimethylamino-methyl)-indol und sein Jodmethylat: Erstere Verbindung lässt sich nach dem gleichen Verfahren wie zur Herstellung von III durch Kondensation von VII mit Dimethylamin und Formaldehyd in Eisessig in 98% Ausbeute gewinnen. Sie ist ein Öl, das im Kugelrohr bei 180°/0,1 Torr destilliert. In ätherischer Lösung mit Methyljodid behandelt, ergibt sie das Jodmethylat, welches sich aus Methanol-Äther kristallisieren lässt.

1,9-Dimethyl-1-hydroxy-3-benzyl-3-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -carbolinium-jodid (VIII): Kocht man das oben beschriebene Jodmethylat in Wasser, bis die Abspaltung vom Trimethylamin nachgelassen hat, und kühlt ab, so gewinnt man kristallisiertes VIII in 95-proz. Ausbeute als Monohydrat. Heizt man letzteres auf 225°, bis die Gasentwicklung aufhört, und kristallisiert aus Wasser oder Methanol um, so erhält man VI.

1-Methyl-2-(1'-äthylamino-2'-hydroxy-2'-propyl)-indol (XIV): Hydriert man 9,66 g der Base VII in 100 ml Alkohol mit 1 g Palladium-Kohle (10-proz.), dampft nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff ein und destilliert im Hochvakuum, so erhält man in 96% Ausbeute die sekundäre Base XIV, die im Kugelrohr bei 130°/0,1 Torr destilliert.

$C_{11}H_{20}ON_2$ (232,32) Ber. N 12,06% Gef. N 11,91%

1,9-Dimethyl-1-hydroxy-3-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -carbolin (XV): 3,25 g XIV, in 3 ml Eisessig gelöst, werden mit 1,01 ml 40-proz. wässriger Formaldehydlösung behandelt. Die Reaktionslösung wird 24 Std. stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Man gewinnt so XV in 75% Ausbeute; Sdp. 170°/0,14 Torr (im Kugelrohr).

$C_{15}H_{20}ON_2$ (244,33) Ber. C 73,73 H 8,25% Gef. C 74,03 H 8,59%

1-Methyl-2-(1'-N-piperidino-2'-hydroxy-2'-propyl)-indol (IX): Aus 1-Methyl-2-lithium-indol und N-Piperidino-aceton lässt sich IX analog dem Verfahren zur Herstellung von II in 44-proz. Ausbeute gewinnen. Öl, Sdp. im Kugelrohr 150–160°/0,15 Torr.

1-Methyl-2-(1'-N-piperidino-2'-hydroxy-2'-propyl)-3-(dimethylamino-methyl)-indol und sein Jodmethylat: Die erstgenannte Verbindung lässt sich analog dem Verfahren zur Herstellung von III durch Kondensation von IX mit Dimethylamin und Formaldehyd in Eisessig in 95% Ausbeute gewinnen. Dickflüssiges Öl, Sdp. im Kugelrohr 160°/0,1 Torr. Diese Base wird durch Behandeln mit Methyljodid in Äther praktisch quantitativ in das kristallisierte Jodmethylat übergeführt.

Spiro-[piperidin-1,3'(9'H)-(1',9'-dimethyl-1'-hydroxy-1',2',3',4'-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indolium)]-jodid (X): 7,4 g des oben beschriebenen quaternären Graminsalzes werden in 20 ml Wasser so lange gekocht, bis die Abspaltung von Trimethylamin aufgehört hat, wonach abgekühlt wird. Das auskristallisierte Salz wird aus Alkohol umkristallisiert; Smp. 240–245°.

$C_{18}H_{25}ON_2J$ (412,33) Ber. C 52,43 H 6,11 J 30,78% Gef. C 52,58 H 6,09 J 30,82%

Spiro-[piperidin-1,3'(9'H)-(1',9'-dimethyl-3',4'-dihydro-pyrido[4,3-b]indolium)]-jodid (XI): Erhitzt man 500 mg der Substanz X in 8 g Glycerin 5 Min. auf 220–225°, kühlt ab, verdünnt mit 25 ml Alkohol, filtriert das Kristallisat und kristallisiert dieses aus Alkohol um, so gewinnt man in 50-proz. Ausbeute XI vom Smp. 250–255°. Die gleiche Substanz erhält man in 83-proz. Ausbeute durch Lösen von X in einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid, welches eine Spur konz. H_2SO_4 enthält, und Erwärmen für 30 Min. auf 100–110°. XI zeigt in konz. H_2SO_4 intensive blauviolette Halochromie.

$C_{18}H_{23}N_2J$ (394,32) Ber. C 54,83 H 5,88% Gef. C 54,53 H 5,79%

1-Methyl-2-(1'-N-piperidino-2'-prop-1'-en-yl)-3-methylen-indoleninium-jodid (XII): Erhitzt man 500 mg der Verbindung XI in 10 g Glycerin einige Min. auf 240–250° und dampft das Glycerin im Vakuum ab, so bleibt ein braungelber kristalliner Rückstand zurück, der aus Methanol-Äther umkristallisiert ein intensiv gelbgefärbtes Salz vom Smp. 245° liefert.

$C_{18}H_{23}N_2J$ (394,32) Ber. C 54,83 H 5,88 N 7,10% Gef. C 54,84 H 6,06 N 6,89%

1-Methyl-2-(1'-diäthylamino-2'-hydroxy-2'-cyclohexyl)-indol (XVIII): Die Umsetzung des 1-Methyl-2-lithium-indols mit 2-Diäthylamino-cyclohexanon zu XVIII geschieht ganz analog wie bei der Herstellung von Verbindung II. Die Indolbase XVIII entsteht in 53% Ausbeute; sie lässt sich durch Destillation im Hochvakuum reinigen; Sdp. 150°/0,08 Torr. Aus Petroläther, Smp. 84°.

$C_{19}H_{29}ON_2$ (300,43) Ber. N 9,33% Gef. N 9,14%

1-Methyl-2-(1'-diäthylamino-2'-hydroxy-2'-cyclohexyl)-3'-(dimethylamino-methyl)-indol (XIX) und sein Jodmethylat: Verfäht man ganz analog wie bei der Synthese von III, indem man XVIII mit Dimethylamin und Formaldehyd in Eisessig reagieren lässt, so gelangt man zur MANNICH-Base XIX, die sich aus Methanol kristallisieren lässt und bei 86° schmilzt; Ausbeute 77,6%.

$C_{22}H_{35}ON_3$ (357,52) Ber. N 11,75% Gef. N 11,68%

Jodmethylat von XIX, Smp. 170°, unscharf unter Zersetzung.

5,5-Diäthyl-11-methyl-11-b-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahydro-11-indolo[3,2-c]chinolinium-jodid (XX): Die Cyclisierung des Jodmethylats von XIX erfolgt durch Kochen der wässrigen Lösung. Das kristallisierte Salz XX entsteht in 89-proz. Ausbeute; Smp. 222–224°.

$C_{20}H_{29}ON_2J$ (440,37) Ber. N 6,36% Gef. N 6,14%

5-Äthyl-11-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-11-indolo[3,2-c]chinolinium-jodid (XXI): Erhitzt man 1 g des Octahydrosalzes XX in 4 ml o-Nitrotoluol 3 Min. auf 230° und kühlt danach ab, so erhält man feine Nadeln, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 258° schmelzen.

$C_{18}H_{21}N_2J$ (392,30) Ber. N 7,14% Gef. N 6,97%

1-Methyl-2-[1'-(2"-pyridyl)-1'-hydroxy-1'-äthyl]-indol (XXII): 1-Methyl-2-lithium-indol (aus 13,1 g 1-Methylindol), umgesetzt nach dem üblichen Verfahren mit 12,1 g 2-Acetylpyridin, liefert 13,5 g XXII, welches aus Essigester-Petroläther umkristallisiert bei 123–125° schmilzt. Hydrochlorid, Smp. 177° (Zers.).

$C_{16}H_{16}ON_2$ (252,5) Ber. C 76,16 H 6,39 N 11,10% Gef. C 76,35 H 6,61 N 11,13%

1-Methyl-2-[1'-(2"-piperidyl)-1'-hydroxy-1'-äthyl]-indol (XXIII): XXII lässt sich durch Hydrieren in Eisessig mit Platin bei Normaldruck in die Piperidinbase XXIII überführen, welche ein dickflüssiges Öl darstellt. Ein einheitliches Isomeres lässt sich in 45-proz. Ausbeute über das Pikrat (Smp. 198–199°), aus Methanol fraktioniert kristallisiert, gewinnen. – Pikrat:

$C_{22}H_{26}O_8N_5$ (487,46) Ber. C 54,20 H 5,17 N 14,37% Gef. C 54,45 H 5,33 N 14,67%

Zur Freisetzung der Base wurde das Pikrat am Ionenaustauscher (Amberlite IRA 400) zerlegt.

11,12-Dimethyl-12-hydroxy-1,2,3,4,12,12a-hexahydro-chinolinizino[2,3-b]indol (XXIV) und sein Jodmethylat (XXV): Der Ringschluss von XXIII zu XXIV lässt sich analog dem Verfahren zur Herstellung von Verbindung XVII durch Behandeln von 516 mg XXIII, gelöst in 0,6 ml Eisessig, mit 0,19 ml 40-proz. Formalinlösung bewerkstelligen. Man erhält so 410 mg der Base XXIV, aus Isopropanol-Äthanol-Petroläther kurze Nadeln vom Smp. 205–206°.

$C_{17}H_{22}ON_2$ (270,36) Ber. C 75,52 H 8,20 N 10,36% Gef. C 75,73 H 8,36 N 10,25%

Hydrochlorid: Aus Äthanol-Äther, Smp. 320° (Zers.). – Das Jodmethylat erhält man durch Behandeln der Base in Essigester mit überschüssigem Methyljodid. Aus verdünntem Äthanol, Smp. 259–260° (Zers.).

$C_{18}H_{25}ON_2J$ (412,33) Ber. C 52,43 H 6,11 O 3,88% Gef. C 52,32 H 6,32 O 4,11%

11,12-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolinizinium[2,3-b]indol-jodid (XXVI): 100 mg XXV werden 5 Min. auf 250–270° erwärmt, wobei die Substanz unter Aufschäumen schmilzt und sofort wieder erstarrt. Aus verdünntem Aceton umkristallisiert liefert die erstarrte Schmelze hellgelbe Kristalle vom Smp. 325° (Zers.).

$C_{17}H_{19}N_2J$ (378,28) Ber. C 53,98 H 5,06% Gef. C 53,75 H 5,12%

1-Methyl-2-[1'-(2"-pyridyl)-1'-hydroxy-1'-äthyl]-3-(dimethylamino-methyl)-indol (XXVII): Behandelt man XXII in Eisessig mit Dimethylamin und Formaldehyd analog dem Verfahren zur Herstellung von III, so gewinnt man in 90-proz. Ausbeute die Graminbase XXVII. Aus Essigester-Petroläther umkristallisiert schmilzt diese bei 119–121°.

$C_{19}H_{23}ON_3$ (309,40) Ber. C 73,75 H 7,49 N 13,58% Gef. C 73,94 H 7,64 N 13,27%

1-Methyl-2-[1'-(2"-pyridyl)-1'-hydroxy-1'-äthyl]-3-(trimethylammonium-methyl)-indol-jodid (XXVIII): Behandelt man 1,2 g der Graminbase XXVII, gelöst in einem Gemisch von 5 ml Essigester und 10 ml Äther, mit 0,6 g Methyljodid und lässt sie im Dunkeln bei Zimmertemp. stehen, so scheidet sich das Jodmethylat XXVIII als schwachgelb gefärbtes Kristallpulver aus. Bei der Reinigung durch Umlösen aus Äthanol-Äther muss man Erwärmen vermeiden. Das Salz hat keinen definierten Smp. Beim Erwärmen (100–140°) nimmt es unter Abspaltung von Trimethylamin tiefgelbe Farbe an und schmilzt nicht unter 300°.

$C_{20}H_{26}ON_3J$ (451,37) Ber. C 53,22 H 5,81 N 9,31% Gef. C 52,99 H 5,73 N 9,45%

11,12-Dimethyl-chinolinizinium[2,3-b]indol-jodid (XXX): Eine Suspension von 750 mg XXVIII in 15 ml Diäthylcellosolve wird 10 Min. auf 100° erwärmt, wobei für kurze Zeit eine klare gelbe Lösung entsteht, aus welcher sich schon in der Wärme gelbe Nadeln ausscheiden. Man kühlt ab, versetzt mit 10 ml Äther und filtriert ab (420 mg entspr. 67%). Das tiefgelbe Salz lässt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Es schmilzt bis 350° nicht.

$C_{17}H_{15}N_2J$ (374,23) Ber. C 54,57 H 4,04 N 7,49% Gef. C 54,64 H 3,88 N 7,42%

1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-[1'-(benzyl-methyl-amino)-2'-hydroxy-2'-propyl]-indol (XVI): Eine Lösung von 21,6 g (0,1 Mol) 1-(β-Diäthylamino-äthyl)-indol⁹⁾ in 60 ml Äther wird unter Stickstoff tropfenweise mit 100 ml einer 1,2-n. ätherischen n-Butyl-lithium-Lösung versetzt und danach 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlt auf 0° ab und fügt tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 17,7 g (0,1 Mol) N-Methyl-N-benzyl-aminoacetone in 50 ml Äther hinzu. Nachdem man noch 3 Std. unter Rückfluss gekocht hat, kühlt man die Reaktionslösung ab und giesst sie in ein Gemisch von 40 g Eis und 20 g konz. Salzsäure. Man trennt die Ätherschicht ab und stellt die wässrige Schicht mit 10-n. Natronlauge unter Eiskühlung alkalisch. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert, Sdp. 190–200°/0,01 Torr; Ausbeute 26,2 g (66%) dickflüssiges Öl.

$C_{25}H_{35}ON_3$ (393,55) Ber. C 76,29 H 8,96% Gef. C 76,19 H 8,82%

1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(1'-methylamino-2'-hydroxy-2'-propyl)-indol: 15 g XVI, gelöst in einem Gemisch aus 100 ml Äthanol und 20 ml Eisessig, werden in Gegenwart von 2 g Palladium-Kohle (10-proz.) bis zum Verbrauch von 850 ml Wasserstoff bei Normaldruck und Zimmertemp. hydriert. Die nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum mit 4-n. Natronlauge freigesetzte Base wird in Äther aufgenommen, getrocknet und vom Äther befreit. Im Kugelrohr destilliert sie bei 130–135°/0,01 Torr als farbloses Öl; Ausbeute 11 g.

$C_{18}H_{29}ON_3$ (303,44) Ber. C 71,24 H 9,63 N 13,85% Gef. C 71,25 H 9,57 N 13,93%

⁹⁾ H. PLIENINGER, Chem. Ber. **87**, 127 (1954).

9-(β -Diäthylamino-äthyl)-1-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -carbolin (XVII): Behandelt man 8,16 g der oben beschriebenen sekundären Base in 13 ml Eisessig mit 2,7 ml 40-proz. Formalinlösung und arbeitet wie im Beispiel von XV beschrieben auf, so erhält man 7,8 g XVII als farbloses, im Kugelrohr bei 135–140°/0,01 Torr destillierendes Öl.

$C_{19}H_{29}N_3O$ (315,45) Ber. C 72,34 H 9,27 N 13,32% Gef. C 72,13 H 9,04 N 13,33%

Das Hydrochlorid von XVII schmilzt bei 205°.

$C_{19}H_{31}N_3OCl_2$ (388,40) Ber. C 58,76 H 8,04 Cl 18,26% Gef. C 58,49 H 7,74 Cl 18,07%

SUMMARY

A new synthesis of γ -carbolines is described. Starting from 2-lithium 1-alkylindoles, reaction with an α -dialkylaminoketone yields 2-indolyethanolamines, which are aminomethylated with formaldehyde and dimethylamine in the 3-position of the indole nucleus. The dimethylaminomethyl nitrogen of this gramine derivative may be selectively quaternized with methyl iodide and the quaternary gramine derivative cyclized to N(b)-quaternized 1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- γ -carboline derivatives by heating. The latter products may be aromatized at higher temperatures to quaternary γ -carboline derivatives. The generality of the new method is verified by numerous examples.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

102. Über Azetidin-2,4-dione (Malonimide)

von A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreier,
R. Steiner, R. Süess und A. Vogel

Herrn Professor Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Einleitung

Imide von Dicarbonsäuren mit 5- und 6-gliedrigen Ringen sind schon lange bekannt und auch eingehend untersucht worden. Besonders stark wurde diese Verbindungsklasse in den letzten Jahren ausgebaut, da sich mehrere Succinimide und Glutarimide als gute Anticonvulsiva und Sedativa in der Medizin bewährt haben. Demgegenüber sind Imide von Malonsäuren bis heute fast unbekannt geblieben.

In der Literatur sind ungefähr 20 Verbindungen aufgeführt¹⁾, denen die Malonimid-Struktur zugeschrieben wird. Wie aber KING und Mitarbeiter²⁾ in mehreren Arbeiten zeigen konnten, besitzt die Mehrzahl dieser Verbindungen ganz andere Strukturen. Für einige weitere ist die Malonimid-Struktur recht ungewiss. So wird der Grundkörper I dieser Reihe in einer vorläufigen Notiz von MATHEWS³⁾ erwähnt. Er soll sich durch Umlagerung der Cyanessigsäure in Benzol bei 190° in schlechter

¹⁾ Zusammenstellung: R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, S. 111, John Wiley and Sons, New York 1950.

²⁾ F. E. KING, *J. chem. Soc.* **1949**, 1318; F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS & C. R. P. MORGAN, *ibid.* **1951**, 3074; F. E. KING & J. W. CLARK-LEWIS, *ibid.* **1951**, 3077, 3080.

³⁾ J. A. MATHEWS, *J. Amer. chem. Soc.* **20**, 649 (1898).