

L'acide libre correspondant a été préparé par condensation du Cibazol avec l'acide glyoxylique. 6,2 gr. de ce dernier (titrant 68%) et 7,2 gr. de Cibazol se sont dissous, à chaud, dans 60 cm³ d'alcool. Après refroidissement, on a ajouté de l'éther; le produit de réaction a précipité sous forme d'une poudre jaunâtre, facilement soluble dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium.

$C_{11}H_{11}O_3N_3S$	Calculé C 40,2	H 3,35%
	Trouvé „ 39,98	„ 3,65%

Nous lui attribuons la formule XII.

Cette substance n'a pas de point de fusion net. Elle brunit à partir de 170° et se décompose au-dessus de 210°.

Les analyses ont été effectuées sous la direction de M. H. Gysel.

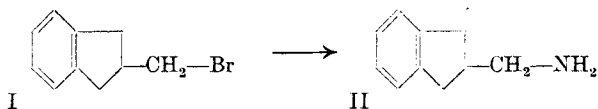
Ciba, Laboratoires de recherches.

211. N-Substituierte 2-(Amino-methyl)-indene und -indane

von K. Hoffmann und H. Schellenberg.

(24. X. 44.)

J. Kenner¹⁾ hat erstmals aus 2-(Brom-methyl)-indan (I) durch Kondensation mit Phtalimidkalium in schlechter Ausbeute 2-(Amino-methyl)-indan (II) gewonnen:

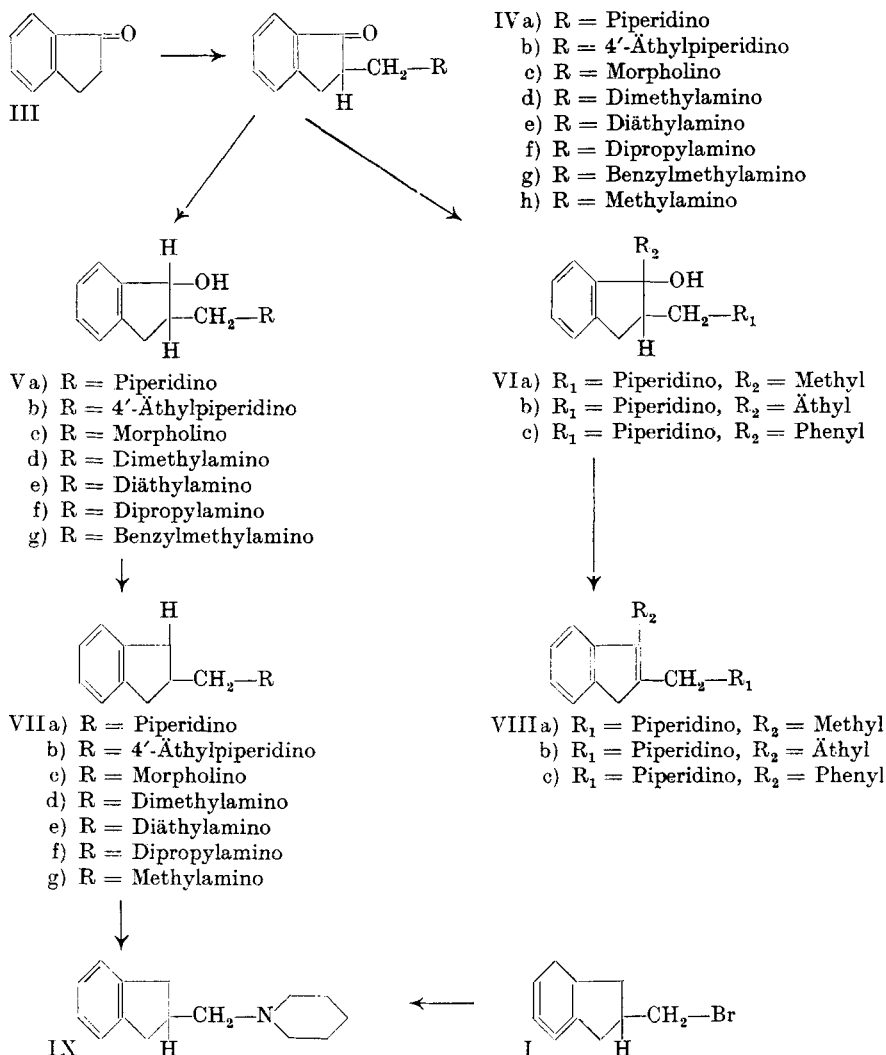


Wir stellten uns die Aufgabe, 2-(Amino-methyl)-derivate der Indan- und Inden-reihe näher zu untersuchen und einfache Wege zu ihrer Gewinnung auszuarbeiten.

Da die Darstellung des 2-(Brom-methyl)-indans umständlich ist¹⁾, wählten wir als Ausgangsstoff das relativ leicht zugängliche Indan-1-on (III). Dieses ist von R. H. Harradence und F. Lions²⁾ bereits mit Formaldehyd und Morpholin der Mannich'schen Reaktion unter Bildung des 2-(Morpholino-methyl)-indan-1-ons (IVc) unterworfen worden. In ganz ähnlicher Weise stellten wir mit Formaldehyd und Piperidin, 4-Äthylpiperidin, Dimethylamin, Diäthylamin, Dipropylamin und Benzylmethylamin auch die Aminoketone IVa, IVb und IVd bis IVg dar. Wir können bestätigen, dass diese nur in Form ihrer Salze beständig sind, während sich die freien Basen bereits bei Zimmertemperatur nach einiger Zeit zersetzen. Aus IVg spalteten wir die Benzylgruppe katalytisch in Gegenwart von Palladium ab und gewannen so das 2-(Methylamino-methyl)-indan-1-on (IVh).

¹⁾ Soc. 105, 2685 (1914).

²⁾ J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 72, 284 (1939) [C. 1939, II, 2537].



Die Aminoketone IVa bis IVg wurden in Form ihrer Salze mit Natriumamalgam in essigsaurer Lösung zu den entsprechenden Aminoalkoholen Va bis Vg reduziert. Letztere lassen cis,trans-Isomerie erwarten. In der Tat erhielten wir durch fraktioniertes Umkrystallisieren der rohen Hydrochloride des Piperidinalkohols Va zwei Verbindungen, die wir mit α und β bezeichnen. Das Aminoketon IVa wurde auch mit Methyl-, Äthyl- und Phenyl-magnesiumbromid umgesetzt. Auf diese Weise erhielten wir die in 1-Stellung substituierten Amino-alkohole VIa bis VIc, die direkt weiter verarbeitet wurden.

Aus den Carbinolen V und VI wurden durch Wasserabspaltung die entsprechenden Inden-Derivate VII und VIII hergestellt. Diese Reaktion gelang leicht mittels konz. Halogenwasserstoffsäure allein oder in Gegenwart von Essigsäure. Zur Darstellung des Monomethylamin-Derivates VIIg gingen wir von der benzylierten Base Vg aus, entfernten zunächst durch katalytische Hydrierung die Benzylgruppe und spalteten hierauf aus dem erhaltenen Rohprodukt ohne weitere Reinigung Wasser ab. Aus dem 2-(Piperidino-methyl)-inden (VIIa) wurde in üblicher Weise das Chlormethylat dargestellt.

Zum Beweise der Konstitution der 2-(Amino-methyl)-indene der Formel VII reduzierten wir das 2-(Piperidinomethyl)-inden (VIIa) mit Wasserstoff in Gegenwart von Nickel als Katalysator zum 2-(Piperidino-methyl)-indan (IX). Es erwies sich als identisch mit der Verbindung, welche wir durch Umsetzung des 2-(Brom-methyl)-indans (I) mit Piperidin erhielten.

Die neuen Amino-methyl-derivate der Inden- bzw. Indan-reihe wurden in unserer biologischen Abteilung pharmakologisch geprüft. Hierüber soll noch ausführlicher an anderer Stelle berichtet werden. Hier sei lediglich hervorgehoben, dass die sauerstofffreien N-substituierten Verbindungen der Typen VII bis IX eine spezifische Wirk-samkeit auf den Uterus besitzen, im Gegensatz zum unsubstituierten Amin II sowie zu den Aminoketonen IV und den Aminoalkoholen V und VI, die keine interessanten pharmakologischen Eigenschaften aufweisen. Ganz besonders günstig wirkt das 2-(Piperidino-methyl)-inden (VIIa), ruft es doch schon in der Verdünnung von 10^{-8} bis 10^{-7} ausgesprochene rhythmische Kontraktionen des Meerschweinchenuterus hervor, eine Wirkung, die mit derjenigen von Ergotamin durchaus zu vergleichen ist, wobei jedoch die neue Verbindung eine wesentlich geringere Giftigkeit zeigt.

Experimenteller Teil.

1. Aminoketone (IV).

2-(Piperidino-methyl)-indan-1-on (IVa).

5,3 g Indan-1-on, gelöst in 30 cm³ abs. Alkohol, wurden mit 5,3 g Paraformaldehyd und 4,8 g Piperidin-hydrochlorid unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Nach einer halben Stunde bestand nur noch eine leichte Trübung von ungelöstem Paraformaldehyd, die durch Versetzen mit einigen Tropfen konz. Salzsäure zum Verschwinden gebracht wurde. Beim Erkalten fiel das Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indan-1-ons aus. Aus Alkohol-Essigester (1 : 4) umkrystallisiert schmilzt es bei 214° unter Zersetzung.

4,827; 4,957 mg Subst. gaben 11,99; 12,33 mg CO₂ und 3,33; 3,39 mg H₂O

C₁₅H₂₀ONCl Ber. C 67,78 H 7,59%

Gef. „ 67,81; 67,95 „ 7,72; 7,66%

Die freie Base zersetzt sich teilweise beim Destillieren.

2-(4'-Äthylpiperidino-methyl)-indan-1-on (IVb).

13,2 g Indan-1-on, 3,3 g Paraformaldehyd und 15 g 4-Äthylpiperidin-hydrochlorid vom Smp. 161—162° wurden in 75 cm³ Dioxan bis zur vollständigen Lösung zum Sieden

erhitzt. Nach dem Abkühlen schied sich das Hydrochlorid des 2-(4'-Äthylpiperidino-methyl)-indan-1-ons in zu Drusen vereinigten Krystallen aus, die beim Umkrystallisieren aus Alkohol und Essigester bei 140—141° schmolzen.

3,894 mg Subst. gaben 9,89 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₄ ONCl	Ber. C 69,50	H 8,23%
	Gef. „ 69,31	„ 8,10%

2-(Morpholino-methyl)-indan-1-on (IVc).

5,3 g Indan-1-on, 1,32 g Paraformaldehyd und 4,93 g Morpholin-hydrochlorid wurden in 30 cm³ Dioxan unter Rühren langsam erwärmt. Es setzte bald lebhaft Reaktion ein, die ohne weitere Wärmezufuhr sich selbst überlassen wurde. Das homogene Reaktionsgemisch war nach kurzer Zeit von einer voluminösen Krystallmasse durchsetzt. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht und aus 98-proz. Alkohol umkrystallisiert. Wir erhielten 10 g Hydrochlorid des 2-(Morpholino-methyl)-indan-1-ons vom Smp. 162°¹⁾.

2-(Dimethylamino-methyl)-indan-1-on (IVd).

5,3 g Indan-1-on, gelöst in 30 cm³ abs. Alkohol, wurden mit 3,3 g Paraformaldehyd und 4,8 g Dimethylamin-hydrochlorid $\frac{1}{4}$ Stunde am Rückflusskühler erhitzt, der überschüssige Paraformaldehyd wurde mit einigen Tropfen Salzsäure in Lösung gebracht und das entstandene homogene Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Die abgeschiedenen Krystalle des 2-(Dimethylamino-methyl)-indan-1-on-hydrochlorids liessen sich trotz mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol nicht analysenrein erhalten. Sie zersetzen sich bei etwa 138°.

2-(Diäthylamino-methyl)-indan-1-on (IVe).

26,4 g Indan-1-on, 15 g Paraformaldehyd und 26,2 g Diäthylamin-hydrochlorid in 60 cm³ abs. Alkohol wurden 10 Minuten am Rückflusskühler unter Rühren erhitzt; der überschüssige Paraformaldehyd wurde mit ca. 1 $\frac{1}{2}$ cm³ konzentrierter Salzsäure in Lösung gebracht. Beim Abkühlen entstanden zwei Schichten. Die untere Schicht war nach zwei Tagen mit Krystallen des 2-(Diäthylamino-methyl)-indan-1-on-hydrochlorids durchsetzt die sich nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Essigester bei 115° zu zersetzen beginnen.

4,948 mg Subst. gaben 11,99 mg CO₂ und 3,44 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₀ ONCl	Ber. C 66,28	H 7,94%
	Gef. „ 66,15	„ 7,77%

2-(Dipropylamino-methyl)-indan-1-on (IVf).

26,4 g Indan-1-on, gelöst in 60 cm³ abs. Alkohol, wurden mit 6 g Paraformaldehyd und 24,8 g Dipropylamin-hydrochlorid am Rückflusskühler erhitzt. Nachdem eine homogene Lösung entstanden war, wurden weitere 6 g Paraformaldehyd zugegeben, die nach $\frac{1}{2}$ Stunde ebenfalls in Lösung gingen. Nun wurde abermals mit 6 g Paraformaldehyd versetzt und der nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden Reaktionsdauer noch ungelöste Paraformaldehyd mit konz. Salzsäure zersetzt. Die abgekühlte Lösung wurde sodann in die 5-fache Menge Äther gegossen, wobei zwei Schichten entstanden. Aus der unteren, mit Krystallen durchsetzten Schicht konnte das Hydrochlorid des 2-(Dipropylamino-methyl)-indan-1-ons nicht rein erhalten werden. Das mit Dipropylamin-hydrochlorid verunreinigte Produkt ist wasserlöslich. Die wässrige Lösung gibt mit Sodalösung eine zunächst ölige, langsam fest werdende Fällung.

2-(Benzylmethylamino-methyl)-indan-1-on (IVg).

5,3 g Indan-1-on, 1,32 g Paraformaldehyd und 8 g Benzylmethylamin-hydrobromid wurden in 30 g Dioxan kurz aufgeköcht. Aus der homogenen Reaktionslösung schied

¹⁾ In Übereinstimmung mit *R. H. Harradence* und *F. Lions*, loc. cit.

sich beim Erkalten das Hydrobromid des 2-(Benzylmethylamino-methyl)-indan-1-ons aus, das nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol den konstanten Smp. 153—154° zeigt.

4,730 mg Subst. gaben 10,81 mg CO₂ und 2,43 H₂O

C₁₈H₂₀ONBr Ber. C 62,43 H 5,80%

Gef. „ 62,36 „ 5,75%

2-(Methylamino-methyl)-indan-1-on (IVh).

3,46 g der oben beschriebenen Verbindung IVg wurden in 150 cm³ abs. Alkohol suspendiert und bei 40° in Gegenwart von 0,1 g Palladiummohr hydriert. Nach Aufnahme der für 1 Mol berechneten Menge Wasserstoff war vollständige Lösung eingetreten. Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Alkohol und Essigester umkrystallisiert. Das Hydrobromid des 2-(Methylamino-methyl)-indan-1-ons schmolz rein bei 158—159°.

4,469 mg Subst. gaben 8,46 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O

C₁₁H₁₄ONBr Ber. C 51,55 H 5,51%

Gef. „ 51,65 „ 5,46%

2. Aminoalkohole (V) und Indenderivate (VII).

2-(Piperidino-methyl)-indan-1 α - und -1 β -ole (Va).

53,2 g Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indan-1-ons vom Zersetzungspunkt 214° wurden in 900 cm³ Wasser gelöst und in die eisgekühlte Lösung unter Rühren 600 g 5-proz. Natriumamalgam allmählich eingetragen. Durch gleichzeitiges Zutropfen von 150 cm³ 50-proz. Essigsäure sorgte man für fortwährende schwach saure Reaktion. Hierauf wurde abfiltriert, das Filtrat mit Sodalösung alkalisiert, die ausgefallene ölige Base in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in der 10-fachen Menge Essigester gelöst und diese Lösung mit der berechneten Menge in Essigester gelöster Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Die ausgefällte Substanz krystallisierte man mehrmals aus Alkohol-Essigester (1:2) um, wobei eine einheitliche bei 206,5—207° schmelzende Verbindung, das Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indan-1 α -ols, erhalten werden konnte.

3,864; 4,837 mg Subst. gaben 9,53; 11,93 mg CO₂ und 2,76; 3,46 mg H₂O

C₁₅H₂₂ONCl Ber. C 67,22 H 8,28%

Gef. „ 67,30; 67,32 „ 7,99; 8,00%

Aus den Mutterlaugen liess sich die isomere β -Verbindung durch Umwandlung des Hydrochlorids in die freie Base und Destillation des erhaltenen Öles rein erhalten. Sdp._{0,1 mm} 128—129°. Das aus der gereinigten Base erhaltene Hydrochlorid zeigt den Smp. 169—170°.

4,834; 4,185 mg Subst. gaben 11,91; 10,32 mg CO₂ und 3,61; 3,11 mg H₂O

C₁₅H₂₂ONCl Ber. C 67,22 H 8,28%

Gef. „ 67,23; 67,28 „ 8,33; 8,30%

2-(Piperidino-methyl)-inden (VIIa).

a) Aus der α -Verbindung (Va). 1 g Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indan-1 α -ols vom Smp. 206,5—207° wurde mit 10 cm³ einer Mischung von Eisessig und konz. Salzsäure in Verhältnis von 4:1 15 Minuten am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum scharf getrocknet. Das so erhaltene Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indens schmilzt bereits nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Essigester (1:3) konstant bei 235—237°.

5,039 mg Subst. gaben 13,24 mg CO₂ und 3,63 mg H₂O

C₁₅H₂₀NCl Ber. C 71,56 H 8,01%

Gef. „ 71,59 „ 8,06%

Die in Freiheit gesetzte Base vom Sdp._{0,1 mm} 139—141° bildete eine krystallinische Masse vom Smp. 36—37°, die in allen Lösungsmitteln leicht löslich ist.

b) Aus der β -Verbindung (Va). 1 g Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indan-1 β -ols, Smp. 169—170°, wurde mit 2 cm³ konz. Salzsäure kurze Zeit gekocht und die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die erhaltenen Krystalle schmelzen nach einmaligem Umkrystallisieren bei 235—237° und geben mit dem unter a) beschriebenen 2-(Piperidino-methyl)-inden-hydrochlorid keine Schmelzpunktserniedrigung.

Chlormethylat: 10 g Hydrochlorid des 2-(Piperidino-methyl)-indens vom Smp. 235—237° wurden mit 10 g Methyljodid in 100 cm³ Aceton einige Minuten stehen gelassen, wobei spontane Krystallisation unter Selbsterwärmung eintrat. Die abgenutzten Krystalle wurden in 200 cm³ Wasser gelöst und die Lösung mit aus 20 g Silbernitrat frisch gefälltem Silberchlorid einige Stunden geschüttelt. Sodann wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Chlormethylat des 2-(Piperidino-methyl)-indens schmilzt umkrystallisiert bei 210—212°.

3,994 mg Subst. gaben 10,63 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C₁₆H₂₂NCl Ber. C 72,82 H 8,38%
Gef. „ 72,63 „ 8,40%

2-(4'-Äthylpiperidino-methyl)-inden (VIIb).

20 g 2-(4'-Äthylpiperidino-methyl)-indan-1-on-hydrochlorid, in 450 cm³ Wasser gelöst, wurden mit 200 g Natriumamalgam unter gleichzeitigem Zutropfen von 75 cm³ 50-proz. Essigsäure reduziert. Das erhaltene Aminoalkohol-Gemisch führte nach der Wasserabspaltung zum 2-(4'-Äthylpiperidino-methyl)-inden vom Sdp._{0,05 mm} 128° und Smp. 48—50°. Das Hydrochlorid krystallisiert aus Alkohol und Essigester in Blättchen vom Smp. 215—217°.

3,418 mg Subst. gaben 9,20 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O

C₁₇H₂₄NCl Ber. C 73,47 H 8,72%
Gef. „ 73,44 „ 8,67%

2-(Morpholino-methyl)-inden (VIIc).

10 g 2-(Morpholino-methyl)-indan-1-on-hydrochlorid wurden, in 270 cm³ Wasser gelöst, mit 300 g 4-proz. Natriumamalgam unter gleichzeitigem Zutropfen von 45 cm³ 50-proz. Essigsäure reduziert. Die Aufarbeitung ergab ein Gemisch der zu erwartenden stereoisomeren 2-(Morpholino-methyl)-indan-1-ole in Form eines dickflüssigen Öles vom Sdp._{0,35 mm} 150—160°, das unmittelbar der Wasserabspaltung unterworfen wurde. Hierzu erhitzte man das destillierte Gemisch in Eisessig und konz. Salzsäure im Verhältnis von 4 : 1 $\frac{1}{4}$ Stunde lang am Rückfluss, dampfte die Reaktionslösung zur Trockne ein, setzte die Base mit verdünnter Lauge in Freiheit und destillierte sie. Das 2-(Morpholino-methyl)-inden siedete bei 115—120° unter 0,2 mm Druck und schmolz bei 57—59°. Das Hydrochlorid vom Smp. 234—235° liess sich aus Alkohol umkrystallisieren.

4,404 mg Subst. gaben 10,79 mg CO₂ und 2,92 mg H₂O

C₁₄H₁₈ONCl Ber. C 66,78 H 7,25%
Gef. „ 66,86 „ 7,42%

2-(Dimethylamino-methyl)-inden (VIIId).

10 g 2-(Dimethylamino-methyl)-indan-1-on-hydrochlorid vom Zersetzungspunkt 138° wurden in üblicher Weise mit Natriumamalgam reduziert und die erhaltene ölige Base ohne weitere Reinigung drei Tage bei Zimmertemperatur in der dreifachen Menge 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst stehen gelassen. Alsdann wurde die Base in Freiheit gesetzt. Das 2-(Dimethylamino-methyl)-inden vom Sdp._{0,1 mm} 100—105° lieferte ein Hydrochlorid vom Smp. 210—212°.

4,032 mg Subst. gaben 10,17 mg CO₂ und 2,77 mg H₂O

C₁₂H₁₈NCl Ber. C 68,72 H 7,69%
Gef. „ 68,83 „ 7,69%

2-(Diäthylamino-methyl)-indan (VIIe).

25 g 2-(Diäthylamino-methyl)-indan-1-on wurde wie oben mit Natriumamalgam reduziert und die erhaltene Base destilliert. Sdp. 0,07 mm 103—107°. Die Wasserabspaltung wurde mit Eisessig und konz. Salzsäure vorgenommen. Das erhaltene 2-(Diäthylamino-methyl)-indan siedete bei 86—88° unter 0,08 mm Druck.

Das Hydrochlorid vom Smp. 183—184° stellt, aus Alkohol und Essigester umkrystallisiert, grobkörnige Krystalle dar.

4,640 mg Subst. gaben 12,03 mg CO₂ und 3,46 mg H₂O

C₁₄H₂₀NCl Ber. C 70,69 H 8,50%

Gef. „ 70,74 „ 8,35%

2-(Dipropylamino-methyl)-indan (VIIIf).

Rohes 2-(Dipropylamino-methyl)-indan-1-on ergab bei der Reduktion mit Natriumamalgam eine bei 115—117° unter 0,08 mm Druck siedende farblose Base.

3,908; 3,655 mg Subst. gaben 11,08; 10,31 mg CO₂ und 3,30; 3,21 mg H₂O

C₁₆H₂₅ON Ber. C 77,66 H 10,19%

Gef. „ 77,32; 76,96 „ 9,45; 9,82%

Die Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure in Eisessig führte zum 2-(Dipropylamino-methyl)-indan vom Sdp. 0,35 mm 109—110°.

4,912 mg Subst. gaben 15,05 mg CO₂ und 4,36 mg H₂O

C₁₆H₂₅N Ber. C 83,77 H 10,13%

Gef. „ 83,60 „ 9,93%

Das Hydrochlorid schmolz, aus Alkohol und Essigester umkrystallisiert, bei 163—165°.

4,028 mg Subst. gaben 10,66 mg CO₂ und 3,22 mg H₂O

C₁₆H₂₄NCl Ber. C 72,30 H 9,10%

Gef. „ 72,22 „ 8,95%

2-(Benzylmethylamino-methyl)-indan-1-ole (Vg).

In eine eiskühlte wässrige Lösung von 22,4 g Hydrobromid des 2-(Benzylmethylamino-methyl)-indan-1-ons vom Smp. 153—154° wurden allmählich 540 g 5-proz. Natriumamalgam unter Rühren eingetragen. Durch gleichzeitiges Zutropfen von 50-proz. Essigsäure hielt man die Reaktionslösung ständig schwach sauer. Hierauf wurde abfiltriert, aus dem sauren Filtrat die Base in Freiheit gesetzt und durch Destillation gereinigt. Die bei 160—170° unter 0,1 mm Druck übergehende Fraktion stellte ein Gemisch der stereoisomeren 2-(Benzylmethylamino-methyl)-indan-1-ole dar.

4,810 mg Subst. gaben 14,29 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O

C₁₈H₂₁ON Ber. C 80,84 H 7,92%

Gef. „ 81,01 „ 7,77%

2-(Methylamino-methyl)-indan (VIIg).

6,4 g der oben beschriebenen Verbindung Vg schüttelte man in alkoholischer Lösung in Gegenwart von 0,1 Teil Palladiummohr in Wasserstoffatmosphäre bei 40—50°, wobei die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Nach Abfiltrieren und Eindampfen versetzte man mit verdünnter Natronlauge, nahm das ausgefallene Gemisch der stereoisomeren 2-(Methylamino-methyl)-indan-1-ole in Äther auf, trocknete die ätherische Lösung über Pottasche und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in der 5-fachen Menge konz. Salzsäure gelöst, 24 Stunden stehen gelassen, hierauf noch 1/2 Stunde auf 50° erwärmt, dann mit Wasser verdünnt und die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt. Das 2-(Methylamino-methyl)-indan vom Sdp. 0,06 mm 76—78° lieferte ein Hydrochlorid in Form von Blättchen vom Smp. 212—213° (aus Alkohol und Essigester).

3,017 mg Subst. gaben 7,47 mg CO₂ und 1,95 mg H₂O

C₁₁H₁₄ONCl Ber. C 67,55 H 7,12%

Gef. „ 67,56 „ 7,21%

3. Indenderivate VIII.

1-Methyl-2-(piperidino-methyl)-inden (VIIIa).

Aus einer eisgekühlten Lösung von 53,2 g salzsaurem 2-(Piperidino-methyl)-indan-1-on vom Zersetzungspunkt 214° wurde die Base mit Ammoniak in Freiheit versetzt und rasch in Äther aufgenommen. Der scharf getrocknete Ätherauszug wurde in eine vorbereitete *Grignard*-Lösung, dargestellt aus 60 g Methyljodid und 11,5 g Magnesiumspänen in Äther, so rasch zugetropft, dass das Reaktionsgemisch im Sieden gehalten wurde. Hierauf wurde noch $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbad gekocht und mit Eis und Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Es bildet sich eine Emulsion, die sich durch Zugabe von 50-proz. Essigsäure in zwei Schichten trennen liess. Die getrocknete Ätherschicht wurde eingedampft und der Rückstand mit Petroläther (Sdp. 50°) verrührt. Der in Petroläther lösliche Anteil, der die isomeren 1-Methyl-2-(piperidino-methyl)-indan-1-ole (VIa) enthielt, wurde eingedampft und das erhaltene dickflüssige Öl unmittelbar der Wasserabspaltung unterzogen.

3,7 g dieses Gemisches, in 37 g Eisessig gelöst und mit 9 cm³ konz. Salzsäure versetzt, wurden $\frac{1}{4}$ Stunde zum Sieden erhitzt und die Reaktionslösung wurde eingedampft. Der krystalline Rückstand wurde mit 2-n. Natronlauge übergossen, die in Freiheit gesetzte Base in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene 1-Methyl-2-(piperidino-methyl)-inden siedete bei 125—127° unter 0,15 mm Druck. Das Hydrochlorid krystallisierte aus 95-proz. Alkohol in glasklaren Körnern vom Smp. 259°.

4,918; 3,618 mg Subst. gaben 13,17; 9,64 mg CO₂ und 3,68; 2,65 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₂ NCl	Ber. C 72,82	H 8,40%
	Gef. „ 73,08; 72,71	„ 8,37; 8,20%

1-Äthyl-2-(piperidino-methyl)-inden (VIIIb).

Wie oben beschrieben unter Verwendung von Äthyljodid erhalten, Sdp._{0,1 mm} 132—135°, Hydrochlorid Smp. 242—243° (aus Essigester-Alkohol).

4,686; 4,712 mg Subst. gaben 12,61; 12,65 mg CO₂ und 3,55; 3,56 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₄ NCl	Ber. C 73,50	H 8,68%
	Gef. „ 73,43; 73,28	„ 8,48; 8,45%

1-Phenyl-2-(piperidino-methyl)-inden (VIIIc).

In ähnlicher Weise mittels Phenyl-magnesiumbromid gewonnen, Öl vom Sdp._{0,4 mm} 190°, das ein aus Essigester-Alkohol umkrystallisierbares Hydrochlorid vom Smp. 230—232° bildet.

5,162 mg Subst. gaben 14,65 mg CO₂ und 3,41 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₄ NCl	Ber. C 77,38	H 7,43%
	Gef. „ 77,47	„ 7,39%

4. 2-(Piperidino-methyl)-indan (IX).

a) Aus (VIIa). Eine Lösung von 7,5 g 2-(Piperidino-methyl)-inden-hydrochlorid vom Smp. 235—237° in 50 cm³ absolutem Alkohol wurde mit etwa 30 cm³ 1-n. Natronlauge neutralisiert, mit 15 g vorreduziertem Nickelkatalysator versetzt und mit Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kommt die Hydrierung praktisch zum Stillstand. Die filtrierte Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert. Das so erhaltene 2-(Piperidino-methyl)-indan vom Sdp._{0,35 mm} 110—112° lieferte ein in Blättchen krystallisierendes wasserlösliches Hydrochlorid, das, aus einer Mischung von Alkohol und Essigester umkrystallisiert, bei 218° sinterte und bei 220—222° schmolz.

5,320 mg Subst. gaben 13,98 mg CO₂ und 4,15 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₂ NCl	Ber. C 71,65	H 8,77%
	Gef. „ 71,71	„ 8,71%

b) Aus (I) und Piperidin. 4,3 g 2-(Brom-methyl)-indan wurden in 25 cm³ absolutem Benzol gelöst, diese Lösung wurde mit 3,8 g Piperidin versetzt und zum Sieden erhitzt. Es schieden sich bald feine Krystalle von Piperidin-hydrobromid aus. Nach 4-stündiger Reaktionsdauer wurden diese abgenutscht, der Rückstand mit Benzol ausgewaschen und aus dem Filtrat die basischen Anteile durch 3-maliges Schütteln mit 5 cm³ 2-n. Salzsäurelösung ausgezogen. Hierauf wurde der salzsaure Auszug mit Ammoniaklösung alkalisiert, das ausfallende Öl in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet, eingedampft und der Rückstand der Destillation unterworfen. Die Fraktion vom Sdp._{0,6 mm} 130—132° lieferte ein Hydrochlorid vom scharfen Smp. 224°. Im Gemisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt konnte keine Schmelzpunkts-erniedrigung beobachtet werden.

4,060 mg Subst. gaben 10,68 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C₁₅H₂₂NCl Ber. C 71,65 H 8,77%

Gef. „ 71,80 „ 8,93%

Die Analysen wurden unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

212. Über stickstoffhaltige Derivate der Methionsäure

von B. H. Ringier.

(26. X. 44.)

*G. Schroeter*¹⁾ hat eine grosse Zahl funktioneller Derivate der Methionsäure (Methylen-disulfonsäure) von der Formel I dargestellt und die grundsätzlichen Möglichkeiten der Verwendung dieser Säure für Synthesen beschrieben. Auf ihn geht auch die Ausarbeitung eines Verfahrens zur Darstellung reiner Methionsäure in grösseren Mengen zurück. Seine Ergebnisse sind, soweit sie hier interessieren, kurz die folgenden:

1. Methionsäure-alkylester stellen ganz unbeständige Körper dar; sie werden schon in kaltem Wasser verseift.

2. Methionsäure-arylester dagegen sind äusserst beständig. Selbst mit starker Lauge werden sie nur sehr langsam und dann schliesslich unter Abspaltung von SO₂ verseift. Sie haben phenolischen Charakter, bilden z. B. wasserlösliche Alkalisalze und weisen eine gewisse Desinfektionswirkung auf.

3. Methionsäure-amid sowie dessen N-Alkylderivate sind beständige, krystallisierte Verbindungen. Ihre Darstellung gelingt häufig durch Umsetzung von Alkylaminen mit den beständigen Arylestern der Säure I, nicht aber durch Einwirkung dieser Basen auf das Methionsäure-chlorid.

4. Aus dem Methionsäure-chlorid lassen sich dagegen die Methionsäure-anilide gewinnen. Auch sie sind äusserst beständige Verbindungen, schwer verseifbar, selbst in starken Säuren und bilden, zufolge ihres phenolischen Charakters, wasserlösliche Alkalisalze.

¹⁾ *G. Schroeter*, A. **418**, 161 (1919).