

d) In dem der Bildung des grünen Jodids entsprechenden System besteht ein Gleichgewicht zwischen Leuko-Derivat, holochinoidem Salz, Jod und Jodwasserstoff.

e) Ist unsere Theorie begründet, so sollte man das grüne Perjodid aus dem merichinoiden Jodid Nr. III und freiem Jod synthetisch erhalten können. Wir behalten uns diesen Versuch sowie die fernere Begründung unserer Ansicht zunächst vor. Immerhin sprechen die bereits bekannten Tatsachen sehr zugunsten der von dem einen von uns und Havas früher auf Grund noch unvollständiger Kenntnis der obwaltenden Verhältnisse ausgesprochenen Hypothese, daß das damals allein bekannte grüne Jodid des Methyl-phenazoniums ein Chinhydron-Perjodid sei, während die von Hrn. Hantzsch bevorzugte Auffassung als eines Falles von Chromoisomerie<sup>1)</sup> nicht mehr in Betracht gezogen werden kann. Es wird nun immer mehr wahrscheinlich, daß auch in der Acridin-Reihe ähnliche Verhältnisse eine Rolle spielen können. Wir werden daher deren Studium nunmehr ebenfalls in Angriff nehmen.

Vorstehende Mitteilung dient als eine erste Antwort auf Hrn. Hantzschs verschiedene, gegen meine Auffassung gerichtete Mitteilungen und Bemerkungen<sup>2)</sup>.

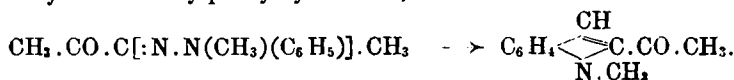
Lausanne, 29. Dezember 1913. Org. Laborat. der Universität.

## 42. Otto Diels und Walther Dürst: Über *N*-Methyl- $\alpha$ -acetyl-indol.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Januar 1914.)

Das *N*-Methyl- $\alpha$ -acetyl-indol entsteht durch Indol-Umlagerung des Diacetyl-monomethylphenylhydrazons<sup>3)</sup>:

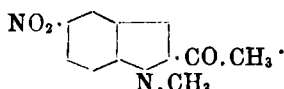


Es besitzt morphinartige Wirkungen, die indessen bei seiner Schwerlöslichkeit nur schwach zur Geltung kommen. Es wurde daher versucht, durch Einführung der Aminogruppe zu einem Derivat zu gelangen, dessen Salze wegen ihrer Wasserlöslichkeit günstigere Chancen für eine eventuelle therapeutische Verwendung bieten mußten.

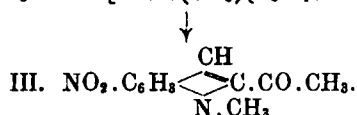
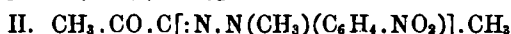
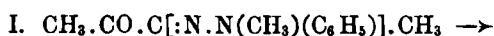
<sup>1)</sup> B. 46, 1927, letzter Satz [1913].      <sup>2)</sup> B. 46, 682, 1925. 3538 [1913].

<sup>3)</sup> O. Diels und A. Köllisch, B. 44, 263 [1911].

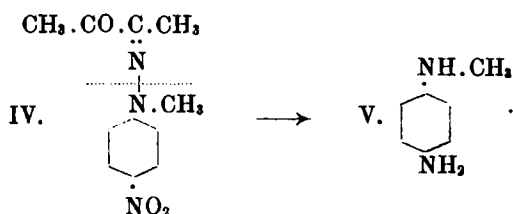
Die zu diesem Zwecke zunächst in Angriff genommene Nitrierung des *N*-Methyl-*α*-acetyl-indols verläuft wenig glatt, da auch unter milden Reaktionsbedingungen Gemische entstehen, die nicht leicht zu trennen sind. Immerhin konnte festgestellt werden, daß sich unter den Reaktionsprodukten ein Mononitro-Derivat von folgender Strukturformel befindet:



Dieselbe Verbindung entsteht auch — mit ausgezeichneter Ausbeute — bei der Indol-Umlagerung des Nitrierungsproduktes vom Diacetyl-monomethylphenylhydrazon:



Die Stellung der Nitrogruppe in dem letzteren (II) folgt daraus, daß man bei der Reduktion unter gleichzeitiger Spaltung des Moleküls das bereits von A. Bernthsen und Goske<sup>1)</sup> näher studierte Monomethyl-*p*-phenylendiamin (V) erhält:



Bei der Umwandlung des leicht zugänglichen Nitroindol-Derivates (III) in das Amin wurde zunächst mit Zinnchlorür und Salzsäure gearbeitet. Diese Reduktion verläuft zwar sehr glatt, führt aber zu einer chlorhaltigen Base, wahrscheinlich einem Indolin von folgender Formel (VI):



Dagegen gelingt die Darstellung des Amins mit Zinkstaub in feuchter, ätherischer Lösung ohne Schwierigkeit. Es stellt eine cha-

<sup>1)</sup> B. 20, 929 [1887].

charakteristische, prachtvoll krystallisierende, intensiv olivbraun gefärbte Base vor, die schön krystallisierende Salze von weit hellerer Farbe bildet.

Die pharmakologische Prüfung des salzsauren Salzes ergab seine nahezu völlige Indifferenz, und man beobachtet demnach, daß die physiologischen Wirkungen der Muttersubstanz durch den Eintritt der Aminogruppe aufgehoben werden.

Methyl-*p*-nitrophenyl-hydraxon des Diacetyls,  
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{:N} \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2) \cdot \text{CH}_3$ .

Zu einer Lösung von 35 g Diacetyl-methyl-phenylhydraxon in 250 ccm Eisessig läßt man unter guter Wasserkühlung und beständigem Turbinieren langsam eine Mischung von 18 g Salpetersäure (spez. Gew. 1.4), 50 ccm Eisessig und 25 ccm Essigsäureanhydrid zufließen. Sobald sich das Reaktionsgemisch stärker erwärmt, als etwa 30°, muß man durch kräftiges Turbinieren und nötigenfalls Eiskühlung dafür sorgen, daß die Temperatur wieder herabgeht. Das Reaktionsprodukt bildet einen dicken, braungelben Krystallbrei, der nach 1½-stündigem Stehen in Eis abgesaugt, gepreßt und mit Alkohol und Äther gewaschen wird. Die Ausbeute an dieser schon ziemlich reinen Substanz beträgt etwa 34 g. Zur völligen Reinigung wird sie am besten aus ca. der 4—5-fachen Menge siedenden Benzols umkrystallisiert und zeigt alsdann den Schmp. 157—158°. Sollten sich kleine Mengen eines wahrscheinlich höher nitrirten Produktes gebildet haben, so genügt es, beim Umkrystallisieren aus Benzol von dem dunkelrot gefärbten, pulverig erscheinenden Bodensatz abzufiltrieren. Die Ausbeute an der reinen Mononitro-Verbindung beträgt 26 g. Durch Einengen der Mutterlauge und Ausfällen mit Wasser lassen sich noch weitere Mengen eines ziemlich reinen Produktes gewinnen. Fein gepulvert, besitzt die Substanz eine prachtvoll goldgelbe Farbe. Größere Nadeln zeigen orange-blauen Dichroismus.

0.3306 g Sbst.: 0.6824 g CO<sub>2</sub>, 0.1652 g H<sub>2</sub>O. — 0.2386 g Sbst.: 37.62 ccm N (19.5°, 746 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 56.14, H 5.57, N 17.87.

Gef. » 56.29, » 5.59, » 17.95.

Die Verbindung ist unlöslich in Petroläther, recht schwer löslich in Äther, Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol. Leicht wird sie dagegen von Essigester, Aceton, Chloroform und Eisessig aufgenommen. In Benzol ist sie in der Kälte nur wenig, in der Hitze dagegen reichlich löslich.

Reduktion und Aufspaltung des Diacetyl-methyl-*p*-nitrophenyl-hydrazons zum Methyl-*p*-phenylendiamin,  
 $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ .

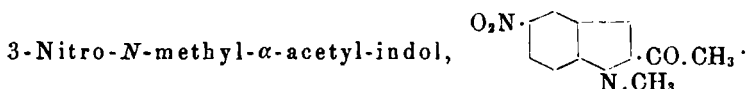
13 g des soeben beschriebenen Nitrohydrazons werden mit 600 ccm feuchtem Äther und frisch bereitetem Aluminiumamalgam aus 25 g Aluminiumblech ca.  $\frac{3}{4}$  Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Darauf wird schnell vom Aluminiumschlamm abgesaugt und das Filtrat mit ätherischer Salzsäure versetzt, worauf sofort ein weißes oder rötlich gefärbtes Salz ausfällt. Zu seiner völligen Abscheidung läßt man das Reaktionsgemisch etwa 2 Stunden in Eis stehen und erhält dann nach dem Abfiltrieren ca. 12 g Rohprodukt, das aus ungefähr 150 ccm Methylalkohol umkrystallisiert, eine erste Krystallisation von etwa 4 g eines völlig reinen Salzes liefert. Die glänzend weißen Blättchen lösen sich spielend in Wasser und auch sehr leicht in 95 prozentigem Alkohol.

Die Verbindung gibt die schon von Bernthsen und Goske<sup>1)</sup> erwähnten Reaktionen des Monomethyl-*p*-phenylendiamins. Mit Eisenchlorid entsteht eine blutrote Färbung, die durch Salzsäure zum Verschwinden gebracht wird. Schwefelwasserstoff färbt zuerst schön blau; später verwandelt sich diese Farbe in ein schmutziges, trübes, grünlichgrau. Platinchlorid oxydiert zu *p*-Chinon, wie man deutlich am Geruch erkennen kann. Außer diesen charakteristischen Identitätsreaktionen beweist auch die Analyse das Vorliegen eines Monomethyl-*p*-phenylendiamin-Dichlorhydrats.

0.1790 g Sbst.: 0.2816 g  $\text{CO}_2$ , 0.1026 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1658 g Sbst.: 20.9 ccm N (20°, 757 mm). — 0.3818 g Sbst.: 39.05 ccm  $\frac{1}{10}$   $\text{AgNO}_3$ .

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}_2$ . Ber. C 43.07, H 6.15, N 14.36, Cl 36.41.

Gef. » 42.91, » 6.41, » 14.43, » 36.28.



1) Durch Nitrierung von *N*-Methyl- $\alpha$ -acetyl-indol.

Zu einer Lösung von 2 g Methyl-acetyl-indol in 5 g konzentrierter Schwefelsäure wird unter guter Kühlung tropfenweise 1.2 g Äthyl-nitrat hinzugegeben und die Reaktionsflüssigkeit etwa  $\frac{3}{4}$  Stunden sich selbst überlassen. Hierauf wird sie auf Eis gegossen, wobei sofort ein hellgelber, körniger Niederschlag ausfällt, dessen Menge nach dem Absaugen und Trocknen etwa 4.6 g beträgt. Dieses Produkt wird am besten zweimal aus Methylalkohol oder wenig Eisessig umkrystallisiert und zeigt dann gewöhnlich den Schmp. 194—197°. Mitunter gelang es, durch weiteres Umkrystallisieren aus Eisessig ein Präparat zu erhalten, das bei 199—200° schmolz. In völlig reinem Zustande

<sup>1)</sup> loc. cit.

bildet die Substanz lange, braune Nadeln mit bläulichem Oberflächenschimmer. Sie ist in Petroläther und Äther so gut wie gar nicht, in Methyl- und Äthylalkohol nur wenig, etwas mehr in Amylalkohol und Benzol, und in Chloroform, Essigester und Aceton reichlich löslich. Am leichtesten wird der Nitrokörper von heißem Eisessig oder siedendem Methyläthylketon aufgenommen.

## 2. Durch Umlagerung des Diacetyl-methyl-*p*-nitrophenyl-hydrazons.

20 g Diacetyl-methyl-mononitrophenyl-hydrazon werden in 120 ccm Schwefelsäure (konz.) unter Turbinierung ziemlich schnell eingetragen. Man muß hierbei durch Einstellen des Reaktionsgefäßes in kaltes Wasser dafür Sorge tragen, daß die Temperatur der tiefdunkel-rotbraunen, dickflüssigen Masse nicht erheblich steigt. Man läßt alsdann etwa 1 Stunde ruhig stehen, wobei man gleichfalls sorgfältig darauf zu achten hat, daß sich das Gemisch nicht über 30—35° erwärmt. Eine Probe der Reaktionsflüssigkeit in Wasser gegossen und einmal aus Eisessig umkrystallisiert, zeigt durch den Schmelzpunkt, ob die Umwandlung beendet ist. Ist letzteres der Fall, so gießt man die schwere Flüssigkeit in dünnem Strahl in Wasser, und sorgt durch Zugabe von viel Eis dafür, daß sich die Temperatur nie längere Zeit über 40—50° erhebt und gegen das Ende der Operation wieder auf Zimmertemperatur sinkt. Hierauf filtriert man die gelbbraun oder braun gefärbte Masse so schnell wie möglich, wäscht sie mit Wasser aus und preßt sie auf Ton ab.

Das so dargestellte Rohprodukt wird einmal aus siedendem Eisessig zweckmäßig unter Zusatz von Essigsäureanhydrid umkrystallisiert und durch abermaliges Umlösen aus kochendem Methyläthylketon völlig gereinigt.

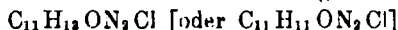
Die hierbei entstehenden schönen, dunkelbraunen Nadeln zeigen sofort den scharfen Schmelzpunkt 199°. Die Ausbeute beträgt 9—10 g.

0.1612 g Sbst. (bei 100°): 0.3547 g CO<sub>2</sub>, 0.0670 g H<sub>2</sub>O. — 0.1456 g Sbst.: 16.22 ccm N (17.5°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 60.55, H 4.59, N 12.84.

Gef. » 60.01, » 4.65, » 12.91.

Reduktion des 3-Nitro-*N*-methyl- $\alpha$ -acetyl-indols mit Zinnchlorür und Salzsäure. Entstehung der Verbindung



10 g des Nitroindols werden in 175 ccm siedendem Eisessig gelöst und dazu eine warme Lösung von 40 g Zinnchlorür in 80 ccm Eisessig und 60 ccm rauchender Salzsäure im Verlaufe von etwa 1 Minute zugegeben. Man läßt einige Minuten in der Wärme stehen, kühlt dann ab und überläßt die Reaktionsflüssigkeit noch ca. 1½ Stunden bei 0° sich selbst. Dann preßt man das abgeschiedene Zinndoppelsalz ab, wäscht mit Eisessig nach, verreibt das

noch feuchte Produkt, etwa 20 g, mit Wasser in einer Reibschale, fügt einen großen Überschuß von 15-prozentiger Kalilauge hinzu, filtriert die grüne, dickflüssige Masse, wäscht sie mit Wasser gut aus und preßt sie schließlich auf Ton ab.

Die so erhaltene Rohbase — etwa 10 g — wird zur Reinigung mehrmals aus 50-prozentiger Essigsäure umkristallisiert, wobei man 3—4 g der reinen, bei 165° schmelzenden Verbindung erhält. Sie bildet dicke, dunkeloliv-braune Nadeln mit lebhaftem, bläulichem Oberflächenschimmer.

0.2010 g Sbst. (im Vakuum über  $\text{CaCl}_2$  getr.): 0.4432 g  $\text{CO}_2$ , 0.0996 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1554 g Sbst.: 16.6 ccm N (19°, 766 mm). — 0.2001 g Sbst.: 0.1235 g AgCl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$ . Ber. C 59.32, H 4.94, N 12.58, Cl 15.95.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}$ . Ber. » 58.92, » 5.80, » 12.50, » 15.80.

Gef. » 58.72, » 5.54, » 12.32, » 15.27.

Die Substanz ist in Äther ziemlich schwer löslich, leicht dagegen in Aceton, Essigester, Benzol und heißer, 50-prozentiger Essigsäure; noch reichlicher wird sie von Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol, Chloroform und Eisessig aufgenommen.

### 3-Amino-*N*-methyl- $\alpha$ -acetyl-indol.

In einer Flasche von etwa 1¼ l Inhalt werden in 800 g Äther 250 g Zinkstaub, 10 g Salmiak und 10 g feingepulvertes 3-Nitro-*N*-methyl- $\alpha$ -acetyl-indol unter lebhaftem Schütteln eingetragen. Man gibt dann noch etwa 10 ccm Wasser und — um das Zusammenballen des Zinkstaubes möglichst zu verhindern — Gaspelchen hinzu und schüttelt das Reaktionsgemisch etwa 5—6 Stunden kräftig auf einer Maschine. Währenddessen tut man gut, noch ein- bis zweimal die gleiche Menge Wasser hinzuzufügen. Nach der angegebenen Zeit ist in den meisten Fällen die Reduktion beendet. Am besten überzeugt man sich hiervon durch den Schmelzpunkt einer aus einer kleinen Quantität des Äthers gewonnenen Probe. Ist die Umsetzung vollendet, so filtriert man die leuchtend gelbgrün gefärbte ätherische Lösung vom Zinkstaub ab und äthert diesen noch 5—8-mal mit je ¼ l Äther aus. Es empfiehlt sich ferner, die letzten, oft nicht unbeträchtlichen Mengen der Base, die vom Zinkstaub zurückgehalten werden, durch Behandlung des letzteren mit warmem Alkohol zu gewinnen; doch muß man diese Anteile getrennt verarbeiten, da sie ein an Reinheit und Empfindlichkeit gegen den Luftsauerstoff sehr verschiedenes Material darstellen. Die ätherischen Auszüge hinterlassen beim vorsichtigen Abdampfen ein sehr lockeres, intensiv gelb gefärbtes Pulver, das häufig bereits den annähernd richtigen Schmelzpunkt von 168—169° besitzt,

mitunter aber auch weniger rein ist. Zur Gewinnung der ganz reinen Base ist es zweckmäßig, das aus dem Äther gewonnene Rohprodukt über das prächtig krystallisierende Hydrochlorat zu reinigen.

Man löst hierzu 8.5 g des Rohprodukts in der 20-fachen Menge Wasser und der 5-fachen Menge Salzsäure (20 %), schüttelt die Lösung bei gewöhnlicher Temperatur mit Tierkohle einige Minuten tüchtig durch, filtriert, wäscht mit Wasser nach und versetzt das durchsichtig hellbraune Filtrat mit 50 ccm wäßrigem Ammoniak (25 %). Hierbei entsteht eine leuchtend grüngelbe, zunächst amorphe Fällung, die bald krystallinisch wird und dann abgesaugt und auf Ton abgepreßt wird. Ausbeute 7.75 g. Einmal aus siedendem Methylalkohol umkrystallisiert, erhält man ca. 4 g dicke, blättrige, olivgrün gefärbte Krystalle vom scharfen Schmp. 173°. Zur Analyse wurde die Base im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet.

0.1026 g Sbst.: 0.2644 g CO<sub>2</sub>, 0.0559 g H<sub>2</sub>O. — 0.1382 g Sbst.: 17.8 ccm N (22°, 762 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 70.21, H 6.10, N 14.89.

Gef. » 70.28, » 6.38, » 14.71.

Die Verbindung ist in Ligroin fast unlöslich, schwer löslich in Äther, reichlich löslich in Benzol, Essigester, Alkohol und Aceton. Zur Umwandlung in das salzsaure Salz werden 7.7 g Rohbase auf die oben beschriebene Weise in 7 g eines reineren Produktes übergeführt, und das letztere in 20 ccm verdünnter Salzsäure und einigen ccm Wasser in der Wärme gelöst. Beim Abkühlen krystallisieren dann schwach gefärbte Krystalle, die noch zweimal aus 15 ccm siedender verdünnter Salzsäure umgelöst werden. So erhält man ca. 5 g reine, prachtvoll glänzende, isabellfarbene lange Krystallnadeln, die sich in Wasser äußerst leicht lösen, aber davon nicht hydrolytisch gespalten werden. Mit Eisenchlorid gibt die wäßrige Lösung des Salzes intensive Blaufärbung. Mit salpetriger Säure entsteht in normaler Weise ein Diazoniumsalz, das mit R-Salz zu einem prachtvoll rotgefärbten Azofarbstoff gekuppelt werden kann.

0.1656 g Sbst.: 0.3558 g CO<sub>2</sub>, 0.0906 g H<sub>2</sub>O. -- 0.1982 g Sbst.: 21.8 ccm N (22.5°, 759 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>, HCl. Ber. C 58.79, H 5.80, N 12.46.

Gef. » 58.60, » 6.12, » 12.47.