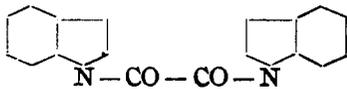


289. Riko Majima und Tetsuji Shigematsu: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, III.: Über die Bildung von *N*-Acyl-indolen.

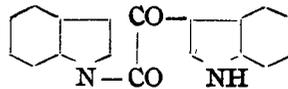
(Eingegangen am 10. Juli 1924.)

Nachdem der eine von uns (Majima) zusammen mit M. Kotake die verhältnismäßig leichte Bildung von Indol-aldehyd bei Einwirkung von Ameisensäure-ester auf Indolyl-magnesiumjodid in Anisol-Lösung gefunden hatte¹⁾, erschien eine Untersuchung über die Einwirkungsweise der höheren Fettsäure-ester auf dasselbe Indol-Derivat wünschenswert. Deshalb wurde dieser Versuch erst mit Essigester angestellt, wobei man in anisolischer oder ätherischer Lösung die ausschließliche Bildung von *N*-Acetyl-indol beobachtete, nur mit dem Unterschied, daß die Ausbeute in ersterem Lösungsmittel etwas besser als in letzterem Solvens war. Hier ist also die Wirkung des niedrigsten Gliedes der Reihe von der des höheren ganz verschieden.

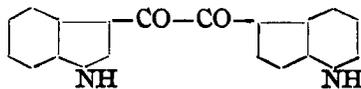
Wir untersuchten dann weiter die Einwirkung von Oxalsäure-ester, Malonsäure-ester und Bernsteinsäure-ester auf Indolyl-magnesiumjodid; auch bei diesen Dicarbonsäure-estern fanden wir denselben Unterschied zwischen der Wirkung des niedrigsten Gliedes und der des höheren Homologen: Während im Falle des Oxalsäure-esters sich außer der Bildung des *N,N'*-Oxalyl-diindols (I) noch die Entstehung zweier interessanter Verbindungen — nämlich des *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indols (II) und des β -Indolyl-glyoxylsäure-esters (IV) — konstatieren läßt, reagierte der Malonsäure-ester in Anisol-Lösung fast gar nicht, und der Bernsteinsäure-ester gab nur *N,N'*-Succinyl-diindol.



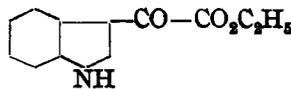
I. *N,N'*-Oxalyl-diindol.



II. *N*- β -[Indolyl-glyoxylyl]-indol.



III. β,β' -Diindoyl



IV. β -Indolyl-glyoxylsäure-ester

Oddo und Sanna²⁾ haben die Wirkung von Dicarbonsäuredichloriden, unter anderem auch des Oxalylchlorids, auf Indolyl-magnesiumjodid und -bromid studiert und dabei verschiedene Indoldiketonderivate erhalten. Sie bezeichneten dabei eine bei 218–221° schmelzende Verbindung als *N,N'*-Oxalyl-diindol, während wir eine andere, bei 154.5–156° schmelzende Substanz als dieses Derivat feststellten. Um diesen Punkt zu klären, wiederholten wir ihre Versuche mit Oxalylchlorid und konnten die von ihnen als „Oxalyl-diindol“ beschriebene Substanz als nichts anderes als unser *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol erkennen. Die betr. Literaturstelle muß also in dieser Beziehung korrigiert werden. Auch trotz wiederholter vorsichtiger Versuche konnten wir kein β,β' -Diindoyl (III) vom Schmp. 235° isolieren, und nach unserer Erfahrung scheint die bei 273° schmelzende, von ihnen als α,α' -Diindoyl beschriebene Substanz wirklich das β,β' -Diindoyl zu sein, da sie bei der

¹⁾ B. 55, 3859 [1922].

²⁾ G. 51, II 334 [1921]; C. 1922, I 1032.

Kalischmelze glatt β -Indol-carbonsäure, nicht aber, wie sie angaben, α -Indol-carbonsäure lieferte.

Beschreibung der Versuche.

I. Einwirkung von Essigester auf Indolyl-magnesiumjodid: Bildung von *N*-Acetyl-indol.

a) In ätherischer Lösung ließen wir 5.9 g Indol auf ein aus 2.4 g Magnesium und 16 g Jodmethyl bereitetes Grignardsches Reagens einwirken. In die so erhaltene Indolyl-magnesiumjodid-Lösung wurden unter guter Kühlung 4.4 g Essigester allmählich eingetropft, wobei man die Ausscheidung einer weißen, klebrigen Masse bemerkte. Nach 1-stdg. Stehen wurde erst mit 70 ccm Eiswasser, dann mit 50 ccm 2-n. Essigsäure vermischt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde wiederum ausgeäthert, die getrocknete ätherische Lösung eingedampft und der Rückstand in benzolischer Lösung mit Pikrinsäure behandelt, um das unveränderte Indol als Pikrat abzuscheiden. Das Filtrat von dem Pikrat schüttelte man mit Bicarbonat-Lösung, um die überschüssige Pikrinsäure zu entfernen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Chlorcalcium wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert, wobei unter 6–6.5 mm Druck zwischen 135–139° ca. 2 g einer farblosen Flüssigkeit übergingen. An ihrem Siedepunkt und ihrer leichten Zersetzung durch Alkali in Indol und Essigsäure wurde diese Substanz als *N*-Acetyl-indol erkannt³⁾. Der mit Wasserdampf undestillierbare harzige Rückstand wog ca. 0.5 g.

b) Dieselben Versuche wurden in Anisol-Lösung wiederholt, wobei wir, abgesehen davon, daß wir ein anderes Lösungsmittel verwendeten, mit denselben Mengen von Reagenzien in ganz ähnlicher Weise wie oben arbeiteten. Die Ausbeute an *N*-Acetyl-indol stieg um ca. 10%, während der mit Wasserdampf nicht destillierbare harzige Rückstand ca. 1.3 g wog.

II. Einwirkung von Oxalsäure-ester auf Indolyl-magnesiumjodid.

Dem in Anisol-Lösung in gewöhnlicher Weise aus 5.9 g Indol dargestellten Indolyl-magnesiumjodid wurden 3.8 g ebenfalls in Anisol gelösten Oxalsäure-esters allmählich zugesetzt. Als alles zugefügt war, ließ man die rötlichbraun gewordene Flüssigkeit noch 30 Min. stehen und fügte dann 70 ccm Eiswasser hinzu, wobei die Farbe in gelb umschlug. Nach dem Ansäuern mit 50 ccm 2-n. Essigsäure wurde die Flüssigkeit ausgeäthert, die mit wenig Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung eingedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert, um den größten Teil des Anisols zu entfernen. Der teilweise kristallisierte Kolbeninhalt wurde filtriert und das Filtrat mit Wasserdampf destilliert. Der tief bräunlich gefärbte Rückstand war in heißem Alkohol löslich, kristallisierte aber beim Abkühlen wieder aus. Die Krystalle wogen zusammen 3.2 g⁴⁾. Die zweiten, nach der Wasserdampf-Destillation erhaltenen Krystalle bestanden größtenteils aus *N*, *N'*-Oxalyl-diindol, während die ersten, direkt nach dem Einengen in Vakuum ausgeschiedenen und an Menge etwas

³⁾ B. 23, 1359 [1890].

⁴⁾ Als diese Reaktion in ätherischer Lösung statt in anisolischer ausgeführt wurde, sank die Ausbeute ungefähr um die Hälfte, das Mengenverhältnis der drei entstandenen Substanzen blieb aber fast dasselbe.

geringeren Krystalle sich in der Hauptsache als ein Gemisch ungefähr gleich großer Mengen von *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol und β -Indolyl-glyoxylsäure-äthylester herausstellten. Zwecks Trennung krystallisierte man das Gemisch zuerst aus Benzol um, wodurch etwas vorhandenes, in diesem Solvens sehr leicht lösliches *N, N'*-Oxalyl-diindol aus den beiden anderen Substanzen entfernt werden konnte. Die beiden anderen Indol-Derivate ließen sich durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol trennen, worin der β -Indolyl-glyoxylsäure-ester etwas leichter löslich ist als das *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol.

N, N'-Oxalyl-diindol (I): Zunächst aus Alkohol, dann aus Eisessig umkrystallisiert, bildete diese Substanz leicht gelblich gefärbte, lange Prismen vom Schmp. 154.5—156°.

0.1176 g Sbst.: 0.3233 g CO₂, 0.0455 g H₂O. — 0.1051 g Sbst.: 9.26 ccm N (16°, 758 mm).

C₁₈H₁₂O₂N₂. Ber. C 75.00, H 4.17, N 9.72. Gef. C 74.98, H 4.30, N 10.19.

Bei 4-stdg. Kochen mit Natronlauge in alkohol. Lösung zersetzte sich diese Verbindung quantitativ in Indol und Oxalsäure. Beim Gebrauch von nur 1 Äquivalent Natronlauge scheint sich durch teilweise Hydrolyse *N*-Indol-glyoxylsäure zu bilden, die aber nicht näher untersucht wurde.

N-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol (II): Scheidet sich aus Alkohol in farblosen Blättchen vom Schmp. 224—225° aus.

0.1017 g Sbst.: 0.2806 g CO₂, 0.0406 g H₂O. — 0.1025 g Sbst.: 9.25 ccm N (22°, 752 mm).

C₁₈H₁₂O₂N₂. Ber. C 75.00, H 4.17, N 9.72. Gef. C 75.25, H 4.13, N 10.06.

Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch hydrolytische Spaltung mittelst Alkalis festgestellt: 0.2 g wurden in 15 ccm Alkohol gelöst, mit 0.73 ccm 0.9494-*n*. Alkali versetzt und 4 Stdn. gekocht. Nach dem Abdampfen des Alkohols fügten wir dem sehr schwach alkalisch reagierenden Rückstand 50 ccm Wasser zu und destillierten ihn, wobei 0.06 g Indol mit dem Dampf übergingen. Nach dem Einengen auf dem Wasserbade fand beim Ansäuern mit Essigsäure gar keine, beim Zusetzen von Salzsäure aber eine reichliche Ausscheidung von gelben Krystallen statt. Dieser Körper erwies sich als mit der unten beschriebenen β -Indolyl-glyoxylsäure identisch. Oxalsäure konnte nicht nachgewiesen werden.

β -Indolyl-glyoxylsäure-äthylester (IV)⁵⁾: Erst aus Alkohol und dann aus Eisessig umkrystallisiert, schied sich diese Substanz in farblosen, viereckigen, tafelförmigen Krystallen aus, die bei 185—186° schmolzen.

0.1054 g Sbst.: 0.2567 g CO₂, 0.0504 g H₂O. — 0.1409 g Sbst.: 8.62 ccm N (23°, 745 mm).

C₁₂H₁₁O₃N. Ber. C 66.36, H 5.07, N 6.45. Gef. C 66.42, H 5.31, N 6.72.

0.2 g dieser Substanz wurden in alkohol. Lösung mit 0.96 ccm 0.9494-*n*. Natronlauge 4 Stdn. gekocht und nachher in derselben Weise, wie oben bei der Spaltung des *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indols beschrieben, weiter verarbeitet. Hierbei wurde kein Indol und auch keine Oxalsäure, sondern nur β -Indolyl-glyoxylsäure gefunden. Die freie Säure besitzt gelbe Farbe, löst sich aber farblos in Alkohol oder Äther und ist unlöslich in Benzol; sie beginnt von 186° an sich zu bräunen, wird von 190° an schwarz und zersetzt sich bei 215°.

0.1292 g Sbst.: 8.40 ccm N (30°, 757 mm).

C₁₀H₇O₃N. Ber. N 7.41. Gef. N 7.09.

⁵⁾ vergl. S. 1453 der nachstehenden (IV.) Mitteilung.

III. Einwirkung von Oxalylchlorid auf Indolyl-magnesiumjodid.

Diese Versuche wurden mehrmals nach den Angaben von Oddo und Sanna⁶⁾ ausgeführt. Aber trotz wiederholter fraktionierter Krystallisation des Produktes aus Alkohol konnten wir als Hauptprodukte nur die bei 276° unter Zersetzung schmelzenden gelben und die bei 218—221° schmelzenden weißen Krystalle isolieren⁷⁾. Die niedrig schmelzende Substanz erwies sich nicht als Oxalyl-diindol, wie Oddo angab⁸⁾, sondern war in Wirklichkeit *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol. Die höher schmelzende Substanz war ebenfalls nicht das α, α' -Diindoyl, wie Sanna behauptet⁹⁾, sondern gab sich als β, β' -Diindoyl zu erkennen, da sie, wie wir ermittelten, durch die Kalischmelze glatt in β -Indol-carbonsäure übergeführt werden kann.

Um diese Reaktion zu bewerkstelligen, arbeitete man in folgender Weise: 5 g festes Kali wurden in einen Nickeltiegel getan, in ein auf 180—200° gehaltenes Ölbad eingetaucht und durch Zufügen von einigen Tropfen Wasser geschmolzen; dann wurde unter gutem Umrühren innerhalb 20 Min. $\frac{1}{2}$ g der bei 273° schmelzenden Substanz zugefügt, noch 1 Stde. erhitzt, hierauf abgekühlt, mit Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat angesäuert. Die ausgeschiedenen weißen Krystalle schmolzen, nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, bei 210—218° und zeigten beim Mischen mit β -Indol-carbonsäure keine Schmp.-Erniedrigung. Die Ausbeute betrug 0.23 g. Die von Sanna als „ β, β' -Diindoyl“ beschriebene, bei 235° unter Zersetzung schmelzende, gelbe Substanz konnten wir nicht isolieren.

IV. Einwirkung von Malonsäure-diäthylester auf Indolyl-magnesiumjodid.

(Bearbeitet von T. Rokkaku.)

Diese Reaktion wurde ebenfalls in Anisol-Lösung durchgeführt. Trotz wiederholter Versuche wurde aber stets der größere Teil des Indols zurückgewonnen; das nur in minimaler Menge gebildete Produkt wurde nicht weiter untersucht.

V. Einwirkung von Bernsteinsäure-diäthylester auf Indolyl-magnesiumjodid: Bildung von *N, N'*-Succinyl-diindol, $C_8H_8N.CO.CH_2.CH_2.CO.NC_8H_8$.

(Bearbeitet von T. Ikeda.)

In das wie gewöhnlich aus 5.9 g Indol in Anisol-Lösung dargestellte Indolyl-magnesiumjodid wurden unter guter Kühlung 4.4 g Bernsteinsäure-ester gebracht, dann nacheinander Wasser und verd. Essigsäure zugefügt und mit Wasserdampf destilliert, um das Indol und das Lösungsmittel zu verjagen. Die im Kolben zurückgebliebene grau-weiße Masse wurde mit wenig Äther gewaschen, das Rohprodukt erst aus Xylol und dann aus Eisessig umkrystallisiert, wobei sich farblose Blättchen vom Schmp. 217—218° unterschieden.

0.1577 g Subst.: 0.4404 g CO₂, 0.0760 g H₂O. — 0.1783 g Subst.: 14.3 ccm N (17°, 752 mm).

$C_{20}H_{16}O_2N_2$. Ber. C 75.95, H 5.06, N 8.86. Gef. C 76.16, H 5.35, N 9.15.

Diese Substanz läßt sich durch 4-stdg. Kochen mit der berechneten Menge $\frac{1}{2}$ -n. Natronlauge quantitativ in Indol und Bernsteinsäure spalten;

⁶⁾ loc. cit.

⁷⁾ Aceton ist für diese Trennung viel geeigneter, da β, β' -Diindoyl darin löslicher als das andere Produkt ist.

⁸⁾ loc. cit. ⁹⁾ G. 52, II 165 [1922]; C. 1923, I 1452.

dadurch ist seine Konstitution als *N, N'*-Succinyl-diindol nachgewiesen. Aus der bei der Reinigung erhaltenen Mutterlauge konnten wir keine andere Substanz isolieren. Wenn wir diese Reaktion in ätherischer Lösung statt in anisolischer ausführten, erzielten wir aus den gleichen Mengen des Ausgangsmaterials nur 0.4 g Succinyl-diindol.

Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan; Forschungsanstalt für Physik und Chemie, Tokyo.

**290. Riko Majima, Tetsuji Shigematsu und Tatsuo Rokkaku¹⁾:
Synthetische Versuche in der Indolgruppe, IV.: Über einige
Indolyl-ketonsäuren.**

(Eingegangen am 10. Juli 1924.)

Da die Ausbeute an dem in der voranstehenden Mitteilung beschriebenen Indolyl-glyoxylsäure-ester recht gering war, suchten wir nach einer anderen, besseren Weise der Gewinnung. Nach unserer Erfahrung trat die Wirkung des Säurechlorids auf Indolyl-magnesiumjodid in ätherischer Lösung viel leichter ein als die des Säure-esters. Deshalb dachten wir, durch Einwirkung des Esterchlorids der Dicarbonsäure auf das Indolyl-magnesiumjodid in ätherischer Lösung den interessanten Indolyl-glyoxylsäure-ester und seine höheren Homologen vielleicht leichter darstellen zu können. Diese Erwartung bestätigte sich vollkommen. Durch Einwirkung von Oxalsäure-methylester-chlorid auf das Indol-Derivat in ätherischer Lösung wurde ziemlich glatt der β -Indolyl-glyoxylsäure-methylester neben wenig *N*-[β -Indolyl-glyoxylyl]-indol erhalten. Das Phenyl-hydrazon und das Oxim dieses Esters wurden dargestellt. Analog entstand bei der Reaktion von Malonsäure-äthylester-chlorid resp. Bernsteinsäure-äthylester-chlorid auf Indolyl-magnesiumjodid in jedem Fall als einziges Produkt β -Indolyl-essigester resp. β - β' -Indolyl-propionsäureester. Aus dem β -Indolyl-essigester wurde durch Einwirkung von Phenyl-hydrazin ein Pyrazolon- und durch Kondensation mit Hydroxylamin ein Isoxazolone-Derivat dargestellt.

Auch die Reaktion zwischen Chlorcyan und Indolyl-magnesiumjodid wurde in den Bereich unserer Versuche mit einbezogen. Hierbei wirkte Chlorcyan wie ein Säurechlorid, und es bildete sich β -Indolnitril in guter Ausbeute, das mit der bei der Darstellung von Indolyl-glyoxylsäure-oxim erhaltenen Verbindung identisch war²⁾ und schon von Pschorr³⁾ auf ganz andere Weise dargestellt worden ist. Das Nitril ließ sich durch Alkali verseifen, wobei β -Indol-carbonsäure gebildet wurde. Das in gleicher Weise aus Methylketol dargestellte α -Methyl- β -cyan-indol war vorläufig nicht zur entsprechenden Carbonsäure zu hydrolysieren. Diese schwere Verseifbarkeit läßt sich vielleicht — ähnlich wie im Falle des 1.3-Dimethyl-2-cyanbenzols⁴⁾ — durch sterische Hinderung erklären.

¹⁾ An der Ausführung dieser Versuche haben sich außer diesen beiden Herren noch die HHrn. T. Ikeda, I. Miyagawa und H. Shimanuki beteiligt; T. Rokkaku ist in den letzten Sommerferien in Yokohama ein Opfer des großen Erdbebens geworden.

²⁾ siehe S. 1454. ³⁾ B. 43, 2549 [1910].

⁴⁾ A. 278, 209 [1894]; B. 28, 1267 [1895], 29, 834 [1896].