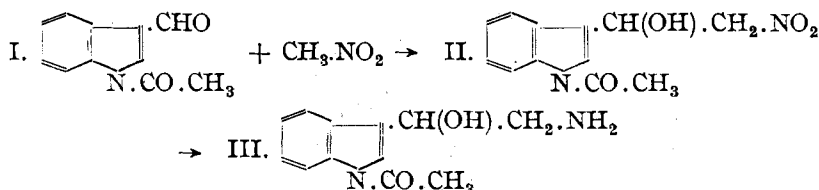


372. Rikō Majima und Munio Kotake: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, V.¹⁾: Die Synthese des β -Indolyl- α -ethanolamins.

(Eingegangen am 3. September 1925).

Unter der Voraussetzung, daß Eserolin, ein wichtiges Abbauprodukt des Physostigmins, die Konstitution eines α -Methyl- β -indolyl-alkamins habe, versuchte H. Salway²⁾, solch ein Indol-Derivat synthetisch darzustellen. Obwohl inzwischen jene Struktur für das Eserolin als nicht mehr zutreffend erwiesen worden ist, erschien uns die Synthese des β -Indolyl- α -ethanolamins doch in mancher Beziehung nicht ohne Interesse. Daher bemühten wir uns, diese Substanz darzustellen. Als Ausgangsmaterial benutzten wir den mit Hilfe unserer schon früher mitgeteilten Methode³⁾ ziemlich leicht erhältlichen β -Indol-aldehyd, den wir mit Nitro-methan kondensieren wollten. Diese Reaktion aber ging nicht so leicht vonstatten, was wahrscheinlich daher kommt, daß im Molekül des β -Indol-aldehyds die Indolenin-Form gegenüber der Indol-Form, besonders bei alkalischer Reaktion vorherrscht. Um diese Unbequemlichkeit zu vermeiden, wollten wir den nur in der Indol-Form existenzfähigen *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd (I) auf Nitro-methan reagieren lassen:



Bei der Acetylierung des β -Indol-aldehyds gingen wir, um die Formylgruppe zu schützen, anfangs so vor, daß wir den Aldehyd zunächst mit Anilin und Salzsäure, dann mit Alkali in Indal-anilin verwandelten und hierauf mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat erwärmten, wobei unter gleichzeitiger Entanilinierung sich *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd bildet. Bald danach wurde aber gefunden, daß der β -Indol-aldehyd auch bei direkter Behandlung mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat, ohne nach Art der Perkinischen Kondensation zu reagieren, mit guter Ausbeute den *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd liefert. In diesem Fall bildet sich aber gleichzeitig eine kleine Menge von *N*-Acetyl- β -indaldiacetat. Bei der von Ellinger und Flamaud ausgeführten Kondensation von β -Indol-aldehyd mit Hippursäure⁴⁾ und ebenso bei der von uns vorgenommenen Kondensation ersterer Substanz mit Hydantoin⁵⁾ bildete sich höchstwahrscheinlich ebenfalls zuerst der *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd. Bei diesen beiden Reaktionen wurden stets Essigsäure-anhydrid und Eisessig als Kondensationsmittel gebraucht; Eisessig allein verminderte die Ausbeute stark. Auch in unserem Fall wurde tatsächlich *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd als Nebenprodukt bei der Kondensation erhalten⁶⁾. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß die direkten Kondensationsprodukte in beiden Fällen *N*-acetylierte Substanzen sind, da nur so die Notwendigkeit längeren Kochens mit Wasser oder Behandeln mit Alkali für die

1) Frühere Mitteilungen: B. 55, 3859, 3865 [1922], 57, 1449, 1453 [1924].

2) Soc. 103, 353 [1913]. 3) B. 55, 3861 [1922]. 4) B. 40, 3029 [1907].

5) B. 55, 3862 [1922]. 6) B. 55, 3863 [1922].

Reinigung der Produkte leicht verständlich ist. Nach mehrfachen Versuchen gelang es uns dann, den *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd mit Nitro-methan, aber nur bei einer bestimmten Temperatur und auch nur in Gegenwart von Kaliumbicarbonat in einer bestimmten Konzentration, zu kondensieren. Am besten wurden die beiden Substanzen bei 30° in einem Thermostaten mit 10-proz. Kaliumbicarbonat-Lösung 200—250 Stdn. geschüttelt. Unterhalb dieser Temperatur verläuft die Reaktion plötzlich langsamer, und oberhalb derselben tritt schon wieder Zersetzung ein. Die Konzentration des Kaliumbicarbonats ist auch eng umgrenzt. So subtile Reaktionsbedingungen sind in der organischen Chemie nicht häufig und scheinen mehr Aufmerksamkeit als bisher zu verdienen. Das auf dem angegebenen Wege erhaltene *N*-Acetyl- β -indolyl- ω -nitro-äthanol (II) krystallisiert aus Essigester in farblosen Prismen vom Schmp. 138,5—140,5°. Es ist sehr unbeständig gegen Alkali, von welchem es schon bei gewöhnlicher Temperatur in den β -Indol-aldehyd zurückverwandelt wird; durch Behandlung mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat verändert es sich in die gelben Krystalle des *N*-Acetyl- β -[ω -nitro-vinyl]-indols, das bei 191—192° schmilzt.

Versuche zur Reduktion des *N*-Acetyl- β -indolyl- ω -nitro-äthanolis mit Aluminium-amalgam, Eisen und Essigsäure, Zink und Essigsäure und auch durch Wasserstoff in Gegenwart von Platinschwarz zeitigen keine guten Erfolge. Zuletzt konnten wir das Ziel aber leicht durch Reduktion mit Zinnchlorür in salzsäure-haltiger Eisessig-Lösung erreichen, wobei sich das Produkt als Zinndoppelsalz ausschied. Beim Behandeln der letzteren Verbindung mit Schwefelwasserstoff und darauffolgendem Einengen des Filtrats schied sich das Hydrochlorid des *N*-Acetyl- β -indolyl-äthanolamins (III) in Gestalt farbloser Prismen ab. Wegen seiner großen Veränderlichkeit läßt sich das acetylfreie β -Indolyl-äthanolamin selbst nur in Form seines Pikrats isolieren. Beim weiteren Acetylieren des *N*-Acetyl- β -indolyl-äthanolamins bildete sich *N*-Acetyl- β -indolyl-diacetyl-äthanolamin, welches dann durch teilweise Verseifung mit der berechneten Menge Kalilauge das β -Indolyl-diacetyl-äthanolamin lieferte.

Beschreibung der Versuche.

β -Indal-anilin, $C_8H_8N.CH:N.C_6H_5$.

Dem mit überschüssigem Anilin versetzten und abgekühlten β -Indol-aldehyd wurde unter Rühren konz. Salzsäure zugefügt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Als dieser in Alkohol gelöst und mit Äther versetzt wurde, schied sich eine Substanz in gelben Nadeln vom Zers.-Pkt. 240—246° ab. Beim Erwärmen mit Salzsäure löste sich diese gelbe Verbindung auf, und aus der rot gefärbten Lösung fielen beim Abkühlen rote Nadeln aus, die sich beim Erhitzen gegen 200° zersetzten. Die Analyse ergab für die gelbe Substanz mit der Zusammensetzung des β -Indol-aldehyd-anilin-Hydrochlorids, $C_8H_8N.CH(OH).NH.C_6H_5$, HCl, übereinstimmende Werte, während die rote Verbindung noch ein Molekül Wasser mehr zu enthalten scheint.

0.1230 g gelbe Sbst.: 0.0633 g AgCl. — 0.1290 g gelbe Sbst.: 0.0670 g AgCl. — 0.1263 g gelbe Sbst.: 11.9 ccm N (21.1°, 762 mm).

$C_{15}H_{15}ON_2Cl$. Ber. N 10.20, Cl 12.95. Gef. N 10.71, Cl 12.75, 13.10.

0.1490 g rote Sbst.: 0.0741 g AgCl. — 0.1409 g rote Sbst.: 12.84 ccm N (21.2°, 762.7 mm).

$C_{15}H_{17}O_2N_2Cl$. Ber. N 9.57, Cl 12.15. Gef. N 10.11, Cl 12.29.

Beim Verreiben mit verd. Alkali im Mörser verwandelte sich das β -Indolaldehyd-anilin-Hydrochlorid in ein farbloses krystallisches Pulver, das nach dem Waschen mit Wasser und darauffolgenden Trocknen bei 126–127° schmolz. Da es kein gutes Lösungsmittel zum Umkrystallisieren gab, wurde diese Substanz sofort analysiert, wobei das Resultat auf β -Indal-anilin gut stimmte.

0.1083 g Subst.: 0.3174 g CO₂, 0.0531 g H₂O. — 0.1203 g Subst.: 13.2 ccm N (17.7°, 764.2 mm).

C₁₅H₁₂N₂. Ber. C 80.16, H 5.45, N 12.73. Gef. C 79.86, H 5.45, N 12.76.

N-Acetyl- β -indol-aldehyd (I).

a) 0.5 g β -Indal-anilin wurden mit 1 g geschmolzenem Natriumacetat und 1.5 g Essigsäure-anhydrid 5 Stdn. auf 95–105° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in verd. Salzsäure eingegossen und der entstehende Niederschlag mit Wasser und Äther gewaschen. Als er dann aus Essigester umkrystallisiert wurde, verwandelte er sich in bei 159–162° schmelzende, prismatische Krystalle. Diese sind nichts anderes als der N-Acetyl- β -indol-aldehyd, der bald danach noch leichter direkt durch Acetylieren von β -Indol-aldehyd erhalten werden konnte. Hierbei verfährt man folgendermaßen:

b) 10 g β -Indol-aldehyd wurden mit 35 g Essigsäure-anhydrid und 15 g Natriumacetat 3 Stdn. auf 102° erwärmt, dann in Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der abfiltrierte Niederschlag wurde mit Äther gewaschen und in ein wenig Essigester eingetragen. Der in Essigester schwerer lösliche Teil wurde abfiltriert und aus demselben Lösungsmittel umkrystallisiert, wobei sich farblose Prismen vom Schmp. 161–164° abschieden. Ausbeute 11 g. Die Analysenzahlen stimmten gut mit den Werten für den N-Acetyl- β -indol-aldehyd überein; bei der Behandlung mit Alkali von gewöhnlicher Temperatur lieferte die Verbindung den β -Indol-aldehyd zurück.

0.1005 g Subst.: 0.2597 g CO₂, 0.0444 g H₂O. — 0.1333 g Subst.: 8.84 ccm N (14.2°, 767 mm).

C₁₁H₉O₂N. Ber. C 70.55, H 4.85, N 7.49. Gef. C 70.47, H 4.98, N 7.83.

Aus der Mutterlauge, die den in Essigester leichter löslichen Teil enthielt, wurde das Lösungsmittel vorsichtig abgedampft; die sich ausscheidenden prismatischen Krystalle wurden entfernt, worauf zuletzt calcit-ähnliche größere Krystalle zu erscheinen begannen. Diese Krystalle wurden mechanisch abgetrennt und nochmals aus Essigester umkrystallisiert. Sie schmolzen dann bei 154° und besaßen die Zusammensetzung des N-Acetyl- β -indal-diacetats, CH₃.CO.(C₈H₅N).CH(O.CO.CH₃)₂.

0.1236 g Subst.: 0.2828 g CO₂, 0.0577 g H₂O. — 0.1237 g Subst.: 0.2821 g CO₂, 0.0599 g H₂O. — 0.1236 g Subst.: 5.74 ccm N (13.3°, 767.4 mm). — 0.1115 g Subst.: 5.04 ccm N (13.9°, 761.7 mm).

C₁₈H₁₃O₆N. Ber. C 62.28, H 5.19, N 4.85. Gef. C 62.40, 62.20, H 5.18, 5.38, N 5.25, 5.30.

Wenn man zu dem mit Anilin und heißem Wasser versetzten N-Acetyl- β -indol-aldehyd konz. Salzsäure hinzugab, bildeten sich gelbe Krystalle von N-Acetyl- β -indol-aldehyd-anilin-Hydrochlorid, CH₃.CO.(C₈H₅N).CH(OH).NH.C₆H₅.HCl. Dieses Salz ist schwer löslich in Äther, Benzol und Essigester, löslich in Methyl- und Äthylalkohol. Aus Äthylalkohol umkrystallisiert, schmilzt es bei 191–194°.

0.1103 g Subst.: 8.43 ccm N (12°, 758.3 mm). — C₁₇H₁₇O₂N₂Cl. Ber. N 8.88. Gef. N 9.00.

N-Acetyl- β -indolylo-*o*-nitro-äthanol (II).

10 g *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd wurden mit 20 g Nitro-methan und 64 ccm 10-proz. Kaliumbicarbonat-Lösung in einer gut schließenden Reagensflasche 200—250 Stdn. bei 30° in einem Thermostaten geschüttelt, wobei man beobachten konnte, wie sich die Krystallform des *N*-Acetyl- β -indol-aldehyds allmählich veränderte. Diese neu entstandenen Krystalle wurden abfiltriert, in Aceton gelöst und mit Petroläther wieder ausgefällt, wobei sich zuerst blättrige Krystalle ausschieden, die, schnell abfiltriert, 4,8 g wogen und bei 135—138° schmolzen. Aus der Petroläther-Aceton-Mutterlauge konnte man noch 3,5 g eines unreineren, zumeist aus dem Ausgangsmaterial und dem Kondensationsprodukt bestehenden Gemisches erhalten; da es aber sehr schwer ist, diese voneinander zu trennen, so wurde das zuerst gewonnene Rohmaterial nach dem Waschen mit Äther direkt für die weitere Reduktion verwendet und das aus der Mutterlauge erhaltene Gemisch durch erneute Kondensation mit Nitro-methan nutzbar gemacht. Bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Essigester verwandelte sich das Kondensationsprodukt in Prismen, und der Schmelzpunkt stieg auf 138,5° bis 140,5°. Diese Substanz ist leicht löslich in Aceton und Essigester, löslich in Chloroform, Methyl- und Äthylalkohol, schwer löslich in Benzol und Petroläther. In Alkali löst sich das Produkt leicht mit bräunlich-roter Farbe, zersetzt sich aber dabei, denn durch Essigsäure wird nicht mehr die ursprüngliche Substanz, sondern β -Indol-aldehyd ausgefällt.

Die Analyse wurde mit der reinen Substanz ausgeführt.

0.1038 g Subst.: 0.2203 g CO₂, 0.0454 g H₂O. — 0.1412 g Subst.: 14.12 ccm N (15°, 760.4 mm). — 0.1008 g Subst.: 9.8 ccm N (10°, 763.2 mm). — 0.1115 g Subst.: 10.74 ccm N (9°, 761.6 mm).

C₁₂H₁₂O₄N₂. Ber. C 58.06, H 4.84, N 11.30. Gef. C 57.88, H 4.86, N 11.46, 11.63, 11.53.

N-Acetyl- β -[*o*-nitro-vinyl]-indol, CH₃.CO.(C₈H₅N).CH:CH.NO₂.

0.6 g *N*-Acetyl- β -indolylo-*o*-nitro-äthanol wurden mit 2 g Essigsäure-anhydrid und 1 g Natriumacetat allmählich bis auf 165° erhitzt und dann 2 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Wasser geschüttelt, der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen. Er bildete gelbe Krystalle vom Schmp. 189—192°, die beim Umkrystallisieren aus Benzol in ihren Eigenschaften unverändert blieben. Die Analyse zeigte, daß diese Substanz die durch Wasser-Abspaltung aus dem Äthanol gebildete Nitro-vinyl-Verbindung war.

0.1365 g Subst.: 0.3129 g CO₂, 0.0543 g H₂O. — 0.0972 g Subst.: 10.76 ccm N (23°, 758.9 mm).

C₁₂H₁₀O₃N₂. Ber. C 62.61, H 4.35, N 12.17. Gef. C 62.51, H 4.42, N 12.29.

N-Acetyl- β -indolylo-äthanolamin (III).

2.5 g rohes *N*-Acetyl- β -indolylo-*o*-nitro-äthanol wurden in 55 ccm einer Lösung von 100 g Zinnchlorür und 32 g Chlorwasserstoffgas in 200 ccm Eisessig aufgenommen und dann in den Eisschrank gestellt. Nach 2 Tagen wurde das ausgeschiedene Chlorzinn-Doppelsalz des Reduktionsproduktes abfiltriert, das Salz in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Beim Einengen der vom Zinnsulfid abfiltrierten Lösung im Vakuum schied sich das Chlorwasserstoff-Salz des gebildeten Äthanolamins in farblosen Krystallen ab. Ausbeute 1.2 g. Diese Substanz läßt sich durch Lösen in Alkohol und darauffolgendes Ausfällen mit Äther reinigen. Sie krystalli-

sirt in farblosen Blättern, die scheinbar Krystallwasser enthalten und dementsprechend beim Erhitzen beinahe zur Hälfte schon bei $53-57^{\circ}$, vollständig aber erst bei $163-166^{\circ}$ schmelzen.

Platindoppelsalz: Auf Zusatz von Platinchlorid zu der wäßrigen Lösung dieses Salzes schieden sich schwach bräunlich gefärbte, feine Krystalle ab, die sich beim Erhitzen gegen 200° etwas schwärzten und bei ca. 225° zersetzten. Bei der Analyse zeigten sie die richtige Zusammensetzung des Platindoppelsalzes.

0.1175 g Sbst.: 0.0269 g Pt.

$(C_{12}H_{14}O_2N_2)_2, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 23.06. Gef. Pt 22.89.

Pikrat: Beim Zufügen von Pikrinsäure zu der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes fiel das Pikrat in gelben Nadeln aus, die bei $174-176^{\circ}$ unter gleichzeitiger Zersetzung schmolzen.

0.0989 g Sbst.: 0.1745 g CO_2 , 0.0368 g H_2O . — 0.0989 g Sbst.: 14.26 ccm N (24° , 754.2 mm).

$C_{12}H_{14}O_2N_2, C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 48.30, H 3.80, N 15.68. Gef. C 48.13, H 4.13, N 15.97.

Beim Zufügen von Alkali zu einer wäßrigen Lösung von salzsaurem *N*-Acetyl- β -indolyl-äthanolamin schied sich ein bald erstarrendes Öl aus. Beim Lösen des letzteren in Salzsäure und darauffolgenden Zufügen von Pikrinsäure fielen orangefarbige Krystalle aus, die sich bei 188° zersetzten. Sie zeigten bei der Analyse die Zusammensetzung des β -Indolyl-äthanolamin-Pikrates. Das zuerst ausgeschiedene Öl muß deshalb β -Indolyl-äthanolamin sein. Aber die Base selbst und auch ihr Salzsäure-Salz waren so unbeständig, daß sie nicht gereinigt werden konnten.

0.0650 g Sbst.: 0.1126 g CO_2 , 0.0223 g H_2O . — 0.0546 g Sbst.: 8.44 ccm N (24.2° , 763.9 mm).

$C_{10}H_{12}ON_2, C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 47.41, H 3.70, N 17.32. Gef. C 47.24, H 3.64, N 17.35.

[*N*-Acetyl- β -indolyl]-*N,O*-diacetyl-äthanolamin,
 $CH_3.CO.(C_8H_5N).CH(O.CO.CH_3).CH_2.NH.CO.CH_3$.

0.5 g *N*-Acetyl- β -indolyl-äthanolamin wurden mit 1.5 g Essigsäure-anhydrid und 0.3 g geschmolzenem Natriumacetat $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und das ausgeschiedene, bald erstarrende Öl aus Petroläther umkrystallisiert. Die hierbei in seidenglänzenden Nadeln ausfallende Substanz wog 0.3 g. Schmp. $68-71^{\circ}$.

Die Analyse zeigte, daß eine Triacetylverbindung vorlag.

0.0912 g Sbst.: 7.5 ccm N (22° , 762.4 mm). — $C_{16}H_{18}O_4N_2$. Ber. N 9.27. Gef. N 9.30.

β -Indolyl-*N,O*-diacetyl-äthanolamin,
 $(C_8H_5N).CH(O.CO.CH_3).CH_2.NH.CO.CH_3$.

0.3 g der Triacetylverbindung wurden in 5 ccm Alkohol gelöst, mit 11 ccm 0.1-*n*. alkoholischem Kali über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und danach kurze Zeit gekocht. Diese Lösung wurde dann unter vermindertem Druck über konz. Schwefelsäure eingetrocknet und der Rückstand aus Aceton und Petroläther umkrystallisiert. Die so erhaltenen, bei $202-204^{\circ}$ sich zersetzenden, seidenglänzenden Nadeln besaßen die Zusammensetzung der Diacetylverbindung.

3.96 mg Sbst.: 0.385 ccm N (13.5° , 761.5 mm). — $C_{14}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 10.77. Gef. N 11.20.

Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan; Forschungsanstalt für Physik u. Chemie, Tokio.