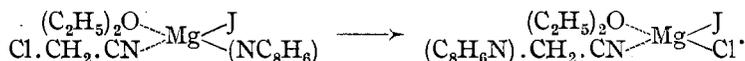


373. Rikō Majima und Toshio Hoshino: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, VI: Eine neue Synthese von β -Indolyl-alkylaminen.

(Eingegangen am 3. September 1925.)

Das β -(β' -Indolyl)-äthylamin wurde zuerst von Ewins und Laidrow durch Einwirkung von Fäulnis-Bakterien auf Tryptophan erhalten¹⁾ und später von Ewins aus γ -Amino-butyraldehyd durch Anwendung der Fischerschen Methode der Indol-Synthese dargestellt²⁾. Diese Base gewann ein erhöhtes Interesse, als man erkannte, daß sie in den Molekülen verschiedener, zur Indolgruppe gehörender Alkaloide schon in ihrer Struktur vorgebildet vorkommt; so ist sie z. B. in den Molekülen von Harmalin, Harmin³⁾, Evodiamin und Rutecarpin⁴⁾ bereits mit Sicherheit nachgewiesen worden. Schließlich konnte Asahina sogar das β -(β' -Indolyl)-äthylamin selbst bei der Spaltung des sich von dem Evodiamin durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure ableitenden Iso-evodiamins mit alkoholischem Kali isolieren⁵⁾. Nach neueren Untersuchungen von Barger scheint auch in den Molekülen des Eserins ein gleich konstituierter Anteil vorhanden zu sein⁶⁾.

Wir bemühten uns deshalb, eine neue Synthese für diese interessante Base auszuarbeiten. Durch Einwirkung von Chlorcyan auf Indolyl-magnesiumjodid konnte der eine von uns (R. Majima) zusammen mit Miyagawa leicht das β -Cyan-indol darstellen⁷⁾. Das Cyan-Radikal scheint daher ziemlich indifferent gegen das Indolyl-magnesiumjodid zu sein. Diese Vermutung wurde durch einen mit Acetonitril angestellten Versuch bestätigt: Letzteres gab mit Indolyl-magnesiumjodid in der Kälte zwar eine Molekularverbindung, die im Sinne der Meisenheimerschen Auffassung⁸⁾ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{Mg} \begin{matrix} \text{J} \\ \text{CN} \end{matrix} \begin{matrix} \text{J} \\ (\text{NC}_8\text{H}_6) \end{matrix}$ zu formulieren ist und sich als grünlich grauer Sirup ausschied, aber selbst beim Erwärmen bis auf 70° in ihren Komplexen keine Veränderung erlitt und mit Wasser lediglich Acetonitril zurücklieferte. Danach ließen wir Chlor-acetonitril auf Indolyl-magnesiumjodid einwirken, wobei zuerst ein ähnlich wie das Acetonitril-Derivat aussehender Sirup auftrat, der sich aber beim Erwärmen auf 60–70° nach einigen Minuten plötzlich zu verändern begann, d. h. seine Farbe wurde bräunlichrot und seine Konsistenz dicker. Hierbei fand vielleicht eine Reaktion in der unten beschriebenen Weise statt, weil nunmehr beim Zerlegen mit Wasser β -Indolyl-acetonitril in befriedigender Ausbeute erhalten wurde:



Das β -Indolyl-acetonitril ließ sich durch Kochen mit Alkali glatt zu β -Indolyl-essigsäure verseifen und lieferte durch Reduktion mit Natrium in siedender alkoholischer Lösung β -(β' -Indolyl)-äthylamin, allerdings unter gleichzeitiger Bildung von etwas Skatol und Cyanwasserstoff. Bei andauerndem Kochen mit Eisessig und Zinkstaub bildete sich aus diesem

1) P. Ch. S. **26**, 343 [1910]. 2) Soc. **99**, 270 [1911].3) Soc. **115**, 967 [1919]. 4) Journ. Pharm. Soc. Japan **1916**, 871, **1924**, 1.5) Journ. Pharm. Soc. Japan **1916**, 897.6) Stedman and Barger, Soc. **127**, 249 [1925].7) B. **57**, 1455 [1924]. 8) B. **54**, 1655 [1921]; A. **442**, 180 [1925].

Nitril eine kleine Menge von β -Indolyl-acetamid, während der größte Teil des Nitrils unverändert zurückblieb.

Auch das β -Chlor-propionitril reagierte mit Indolyl-magnesiumjodid in analoger Weise unter Bildung von β -(β' -Indolyl)-propionitril, das sich einerseits glatt zu β -(β' -Indolyl)-propionsäure verseifen und andererseits ebenfalls glatt zu γ -(β' -Indolyl)-propylamin reduzieren ließ. Bei dieser letzteren Reaktion ist keine Bildung von Äthylindol und Cyanwasserstoff zu bemerken, und die Ausbeute des Amins steigt dementsprechend auf beinahe 80%. Obwohl wir keine Gelegenheit hatten, dies selbst zu erproben, so scheint es uns doch, als ob diese Reaktion vielleicht auch auf die noch höheren Homologen des halogenierten Acetonitrils ausgedehnt werden könnte.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Acetonitril auf Indolyl-magnesiumjodid.

In Anisol-Lösung dargestelltes Indolyl-magnesiumjodid (1 Mol.) wurde unter Eiskühlung zu ebenfalls in Anisol gelöstem Acetonitril (1 Mol.) tropfenweise zugefügt. Nach einiger Zeit schied sich eine grünlich-graue, sirupartige Substanz in der unteren Schicht ab. Nach tropfenweisem Zusatz des gesamten Acetonitrils wurde das Gemisch noch 30 Min. auf 60--70° erwärmt, wobei keine Veränderung zu bemerken war. Nach Abkühlung mit Wasser wurde das Produkt dann durch Zugabe von Eiswasser zerlegt. Als hiernach in der üblichen Weise aufgearbeitet wurde, ließ sich aus dem Gemisch nur das unveränderte Indol beinahe quantitativ zurückgewinnen, während kein anderes Produkt aufzufinden war.

β -Indolyl-acetonitril (C_8H_6N). CH_2 .CN.

Zu dem aus 2.4 g Magnesium, 10 ccm Anisol und 16 g Äthyljodid dargestellten Grignard-Reagens wurden unter Eiskühlung 7.8 g in 10 ccm Anisol gelösten Indols zugesetzt. Nach kurzem Aufbewahren bei gewöhnlicher Temperatur wurde diese Lösung von Indolyl-magnesiumjodid wieder mit Eis abgekühlt und allmählich mit 5.5 g im doppelten Volumen Anisol gelösten Chlor-acetonitrils⁹⁾ versetzt. Dabei bildete sich wie bei dem Acetonitril eine graue, sirupartige, in Anisol unlösliche Substanz¹⁰⁾. Unter starkem Rühren wurde das Produkt noch kurze Zeit bei gewöhnlicher Temperatur gehalten und dann in ein Wasserbad von 60--70° eingetaucht, wobei sich nach einigen Minuten die graue Substanz in eine rötlich-braune, noch klebrige Masse zu verändern begann — ein Prozeß, der nach ca. 20 Min. beendet zu sein schien. Dann wurde das Reaktionsgemisch wieder mit Eis gut abgekühlt, danach zuerst durch Zufügen von 100 ccm bei 0° mit Wasser gesättigten Äthers, darauffolgend mit 100 ccm Eiswasser zerlegt und schließlich mit der berechneten Menge von 2-n. Essigsäure versetzt. Die ätherische Schicht nahm eine dunkelrote Farbe an, wobei sich ein in Äther und Wasser unlösliches schwarzes Harz ausschied. Die mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschene ätherische Lösung wurde sofort mit Wasserdampf destilliert, wobei zuerst Äther, dann wenig Chlor-acetonitril, Anisol und ca. 0.2 g Indol übergingen. Der dunkelbraune Rückstand löste sich in Benzol

⁹⁾ Für die Darstellung dieser Substanz wurde Chlor-acetamid aus Chlor-essigester und konz. Ammoniak dargestellt (R. Scholl, B. 29, 2417 [1896]) und dann mit Phosphorperoxyd behandelt (W. Steinkopf, B. 41, 2541 [1908]).

¹⁰⁾ Wenn man das Produkt in diesem Stadium sofort mit Eiswasser zerlegt, erhält man den größten Teil des Indols zusammen mit wenig Harz zurück.

bis auf ca. 2 g eines schwarzen Harzes auf. Die stark gefärbte benzolische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Benzols unter ca. 3.5 mm Druck abdestilliert. Nach einem ca. 0.3 g wiegenden indol-haltigen Vorlauf gingen zwischen 185° und 190° 5.3 g eines schwach gelbbraun gefärbten Öles über. Ausbeute ca. 50% d. Th. Nochmals unter 0.2 mm Druck destilliert, siedet das Öl bei 160°. Es ist leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, außer in Ligroin und krystallisiert in einer Kältemischung aus Eis und Kochsalz nicht. Durch die Analyse erwies es sich als das gesuchte β -Indolyl-acetonitril.

0.1358 g Sbst.: 0.3814 g CO₂, 0.0663 g H₂O. — 4.33 mg Sbst.: 0.632 ccm N (11°, 762 mm).

C₁₀H₈N₂. Ber. C 76.88, H 5.17, N 17.95. Gef. C 76.62, H 5.46, N 17.59.

Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 127° bis 128°.

0.0708 g Sbst.: 11.87 ccm N (26°, 758 mm). — C₁₆H₁₁O₇N₅. Ber. N 18.19. Gef. N 18.46.

Wir versuchten auch, Äther statt des Anisols als Lösungsmittel zu verwenden, wobei das Reaktionsgemisch nach dem Zufügen des Indols 1 Stde. und nach dem Zusatz von Chlor-acetonitril noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade bis zum Sieden erhitzt wurde. In allen anderen Beziehungen wurde in ganz derselben Weise wie oben verfahren. Die Ausbeute an β -Indolyl-acetonitril betrug ca. 47%. Bei so kleinem Unterschied in der Ausbeute ist es daher bequemer, für die Darstellung Äther statt des Anisols als Lösungsmittel zu benutzen.

Durch 6-stdg. Kochen mit 15 Tln. ca. 20-proz. Kalilauge ließ sich das β -Indolyl-acetonitril ganz glatt zur β -Indolyl-essigsäure verseifen. Die Ausbeute betrug 84%. Durch Kochen der wäßrigen Lösung mit Tierkohle gereinigt, schied sich die freie Säure in Form blättriger Krystalle aus, die sich bei 164.5–165° zersetzten. Das Pikrat zersetzte sich bei 178°. Die Säure wurde analysiert.

0.1251 g Sbst.: 9.34 ccm N (27°, 759 mm). — C₁₀H₉O₂N. Ber. N 8.00. Gef. N 8.19.

β -(β' -Indolyl)-propionitril (C₈H₈N).CH₂.CH₂.CN.

Dem aus 5.1 g Magnesium und 33 g Äthyljodid in ätherischer Lösung (23 ccm Äther) dargestellten Äthyl-magnesiumjodid wurde unter Eiskühlung ebenfalls in (20 ccm) Äther gelöstes Indol (18 g, entspr. $\frac{2}{3}$ Mol.) zugesetzt und dann 2 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. In die wieder mit Eis gekühlte Lösung wurden 13.8 g im doppelten Volumen Äther gelöstes β -Chlorpropionitril¹¹⁾ — die dem Indol äquivalente Menge — eingetropft. Als alles zugefügt war, wurde die Mischung weiter durchgerührt und allmählich auf dem Wasserbade bis zum Sieden erwärmt. Bei ca. 4-stdg. Kochen veränderte sich die graue untere Schicht zu einem rötlich-braunen Sirup. Die Reaktion des β -Chlorpropionitrils mit dem Indolyl-magnesiumjodid verlief also scheinbar ganz ähnlich wie bei dem niederen Homologen, nur ging sie etwas langsamer vonstatten. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch, genau wie es oben beim Chlor-acetonitril beschrieben ist, weiter verarbeitet. Aus dem Destillat wurden durch Wasserdampf-

¹¹⁾ Für die Darstellung dieser Verbindung wurde Glykol-chlorhydrin in Cyanäthanol übergeführt (Moreure, Bl. [4] 27, 902 [1920]), und die letztere Substanz dann mit Phosphorpentachlorid behandelt (W. D. Langley und R. Adams, Am. Soc. 44, 2325 [1922]).

Destillation 3.6 g Indol zurückerhalten. Der orange gefärbte, zähe Rückstand wurde mit Benzol ausgezogen. Beim Einengen der benzolischen Lösung schieden sich aus der abgekühlten konzentrierten Lösung blättrige Krystalle in reichlicher Menge ab, die ca. 14 g wogen. Aus der Mutterlauge erhielt man noch 2.8 g unreinere Substanz. Aus wenig Benzol umkrystallisiert, schmilzt dieser Körper bei 67—68°; er siedet bei 1 mm Druck gegen 200°, ist leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, leicht löslich in warmem Benzol und wenig in kaltem, sehr wenig löslich in heißem Ligroin und Wasser. Die Analyse stimmt gut mit der Zusammensetzung des β -(β' -Indolyl)-propionitrils überein.

0.1051 g Sbst.: 0.2978 g CO₂, 0.0581 g H₂O. — 4.24 mg Sbst.: 0.598 ccm N (12°, 749 mm).

C₁₁H₁₀N₂. Ber. C 77.60, H 5.93, N 16.47. Gef. C 77.30, H 6.18, N 16.63.

Das Pikrat bildet rote Nadeln vom Schmp. 123.5—124.5°.

In gleicher Weise wie das β -Indolyl-acetonitril mit Kalilauge behandelt, ließ sich das β -(β' -Indolyl)-propionitril glatt zur β -(β' -Indolyl)-propionsäure verseifen. Diese Säure schmilzt bei 133—134°, ihr Pikrat bei 141° bis 143°.

Analyse der Säure. 0.1011 g Sbst.: 0.2576 g CO₂, 0.0546 g H₂O. — 8.30 mg Sbst.: 0.506 ccm N (12.5°, 762 mm).

C₁₁H₁₁O₂N. Ber. C 69.81, H 5.86, N 7.41. Gef. C 69.51, H 6.04, N 7.31.

β -(β' -Indolyl)-äthylamin, (C₈H₈N).CH₂.CH₂.NH₂.

6 g β -Indolyl-acetonitril wurden in 110 ccm absol. Alkohol gelöst; in die auf dem Wasserbade im Sieden erhaltene Lösung wurden dann innerhalb von 15 Min. 7.1 g Natrium in kleinen Stücken eingetragen. Nachdem sich alles Natrium im Alkohol gelöst hatte, wurde die Lösung mit 100 ccm Wasser versetzt und im Vakuum destilliert. Als der größte Teil des Alkohols abdestilliert war, schüttelten wir die rückständige Lösung mit einer großen Menge Äther wiederholt aus. Beim Ansäuern der zurückgebliebenen wäßrigen Lösung bemerkte man starken Geruch nach Cyanwasserstoff; durch Ausäthern ließ sich ein wenig β -Indolyl-essigsäure (ca. 0.1 g) isolieren. Die rohes Indolyl-äthylamin und andere neutrale Substanzen enthaltende ätherische Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt und die Salzsäure-Lösung nach Zusatz überschüssigen Alkalis nochmals mit Äther ausgezogen. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels aus der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung schieden sich 4 g etwas brauner Nadeln aus. Umkrystallisiert aus heißem Ligroin, schmolzen diese bei 114.5—115.5°. Aus der mit Salzsäure extrahierten ätherischen Lösung konnte man ca. 0.5 g unverändertes Nitril und ca. 1.2 g Skatol isolieren.

0.0958 g Sbst.: 0.2632 g CO₂, 0.0654 g H₂O. — 5.00 mg Sbst.: 0.730 ccm N (12°, 767 mm).

C₁₀H₁₂N₂. Ber. C 74.95, H 7.56, N 17.49. Gef. C 74.95, H 7.64, N 17.65.

Hydrochlorid: Beim Neutralisieren der in Alkohol gelösten Base mit ebenfalls in Alkohol gelöstem Chlorwasserstoff schied sich das Salz krystallinisch ab; Zusatz von Äther machte die Fällung noch vollständiger. Es bildet schöne, farblose Nadeln, zersetzt sich bei 248—249° und ist ziemlich leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in kaltem.

Pikrat: Die in Benzol gelöste Base wurde mit in Äther gelöster Pikrinsäure versetzt, wobei schöne Prismen vom Zers.-Pkt. 242—243° ausfielen.

Acetat: Die konz. alkoholische Lösung der Base wurde mit Eisessig neutralisiert, wobei sich das Acetat in feinen Nadeln ausschied. Die Fällung wurde durch Zusatz von Äther vervollständigt. Dieses Salz ist in verschiedenen Lösungsmitteln weit leichter

löslich als das salzsaure Salz. Beim Trocknen im Vakuum bei 56° verlor es $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser und schmolz dann bei 135—136°.

β -Indolyl-acetamid (C_8H_6N). CH_2 .CO.NH $_2$.

8.5 g Nitril wurden in 75 ccm 95-proz. Essigsäure gelöst, bis zum Sieden erhitzt und dann unter Rühren allmählich 20 g Zinkpulver zugesetzt. Nach 14-stdg. Kochen wurde das Gemisch abgekühlt, mit Äther versetzt und von dem Zinkacetat abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde erst der Äther unter gewöhnlichem Druck und dann die Essigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Beim Schütteln des zurückgebliebenen Öles mit Äther und wenig verd. Salzsäure schieden sich schöne, farblose Nadeln aus, die ca. 2.1 g wogen; beim Neutralisieren der Säure-Lösung wurden noch 0.4 g derselben Substanz erhalten. Dieser Körper läßt sich aus heißem Wasser umkrystallisieren, wobei er sich in Nadeln vom Schmp. 150—151° verwandelt. Bei der Analyse erwies er sich als β -Indolyl-acetamid; dementsprechend ließ er sich durch Kochen mit Alkali zu β -Indolyl-essigsäure verseifen. Aus der ätherischen Lösung wurden 5.3 g unverändertes Nitril und 0.6 g β -Indolyl-essigsäure erhalten.

Analyse des β -Indolyl-acetamids. 0.1239 g Sbst.: 0.3128 g CO $_2$, 0.0678 g H $_2$ O. — 0.1094 g Sbst.: 14.94 ccm N (12°, 757 mm).

$C_{10}H_{10}ON_2$. Ber. C 69.03, H 5.79, N 16.10. Gef. C 68.88, H 6.12, N 16.29.

γ -(β' -Indolyl)-propylamin (C_8H_6N). CH_2 . CH_2 . CH_2 .NH $_2$.

5 g β -(β' -Indolyl)-propionitril wurden in 70 ccm absol. Alkohol gelöst und der auf dem Wasserbade bis zum Sieden erhitzten Lösung 4 g Natrium innerhalb 10 Min. zugesetzt. In ganz derselben Weise wie oben bei der Reduktion des β -Indolyl-acetonitrils beschrieben arbeitend, konnten wir aus dem Reaktionsgemisch 4.1 g rohes γ -(β' -Indolyl)-propylamin neben 0.8 g unverändertem Nitril und eine Spur von β -(β' -Indolyl)-propionsäure isolieren. In diesem Fall bemerkten wir keine Bildung von Cyanwasserstoff und Äthyl-indol. Das rohe Amin wurde in alkoholischer Lösung mit einer alkoholischen Lösung von Chlorwasserstoff neutralisiert und die Ausscheidung des gebildeten Salzes durch Zufügen von Äther unterstützt. Nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol schmolz das Salz bei 169—170°. Das freie Amin krystallisierte beim Verreiben mit Petroläther, schmolz gegen 60—64° und erwies sich an der Luft als hygroskopisch; es ist wenig löslich in warmem Wasser und schwer löslich in kaltem. Das Hydrochlorid dieser Base wurde analysiert.

4.95 mg Sbst.: 0.555 ccm N (13°, 763 mm). — 0.1306 g Sbst.: 0.0876 g AgCl.

$C_{11}H_{15}N_2Cl$. Ber. N 13.30, Cl 16.84. Gef. N 13.43, Cl 16.60.

Pikrat: Das Pikrat der Base krystallisiert aus Wasser in roten Nadeln, die beim Erhitzen gegen 82° etwas einschrumpfen und ihre Farbe in Gelb verändern, gegen 103° zu schäumen anfangen und bei 146—149° vollständig zu einer roten Flüssigkeit zerfließen. Beim Trocknen im Vakuum, zunächst bei der Temperatur des siedenden Acetons und dann bei der des siedenden Benzols, verlor das Salz 3 Mol. Krystallwasser und verwandelte sich in gelbe Krystalle vom Schmp. 155—156°.

0.5258 g Sbst.: 0.0620 g Gewichtsverlust beim Trocknen. — 0.1059 g Sbst.: 0.1740 g CO $_2$, 0.0449 g H $_2$ O.

$C_{17}H_{17}O_7N_5 + 3H_2O$. Ber. C 44.62, H 5.06, Kryst.-Wasser 11.82.

Gef. „ 44.83, „ 4.74, „ „ 11.79.

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