

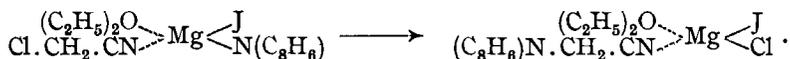
311. N. Putochin: Über einige Verbindungen der Pyrrol- und Indol-Reihe und über Isomerisationen in diesen Reihen.

[Aus d. Laborat. für Organ. Chemie d. Landwirtschaftl. Akademie zu Moskau.]
(Eingegangen am 7. Juni 1926.)

Bei seinen Arbeiten über die Gewinnung von Indol-Derivaten nach der Grignardschen Reaktion (mit Säure-estern und halogenierten Nitrilen) hat Riko Majima¹⁾ oft den Einfluß des Lösungsmittels auf den Verlauf der Reaktion, d. h. auf die Bildung von *N*- bzw. *C*-substituierten Indol-Derivaten, beobachtet. Nach ziemlich langer Beschäftigung mit Indol- und Pyrrol-Abkömmlingen bin ich jedoch zu einem etwas anderen Ergebnis gekommen: Es ist nicht das Lösungsmittel, welches in erster Linie auf die Richtung der Reaktion einwirkt, sondern es sind dies die Temperatur und der Charakter der in Reaktion tretenden Stoffe. Je beweglicher die Radikale der mit MgJ-Indol (oder -Pyrrol) reagierenden Stoffe sind, um so leichter wandert die zunächst am Stickstoff stehende Gruppe in die α - oder β -Stellung des Heteroringes.

So reagieren z. B. Acetylchlorid²⁾ und chlorierte Nitrile viel energischer als Essigsäure-äthylester und Acetonitril (in diesem Falle macht sich die große Beweglichkeit des Chlors bemerkbar). Erhöhung der Temperatur des Lösungsmittels vergrößert die Beweglichkeit der Radikale und beschleunigt die Reaktion. Meine Versuche über die Gewinnung von Indol- β -aldehyd durch Einwirkung von Ameisensäure-äthylester auf MgJ-Indol lassen diese Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes von der Temperatur besonders gut erkennen: Bei starkem Abkühlen des Gemisches bildet sich fast quantitativ *N*-Formyl-indol, beim Erwärmen dagegen Indol- β -aldehyd. Dieselbe Erscheinung beobachtete ich bei der Wechselwirkung zwischen MgJ-Indol und Essigsäure-äthylester.

R. Majima und T. Hoshino³⁾ haben in ihren Arbeiten zur Erklärung der Reaktion mit MgJ-Indol das Schema der Molekularverbindungen herangezogen, z. B. nach dem Typus:



Ich möchte jedoch nunmehr ein etwas anderes Schema in Vorschlag bringen, welches, wie mir scheint, die Grignardsche Reaktion bei ihrer Übertragung auf den Indol- und Pyrrol-Ring besser erläutert. Ich gründe mein Schema auf Thesen, welche N. Demjanow⁴⁾ schon vor geraumer Zeit für die Erklärung von Isomerisationen bzw. für das Entstehen gewisser instabiler cyclischer Zwischenprodukte aufgestellt hat. Außerdem schreibe ich jedoch in meinem Schema der Aktivität der einzelnen Radikale eine größere Bedeutung zu. Ich möchte dies an dem auf S. 1988 durch Formeln illustrierten Beispiel erläutern.

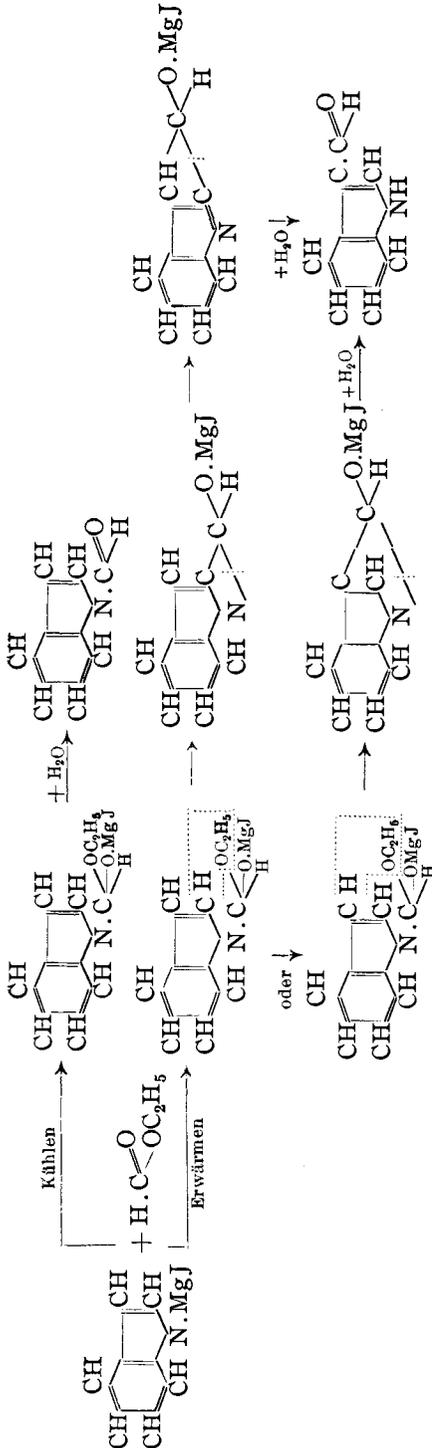
Dieses Schema erklärt, warum die Nitrile mit MgJ-Indol überhaupt nicht reagieren, während die chlorierten Nitrile leicht reagieren, wie dies durch die Untersuchungen von Majima festgestellt ist. Zieht man die ver-

¹⁾ B. **55**, 3855, 3859 [1922], **58**, 2043 [1925].

²⁾ G. **41**, 1237 [1911]; B. **57**, 1449 [1924].

³⁾ B. **58**, 2042 [1925].

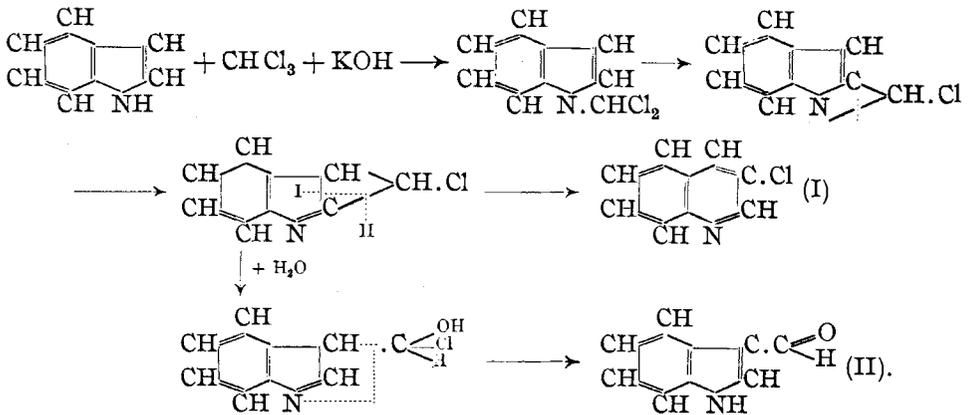
⁴⁾ Ж. **35**, 26—42 [1903]; C. **1903**, I 828.



schiedene Reaktionsfähigkeit des Chlors in den einzelnen Nitrilen in Betracht, so kann man auch verstehen, warum sie mit ungleicher Leichtigkeit reagieren. Dieselben Erscheinungen sehen wir bei den Säure-estern: Je stärker die Säure und je aktiver die Gruppe $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ist, desto leichter geht die Reaktion mit MgJ -Indol vor sich.

In nebenstehendem Schema lasse ich die Reaktion in zwei Richtungen verlaufen: Entweder direkt in β -Stellung oder nach Bildung eines Zwischenprodukts in α -Stellung (die ist der Normalfall). Ich machte nun die Beobachtung, daß, wenn die α -Stellung im Indol-Ring durch eine Methylgruppe substituiert ist, die Bildung von β -Indol-Derivaten, z. B. von α -Methyl-indol- β -aldehyd, äußerst erschwert wird. Daß die unmittelbaren Übergänge von der N - zur β -Stellung sehr behindert sind, bezeugen die Versuche von Oddo⁵⁾ zur Darstellung von β -Methyl- und β -Äthyl-indol. Nach obigem Schema läßt sich auch die Bildung von Indol- β -aldehyd aus Indol, Na-Äthylat und Ameisensäure-äthylester (A. Angeli und G. Marchetti⁶⁾), ferner die Reaktion zwischen Indol und Essigsäure-anhydrid (C. Zatti⁷⁾) bei höheren Temperaturen gut erklären. Die Untersuchung des Reaktions-Verlaufs bei der Gewinnung von Indol- β -aldehyd aus Indol durch Einwirkung von Chloroform (+ Alkali) lehrte, daß gleichzeitig mit dem Aldehyd sich β -Chlor-chinolin bildet (A. Ellinger⁸⁾). Unter analogen Bedingungen gibt Pyrrol ein Chlorpyridin (Ciamician, Dennstedt und Zimmermann⁹⁾). Das von mir vorgeschlagene Schema erklärt diese Isomerisation leicht und weist gleichzeitig auf die Notwendigkeit der Aldehyd-Bildung hin:

5) G. 41, I 229—237 [1911].
 6) C. 1908, I 739.
 7) B. 22, 662 [1889].
 8) B. 39, 2522 [1906].
 9) B. 14, 1153 [1881], 15, 1172 [1882], 18, 3316 [1885].



Ganz Analoges gilt für das Pyrrol.

Mein Schema setzt eine überwiegende Bildung des Chinolin-Ringes bei der Einwirkung von Chloroform auf Skatol und das fast völlige Fehlen von Chinolin unter den Einwirkungsprodukten des Chloroforms auf α -Methylindol voraus, steht also mit den experimentellen Befunden von Plancher und Ponti¹⁰⁾, sowie mit meinen eigenen Versuchen in vollem Einklang; man wird deshalb behaupten dürfen, daß sich die meisten der in der Literatur bekannten Umlagerungen dieser Art nach meinem Schema hätten vorausbestimmen lassen.

Als ich nunmehr die Grignardsche Reaktion und die Isomerisations-Erscheinungen vom Standpunkte des in Vorschlag gebrachten Schemas studierte, gelang es mir, eine Reihe von interessanten Derivaten des Pyrrol- und Indol-Ringes zu erhalten, und auch auf einige Umwandlungen von theoretischem Interesse hinzuweisen. Die von mir im Verlauf der Versuche erhaltenen *N*-Formyl- und *N*-Acetyl-indole wurden dann in zugeschmolzenen Glasröhren auf $300-350^\circ$ erwärmt; das *N*-Formyl-indol zerfiel hierbei glatt in Indol und Kohlenoxyd, während sich das *N*-Acetyl-indol als haltbarer erwies und Kohlenoxyd nur in kleinen Quantitäten entwickelte. Ein Teil des Acetyl-indols blieb unverändert, ein Teil verharzte, und gleichzeitig bildete sich in geringer Menge ein basischer Stoff, welcher seinen Eigenschaften nach mit dem Chinolin identisch ist. Auf diese Weise gelang es mir, einen neuen Fall von Isomerisation des Indol-Ringes zum Chinolin-Ring zu konstatieren. Dieser Fall nähert sich den Erscheinungen, welche bereits von Pictet¹¹⁾ und Magnanini¹²⁾ beschrieben worden sind.

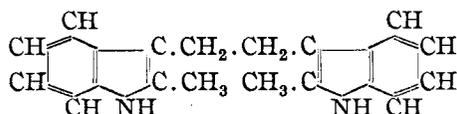
Im Zusammenhang mit den von mir erwähnten Isomerisationen interessierten mich einige andere Pyrrol- und Indol-Derivate, und zwar ihre Amine. Soweit mir bekannt ist, sind Amine der Pyrrol-Reihe in der Literatur noch nicht erwähnt, Amine der Indol-Reihe dagegen bereits gründlicher erforscht. Bekannt sind das α -Amino-indol (Pschorr und Hoppe¹³⁾), das β -Amino-indol (Madelung¹⁴⁾) und das [β -Indolyl-äthyl]-amin (Ewins und Laidlaw, Berthelot, Majima¹⁵⁾). In letzterer Zeit beschäftigte sich besonders

¹⁰⁾ C. 1907, I 1135. ¹¹⁾ B. 38, 1946 [1905]. ¹²⁾ B. 20, 2608 [1887].

¹³⁾ B. 43, 2543 [1910]. ¹⁴⁾ A. 405, 89, 92 [1914].

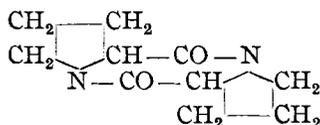
¹⁵⁾ Soc. 99, 270 [1911] (C. 1913, II 889); C. r. 154, 1827 [1912] (C. 1912, II 857).

Majima viel mit Indol-Aminen; er gab eine neue Darstellungsmethode für diese Basen an und erhielt auch ein neues Amin dieser Art, das γ -[β' -Indolyl-*n*-propyl]-amin. Es gelang mir, die Amine durch Reduktion der entsprechenden Aldehyd-oxime mit Natrium in absol. Alkohol zu gewinnen. Während die Oxime des Pyrrol- α - und des Indol- β -aldehyds mit guter Ausbeute (60–70%) bis zum primären Amin reduziert werden konnten, verhielt sich das Oxim des α -Methyl-indol- β -aldehyds äußerst eigenartig: Primäres Amin wurde hierbei nur wenig erhalten; Hauptprodukt der Reaktion war, neben Harz, ein krystallinischer Stoff, welcher keinen Sauerstoff enthielt und der Analyse nach der empirischen Formel $C_{20}H_{20}N_2$ entspricht. Dieser bei 228° schmelzende Stoff läßt sich in den gewöhnlichen Mitteln (außer in Aceton) nicht lösen, und deshalb gelang es auch nicht, das Molekulargewicht zu bestimmen; doch halte ich es für sehr wahrscheinlich, daß in ihm das α, β -Bis-[α' -methyl- β' -indolyl]-äthan der Formel:



vorliegt. Bei dieser Reduktion wird wahrscheinlich aus dem Oxim das Hydroxylamin abgespalten und dann zu Ammoniak reduziert. Wie meine Beobachtungen zeigten, muß man sogar ziemlich allgemein damit rechnen, daß die Oxime bei ihrer Reduktion mit Natrium im absol. Alkohol gewisse individuelle Verschiedenheiten äußern. Zu demselben Schluß ist im übrigen auch Gulewitsch¹⁶⁾ beim Studium der katalytischen Reduktion von Oximen in Gegenwart von Palladium gekommen.

Zum Schluß möchte ich noch auf einige Erscheinungen hinweisen, welche ich gleichzeitig beim Studium der Pyrrol- und Indol-Derivate beobachtete. Als ich mit Prolin-äthylester arbeitete, bemerkte ich folgende interessante Erscheinung: Bei längerem Stehen (2–3 Monate) begannen sich aus dem Ester gut ausgebildete Krystalle in Form von feinen Nadeln abzuschneiden, die bei 183 – 184° schmolzen. Die nähere Untersuchung dieser Verbindung führte zur Formel eines Prolin-anhydrids, das die dem Diketo-piperazin¹⁷⁾ analoge Konstitution:



haben dürfte. Die Ausbeute war fast quantitativ. Später erfuhr ich dann, daß E. Abderhalden¹⁸⁾ bereits dieselbe Erscheinung beobachtet hat. Aus dem Prolin-äthylester erhielt ich ferner das Amid des Prolins durch Einwirkung von Ammoniak. Außerdem habe ich die Methode von W. Tschelinzew¹⁹⁾ zur Darstellung des Pyrrol- α -aldehyds etwas abgeändert, wodurch ich eine Vereinfachung und Beschleunigung der ganzen Operation erreichte.

¹⁶⁾ B. 57, 1645 [1924].

¹⁷⁾ Mitgeteilt auf dem IV. Mendelejeffschen Kongreß für reine und angewandte Chemie, Moskau, September 1925; vergl. Mitteilungen über die wissenschaftl. und techn. Arbeiten der Republik 20, 144 [1925].

¹⁸⁾ C. 1926, I 2697. ¹⁹⁾ B. 47, 2652 [1914]; ZK. 46, 1405 [1914].

Beschreibung der Versuche.

I. Einwirkung von Ameisensäure-äthylester auf Indolylmagnesiumjodid.

a) Bildung von *N*-Formyl-indol: 1.2 g Magnesium-Späne werden in 10 ccm absolut trockenem Benzol mit ganz wenig Jod aktiviert; dann fügt man 1 ccm absol. Äther hinzu und tropft unter Umrühren 8.5 g C_2H_5J ein. Die Reaktion beginnt nicht sogleich, tritt aber nach Erwärmen auf dem Wasserbade bis 70° ein und ist dann nach 2—3 Stdn. beendet. Hiernach wird der Kolben mit Schnee gekühlt und unter starkem Schütteln eine Lösung von 3 g Indol in 8 ccm Benzol hinzugefügt. Hierbei entwickeln sich bis zu 600 ccm Äth. n. Unter dauerndem Kühlen (Schnee und Kochsalz) tropft man nunmehr 10 ccm Ameisensäure-äthylester (5 Mol. auf 1 Mol. Indol) ein, wobei der Inhalt des Kolbens zunächst eine intensiv orange Farbe annimmt, welche aber allmählich in gelbgrün übergeht. Ist der gesamte Ester zutropft, so wird der Inhalt des Kolbens mit kaltem Wasser (30 ccm) zersetzt und mit verd. Essigsäure angesäuert. Hierbei bildet sich kein Niederschlag (von Indol- β -aldehyd). Die Flüssigkeit wird wiederholt mit Äther und die Äther-Lösung dann mit einer verd. Soda-Lösung durchgeschüttelt, um die gelöste Essigsäure zu entfernen. Dann wird der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf behandelt. Das *N*-Formyl-indol destilliert hierbei in Form einer öligen Flüssigkeit über. Nach dem Abdestillieren des Formyl-Derivats wird der noch heiße Inhalt des Kolbens filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich keine bemerkenswerte Menge von Indol- β -aldehyd aus. Das erhaltene *N*-Formyl-indol ist mit Indol verunreinigt. Man löst es in Äther und trocknet die Äther-Lösung mit $CaCl_2$; nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand in einer geringen Menge Benzol gelöst und das unveränderte Indol mit Pikrinsäure ausgefällt. Das Filtrat vom Indol-Pikrat wird mit einer Bicarbonat-Lösung durchgeschüttelt, um die Pikrinsäure zu entfernen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Chlorcalcium wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert; hierbei geht das *N*-Formyl-indol bei $125-126^{\circ}$ (8 mm) bzw. bei $136-137^{\circ}$ (15 mm) über. Ausbeute bis 2.5 g.

Das *N*-Formyl-indol ist eine farblose, dicke Flüssigkeit. In Anbetracht dessen, daß es schon beim Destillieren mit Wasserdampf teilweise verseift wird, ist es ratsam, die Äther-Lösung von der Grignardschen Reaktion (siehe oben) nicht erst dem Einfluß von Wasserdampf zu unterwerfen, sondern sie mit Chlorcalcium zu trocknen und dann den Äther und den Benzol-Überschuß auf dem Wasserbade abzudestillieren, den Rückstand in Benzol zu lösen und das Indol wie oben mit Pikrinsäure zu entfernen. Die Ausbeute an *N*-Formyl-indol erreicht im gegebenen Falle (nach dem Abdestillieren unter vermindertem Druck) 3.0—3.5 g, d. h. fast 90% d. Th.

Das *N*-Formyl-indol wurde durch seine leichte Zerlegbarkeit in Indol und Ameisensäure beim Kochen mit Alkalien nachgewiesen. Das aus der alkalischen Flüssigkeit mit Wasserdampf abdestillierte Indol zeigte den Schmp. 52° . Nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure ließ sich dann die Ameisensäure abdestillieren und qualitativ durch ihre Reaktionen mit $HgCl_2$ und HgO identifizieren.

Derselbe Versuch wurde unter den gleichen Bedingungen in Anisol- und Äther-Lösung wiederholt. Bei gutem Abkühlen bildet sich auch hier ausschließlich *N*-Formyl-indol.

0.1988 g Sbst.: 0.5457 g CO₂, 0.0917 g H₂O. — 0.1545 g Sbst.: 13.6 ccm N (18°, 747 mm).

C₆H₇ON. Ber. C 74.48, H 4.83, N 9.66. Gef. C 74.86, H 5.13, N 9.94.

Die etwas zu großen Zahlen der Analyse lassen sich durch Beimischung kleiner Mengen Indol erklären, das nicht völlig zu entfernen war.

Brechungsexponent: $n_D^{18.5} = 1.6200$; spez. Gew. 1.1750.

b) Bildung von Indol- β -aldehyd: Um die Reaktion bis zur Bildung dieses Aldehyds zu bringen, muß man die Bedingungen des vorigen Versuches in der Beziehung ändern, daß man Ameisensäure-äthylester zu MgJ-Indol (in Benzol-Lösung) ohne besondere Kühlung hinzufügt. Erwärmen im Verlauf von 20 Min. auf einem Wasserbade von 70–75° ist von Nutzen. Die Abscheidung des Aldehyds geschah nach R. Majima und M. Kotake²⁰⁾ (Überdestillieren des unveränderten Indols mit Wasserdampf, Abfiltrieren der zurückbleibenden heißen Flüssigkeit, Krystallisation des Aldehyds beim Abkühlen). Ausbeute an Aldehyd 1–1.2 g (aus 3 g Indol). Schmp. 194°. Unter diesen Bedingungen bildet sich 1 g *N*-Formyl-indol. Derselbe Versuch wurde in Anisol- und in Äther-Lösung wiederholt. Das Resultat blieb dasselbe. Ohne Kühlung bildete sich auch hier der Indol- β -aldehyd mit guter Ausbeute. Erhitzen auf 80–90° nach dem Zugießen des Ameisensäure-esters hebt die Ausbeute an Aldehyd in bemerkenswerter Weise.

II. Einwirkung von Ameisensäure-äthylester auf α -Methyl-indolyl-magnesiumjodid.

a) Bildung von *N*-Formyl- α -methyl-indol: Die Reaktion wurde unter analogen Bedingungen wie beim *N*-Formyl-indol durchgeführt. Zu der aus 1.2 g Mg und 8.5 g C₂H₅J in 10 ccm Benzol gewonnenen Lösung wurde unter Kühlen eine Lösung von 3 g α -Methyl-indol in 8 ccm Benzol hinzugefügt, wobei sich Äthan in der theoretischen Menge entwickelte; dann wurden 10 ccm Ameisensäure-äthylester unter starkem Kühlen mit Schnee und Kochsalz eingetropfelt. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasser und verd. Essigsäure behandelt, das *N*-Formyl- α -methyl-indol mit Äther extrahiert, die Äther-Lösung mit Chlorcalcium getrocknet und der Äther abdestilliert. Das Formyl-Derivat wurde keiner Destillation mit Wasserdampf unterworfen, da sich hierbei eine äußerst leichte Verseifung desselben bemerkbar machte. Nach Entfernen des Überschusses an unverändertem α -Methyl-indol in Form seines Pikrats (in einer Lösung von absolut trockenem Benzol) wurde das *N*-Formyl- α -methyl-indol unter vermindertem Druck abdestilliert: Dicke, unbewegliche Flüssigkeit, Sdp.₁₅ ungefähr 155°; die Zersetzung mit Ätzkali verlief analog wie beim *N*-Formyl-indol. Die Verwendung von Anisol und Äther als Lösungsmittel führte zu denselben Resultaten. α -Methyl-indol- β -aldehyd wurde nicht erhalten. Infolge seiner leichten Verseifbarkeit konnte kein von α -Methyl-indol freies Formyl-Derivat gewonnen werden.

Brechungsexponent: $n_D^{16} = 1.6170$; spez. Gew. $d_4^{16} = 1.1353$.

²⁰⁾ B. 55, 3859 [1922].

b) Bildung von α -Methyl-indol- β -aldehyd: Die Versuchsbedingungen blieben dieselben wie beim Indol- β -aldehyd. Die Reaktion wurde unter Erhitzen auf einem Wasserbade bei $70-75^{\circ}$ durchgeführt. Die Ausbeute an Aldehyd — Nadeln vom Schmp. 198° — war jedoch nicht groß. Wegen Mangels an Material mußten wir uns mit folgenden zwei Beweisen zur Identifizierung des Methyl-indol-aldehyds begnügen: Ein kleiner Teil wurde in wenig Alkohol heiß gelöst und nach Zusatz von alkohol. Pikrinsäure-Lösung erhitzt. Beim Kühlen schieden sich gelbe, rosettenförmig gruppierte Prismen vom Schmp. 181° aus. Dieselbe Temperatur ist von Plancher und Ponti²¹⁾, sowie von A. Ellinger und Z. Matsuo²²⁾ als Verflüssigungspunkt des Pikrats notiert worden. Ein anderer kleiner Teil des Aldehyds wurde mit alkalischer Nitrophenyl-hydrazin-Lösung unter Zugabe einiger Tropfen Eisessig erhitzt. Es bildeten sich rhombische Platten oder Prismen vom Schmp. 272° , welche im Aussehen an KMnO_4 erinnerten. Plancher und Ponti geben für das Nitrophenylhydrazon des α -Methyl-indol- β -aldehyds den Schmp. 273° an.

Die Darstellung des Aldehyds wurde dann in Anisol- und Äther-Lösung wiederholt, das Resultat blieb aber dasselbe.

III. Einwirkung von Ameisensäure-äthylester auf Pyrrol-magnesiumjodid.

Bildung von Pyrrol- α -aldehyd: 30 g $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ wurden in 30 ccm absolut trockenem Benzol unter Zusatz von 2 ccm absol. Äther, 5,6 g Magnesium und einem Stückchen Jod gelöst sobald das Magnesium sich völlig gelöst hatte, wurde dann unter Kühlen eine Lösung von 13 g Pyrrol in 8 ccm Benzol hinzugefügt. Hierbei entwickelte sich ziemlich stürmisch Äthan (bis 4200 ccm). In die so erhaltene Pyrrol-magnesiumjodid-Lösung wurden dann ohne besondere Kühlung, jedoch unter starkem Schütteln, 40 ccm Ameisensäure-äthylester eingetropft. Danach wurde die Reaktionsflüssigkeit auf einem Wasserbade 10–15 Min. erwärmt. Die so erhaltene olivgrüne, dicke Masse wurde unter gutem Kühlen mit Eisstücken und kaltem Wasser vorsichtig zersetzt; dann fügte man verd. Essigsäure hinzu, bis die Reaktion schwach alkalisch wurde, extrahierte mit Äther und schüttelte die Äther-Lösung mit einer verd. Soda-Lösung durch. Nach kurzem Trocknen mit Calciumchlorid (1–2 Stdn.) wurde der Äther bzw. das Benzol im Vakuum verdampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert, wobei unter 20 mm Druck zwischen $50-52^{\circ}$ ca. 6,5 g nicht in Reaktion getretenen Pyrrols übergingen. Bei 114° (15 mm Druck) folgte dann der Pyrrol- α -aldehyd in Form einer ziemlich beweglichen, gelblichen Flüssigkeit, die nach einiger Zeit zu einer krystallinischen Masse erhärtete. Ausbeute bis 3,0–3,5 g, die, falls man das regenerierte Pyrrol berücksichtigt, 33–35% d. Th. entsprechen. Brechungsexponent (Pyrrol-aldehyd in flüssigem Zustand) $n_D^{16} = 1.5939$.

0,2028 g Sbst.: 0,4701 g CO_2 , 0,1002 g H_2O . — 0,1588 g Sbst.: 20,3 ccm N (17° , 755 mm).

$\text{C}_5\text{H}_6\text{NO}$. Ber. C 63,16, H 5,26, N 14,74. Gef. C 63,26, H 5,49, N 14,68.

Bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf eine wäßrige Lösung des Aldehyds fällt das krystallinische Oxim vom Schmp. 163° aus.

²¹⁾ R. A. L. [5] 16, I 131 [1907].

²²⁾ II. 91, 49 [1914].

IV. Einwirkung von Essigsäure-äthylester auf Indolyl-magnesiumjodid.

Bildung von *N*- und β -Acetyl-indol: In eine wie üblich (siehe oben die Darstellung von *N*-Formyl-indol) hergestellte Lösung von Indolyl-magnesiumjodid wurden — im Gegensatz zu Majima — unter Erhitzen auf dem Wasserbade bis auf 85° 10 ccm Essigsäure-äthylester eingetropft und das Erwärmen noch 30 Min. fortgesetzt. Die so erhaltene, gleichmäßig grüne Flüssigkeit wurde mit 30 ccm kaltem Wasser und 10 ccm verd. Essigsäure (1.5 ccm Eisessig und 8.5 ccm Wasser) zersetzt und hiernach wiederholt mit Äther durchgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet. Nach 24 Stdn. wurden der Äther, sowie der Überschuß an Benzol und Essigester abdestilliert. Der Rückstand (an 4 g) wurde in 2 ccm Benzol gelöst und mit Pikrinsäure behandelt, um das unveränderte Indol und das gebildete β -Acetyl-indol als Pikrat abzuscheiden. Nach 48 Stdn. filtrierte ich das ausgeschiedene Pikrat ab. Das Filtrat schüttelte ich mit Bicarbonat-Lösung durch, um die überschüssige Pikrinsäure zu entfernen. Den Rückstand (*N*-Acetyl-indol) zog ich mit Äther aus. Nach dem Trocknen (mit Na_2SO_4) und Verdampfen des Äthers destillierte ich das *N*-Acetyl-indol im Vakuum. Sdp.₁₀ $144-145^{\circ}$. Ausbeute bis 2.8 g. Siedepunkt und leichte Zersetzbarkeit durch Alkali zu Indol und Essigsäure bestätigten die angenommene Struktur dieser Verbindung. Das gewonnene Pikrat (siehe oben) zersetzte ich ebenfalls mit Soda-Lösung. Indol und β -Acetyl-indol extrahierte ich mit Äther. Nachdem der Äther verdunstet war, blieben annähernd 0.5 g eines krystallinischen Stoffes übrig. Bei der Trennung des Indols vom β -Acetyl-indol machte ich von ihrer verschiedenen Löslichkeit in kaltem Benzol Gebrauch: Indol ist löslich, β -Acetyl-indol nicht. Durch Umkrystallisieren aus heißem Benzol gelang es schließlich, eine geringe Menge β -Acetyl-indol vom Schmp. 189° zu erhalten. In den Fällen, in welchen ich den Essigester unter starkem Abkühlen zugegossen und auch später nicht erwärmt hatte, konnte ich kein β -Acetyl-indol abscheiden.

V. Zersetzung von *N*-Formyl- und *N*-Acetyl-indol bei höherer Temperatur.

a) Zersetzung von *N*-Formyl-indol: 2 g *N*-Formyl-indol wurden in einem zugeschmolzenen Glasrohr im Verlauf von 6 Stdn. bis auf 300° erhitzt. Hierbei bildeten sich an 250 ccm Kohlenoxyd. Der Inhalt des Rohres verwandelte sich beim Erkalten in eine bräunliche, krystallinische Masse. Als diese mit Äther behandelt wurde, blieben nur geringe Mengen eines krystallinischen Stoffes (glänzende Schüppchen) übrig, welcher in den gewöhnlichen Lösungsmitteln nicht löslich war und selbst bei 300° noch nicht schmolz. Wegen der äußerst geringen Menge gelang es nicht, diesen Stoff zu analysieren. Aus der Äther-Lösung wurde der Äther abgedampft und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert; dabei ging das Indol über (ca. 1.3 g), während etwas Harz zurückblieb. Das Indol wurde durch seinen Schmelzpunkt (52°) und die Analyse identifiziert.

0.1200 g Sbst.: 0.3608 g CO_2 , 0.0650 g H_2O . — 0.1101 g Sbst.: 11.4 ccm N (16° , 750 mm).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$. Ber. C 82.06, H 5.98, N 11.96. Gef. C 82.00, H 6.02, N 11.85.

b) Zersetzung von *N*-Acetyl-indol; Bildung von Chinolin: 2.6 g *N*-Acetyl-indol wurden 12 Stdn. im Rohr erhitzt, und zwar zunächst 6 Stdn. bis auf annähernd 300° und dann noch 6 Stdn. bis gegen 350°. Beim Öffnen des Rohres entwichen an 40 ccm Kohlenoxyd. Der Rohrinhalt hatte das Aussehen einer dunkelbraunen, leicht angekohlten Masse. Nach der Behandlung mit Äther blieben 0.4 g einer in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslichen, kohligen Masse zurück. Die Äther-Lösung wurde wiederholt mit 2-proz. Salzsäure geschüttelt, bis die Säure auf Zusatz von Soda keine Trübung mehr gab. Dann wurde der Äther abgedampft und der Rückstand im Dampfstrom destilliert, wobei das unveränderte *N*-Acetyl-indol überging. Die salzsaure Lösung wurde mit fester Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert, die Äther-Lösung mit Ätzkali getrocknet. Beim Abdampfen des Äthers hinterblieb nur in geringer Menge (ungefähr 0.15–0.20 g) eine gelbliche basische Flüssigkeit von spezifischem Chinolin-Geruch. Der geringen Menge wegen mußte das Chinolin als Chloroplatinat identifiziert werden. Zum Vergleich wurde auch das Platinat aus reinem Chinolin dargestellt. In beiden Fällen bildeten sich gelbe Nadeln vom Schmp. 218°, und auch die Analyse beider Präparate gab ähnliche Resultate:

Chinolin-Präparat: 0.2500 g Sbst.: 0.0695 g Pt.
 $(C_9H_7N)_2, H_2PtCl_6 + 2H_2O$. Ber. Pt 27.69. Gef. Pt 27.80.
 Chinolin aus *N*-Acetyl-indol: 0.1020 g Sbst.: 0.0284 g Pt.
 $(C_9H_7N)_2, H_2PtCl_6 + 2H_2O$. Ber. Pt 27.69. Gef. Pt 27.84.

VI. Darstellung der Aldehyd-oxime.

a) Oxim des Pyrrol- α -aldehyds²³): 1 g Aldehyd wird unter Erhitzen in 10 ccm Wasser gelöst. Zu der warmen Lösung wird nach und nach unter Umrühren eine wäßrige Hydroxylamin-Lösung hinzugefügt (1.13 g $NH_2.OH$, HCl und 0.9 g K_2CO_3 in 3–4 ccm Wasser). Beim Kühlen fällt dann das Oxim des Pyrrol-aldehyds in Form eines krystallinischen Niederschlages (0.5–0.6 g) aus, während sich beim Verdampfen des Filtrats noch 0.5–0.6 g Oxim abscheiden. Gesamtausbeute mithin 1.0–1.2 g. Schmp. 163–164°.

b) Oxim des Indol- β -aldehyds: 4.7 g Aldehyd werden in 50 ccm Alkohol (96-proz.) gelöst, dann wird eine Lösung von 3.56 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und 2.5 g Na_2CO_3 in 10 ccm Wasser hinzugefügt. Die Flüssigkeit wird 30 Min. auf einem Wasserbade erwärmt; dann fügt man 50 ccm Wasser hinzu und destilliert den Überschuß an Alkohol unter vermindertem Druck aus einem Wasserbade von 50° ab. Aus der hinterbleibenden wäßrigen Lösung scheidet sich das Oxim in dünnen Nadeln ab. Ausbeute 4.83 g (= 93% d. Th.); Schmp. 197–198°.

0.1003 g Sbst.: 14.8 ccm N (14°, 760 mm). — 0.9950 g Sbst.: 15.0 ccm N (16°, 756 mm).

$C_9H_8ON_2$. Ber. N 17.50. Gef. N 17.30, 17.40.

c) Oxim des α -Methyl-indol- β -aldehyds: Der Aldehyd wurde nach A. Ellinger und Z. Matsuoka²⁴) durch Einwirkung von Chloroform auf α -Methyl-indol erhalten und unter analogen Bedingungen wie beim Indol-aldehyd in sein Oxim verwandelt (auf 5.5 g Aldehyd kamen 3.6 g

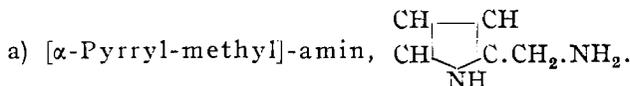
²³) B. 33, 541 [1900]. ²⁴) H. 91, 49 [1914].

NH_2OH , HCl und 2.6 g Na_2CO_3 , in 10 ccm Wasser gelöst, zur Verwendung). Ausbeute bis 98.5% d. Th. Nadelchen; Schmp. 156–157°.

0.1254 g Sbst.: 0.3166 g CO_2 , 0.0670 g H_2O . — 0.1000 g Sbst.: 14.0 ccm N (15°, 740 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$. Ber. C 68.97, H 5.75, N 16.09. Gef. C 68.86, H 5.94, N 15.88.

VII. Reduktion der Oxime zu Aminen.



5 g Oxim des Pyrrol- α -aldehyds werden in 120 ccm absol. Alkohol gelöst und zu dieser Lösung, welche sich in einem kugelförmigen Kolben mit Rückflußkühler befand, ziemlich rasch (in 15–20 Min.) 14 g metallisches Natrium hinzugefügt. Sobald die anfangs stürmische Reaktion langsamer zu werden und die Flüssigkeit sich abzukühlen beginnt, erwärmt man den Kolben in einem Bade aus Woodscher Legierung vorsichtig auf 130°, bis das ganze Natrium sich aufgelöst hat (40–60 Min.). Um die Auflösung des Natriums zu beschleunigen, ist es ratsam, gegen Ende der Reaktion noch 30 ccm frischen absol. Alkohol zuzugießen. Schließlich wird die Flüssigkeit, um das Na-Alkoholat zu zersetzen, mit dem gleichen Volumen Wasser vermischt und dann behutsam mit verd. Schwefelsäure (1 Tl. H_2SO_4 der Dichte 1.84 und 4 Tle. Wasser) neutralisiert. Sobald die Lösung schwach saure Reaktion auf Lackmus zeigt, wird das ausgeschiedene Na_2SO_4 abgezogen, das Filtrat unter vermindertem Druck auf dem Wasserbade (45–50°) bis auf 50 ccm eingedampft und zwecks Entfernung der Nebenprodukte mit Äther durchgeschüttelt. Hieran schließen sich die Zersetzung des Amin-Sulfats mit einem Überschuß an starker Kalilauge (unter Abkühlung mit Eis) und die Extraktion der Base mit Äther. Um eine bessere Abscheidung desamins zu erzielen, wird die Flüssigkeit zum Schluß mit fester Pottasche versetzt und nochmals mit Äther durchgeschüttelt. Die Äther-Lösung wird mit geglühtem Na_2SO_4 und geschmolzenem Ätzkali getrocknet; dann wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Sdp. 96° bei 8 mm Druck (Bad 105–110°). Ausbeute 3 g (60% d. Th.). Die Base ist eine ziemlich dicke, hellgelbliche Flüssigkeit mit stark alkalischer Reaktion und charakteristischem Amin-Geruch.

0.1367 g Sbst.: 0.3125 g CO_2 , 0.1014 g H_2O . — 0.1555 g Sbst.: 0.3557 g CO_2 , 0.1190 g H_2O . — 0.0740 g Sbst.: 19 ccm N (748 mm, 19°).

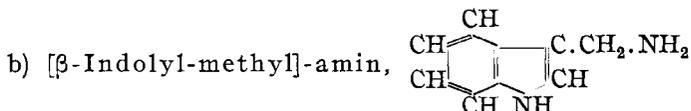
$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$. Ber. C 62.50, H 8.33, N 29.17. Gef. C 62.35, 62.38, H 8.25, 8.50, N 29.06.

Brechungsexponent: $n_D^{18} = 1.5533$; spez. Gew. $d_4^{18} = 1.064$; Mol.-Refr.: Ber. M.-R. 29.18; gef. M.-R. 28.85.

Ein Chloroplatinat konnte wegen seiner äußerst leichten Zersetzlichkeit nicht gewonnen werden. Das Pikrat schied sich aus heißem Wasser (unter geringer Zersetzung) in feinen Prismen von gelber Farbe ab; es schmilzt nicht, sondern zersetzt sich beim Erhitzen.

0.0849 g Sbst.: 16.1 ccm N (15°, 745 mm).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})(\text{NO}_2)_3$. Ber. N 21.54. Gef. N 21.52.



5 g Oxim des Indol- β -aldehyds werden in 80 ccm absol. Alkohol gelöst, dann werden im Verlaufe von 15 Min. 7 g metallisches Natrium hinzugefügt. Nachdem sich das Metall gelöst hat, fügt man ein gleiches Volumen Wasser hinzu und destilliert im Vakuum, sobald der größte Teil des Alkohols übergegangen ist und das Volumen sich auf 40—50 ccm verringert hat. Der Rückstand wird durch wiederholtes Schütteln mit Äther extrahiert. Um die neutralen Produkte der Reaktion zu entfernen, wird dann die Äther-Lösung mit $\frac{2}{n}$ -Salzsäure behandelt und hiernach die Salzsäure-Lösung mit einem Überschuß an starker Kalilauge (unter Abkühlung mit Eis) zersetzt. Die Base wird mit Äther extrahiert, die Äther-Lösung mit geglühtem Na_2SO_4 und geschmolzenem Ätzkali getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand umkrystallisiert. Ausbeute an Rohprodukt 3,2 g (67% d. Th.). Das Amin ist leicht löslich in Benzol und Äther, wenig löslich in Xylol und Petroläther; in Schwefel- und Chlorkohlenstoff löst es sich gar nicht. Das Umkrystallisieren ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Das aus Xylol gewonnene Amin hat den Schmp. 84° .

0.1157 g Sbst.: 0.3146 g CO_2 , 0.0734 g H_2O . — 0.0853 g Sbst.: 14.4 ccm N (18.5° , 748 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$. Ber. C 73.97, H 6.85, N 19.18. Gef. C 74.15, H 7.05, N 19.05.

Ein Chloroplatinat läßt sich wegen seiner leichten Zersetzlichkeit nicht darstellen. Das Pikrat wird erhalten, wenn man eine Benzol-Lösung desamins mit in Äther gelöster Pikrinsäure behandelt. Aus heißem Wasser scheidet es sich unter geringer Zersetzung in Form von gruppierten Federn aus, deren Schmelzpunkt nicht bestimmbar ist.

c) Reduktion des α -Methyl-indol- β -aldoxims: Zu einer Lösung von 6 g Oxim in 80 ccm absol. Alkohol werden im Verlaufe von 15 Min. 7 g Natrium hinzugefügt; dann wird die Lösung wie bei der Reduktion des Indol- β -aldoxims angegeben weiterbehandelt. Wenn man zur Äther-Lösung desamins $\frac{2}{n}$ -Salzsäure hinzufügt, fällt ein neutrales Harz aus, welches sich nach dem Trocknen in ein rotes Pulver verwandelt (ungefähr 1.5 g). Aus der Salzsäure-Lösung kann man nach der Zersetzung mit Kalilauge und der Extraktion mit Äther ungefähr 1 g eines basischen, nicht krystallisierbaren Stoffes ausscheiden. Aus der zuvor mit 2-proz. Salzsäure behandelten Äther-Lösung wurden an 2.5 g eines neutralen Produktes erhalten, welches teilweise krystallisierte. Dieses Produkt löste sich nur zum Teil in Benzol; der selbst in heißem Benzol unlösliche Anteil (ungefähr 0.8—1.0 g) hinterblieb in Form eines gelblichen Pulvers, welches in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln (außer in Aceton) schlecht löslich war. Das Umkrystallisieren geschah durch Eintropfen von heißem Wasser in die Lösung in heißem Aceton, bis eine bleibende Trübung auftrat. Beim Stehen schieden sich dann mikroskopische spitze Prismen vom Schmelzpunkt ungefähr 228° (α , β -Bis- $[\alpha'$ -methyl- β' -indolyl]-äthan?, s. S. 1990) aus.

0.1020 g Sbst.: 0.3108 g CO_2 , 0.0650 g H_2O . — 0.1520 g Sbst.: 12.9 ccm N (15° , 737 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Ber. C 83.33, H 6.95, N 9.72. Gef. C 83.10, H 7.05, N 9.57.

Das Chloroplatinat des basischen Stoffes (s. o.) wurde in alkoholischer Lösung dargestellt. Es ist leicht zersetzlich und wurde deshalb in ungereinigter (nicht umkrystallisierter) Form analysiert.

0.0800 g Sbst.: 0.0200 g Pt. — 0.0853 g Sbst.: 0.0215 g Pt.
 Ber. für $(C_{10}H_{12}N_2)_2$, H_2PtCl_6 Pt 26.71, für $(C_{20}H_{21}N_3)_2$, H_2PtCl_6 Pt 19.18, für $(C_{30}H_{30}N_4)_2$,
 H_2PtCl_6 Pt 14.98. — Gef. Pt 25.00, 25.20.

Das Pikrat bildet sich in alkalischen Lösungen desamins bei Zugabe von Pikrinsäure; es krystallisiert aus heißem Wasser unter starker Zersetzung in Form von gruppierten Federn ohne erkennbaren Schmelzpunkt.

0.1007 g Sbst.: 13.25 ccm N (16°, 743 mm). — Gef. N 14.91.

Das Amin näher zu untersuchen, war in Anbetracht der geringen Mengen, die mir zur Verfügung standen, nicht möglich.

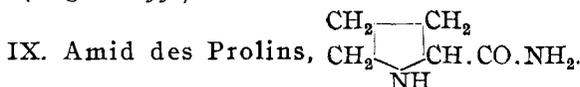
VIII. Cyclisches Anhydrid des Prolins.

Bei 2–3 Monate langem Stehen von Prolin-äthylester (Sdp.₁₃ 80°) schieden sich gut ausgebildete Krystalle in Form von dünnen, farblosen Nadeln (Schmp. 183–184°) ab, welche in Äther unlöslich, in Alkohol gut löslich, in Benzol schwer löslich waren.

0.1477 g Sbst. (mit Äther gewaschen): 0.3358 g CO₂, 0.0984 g H₂O. — 0.1480 g Sbst.: 0.3367 g CO₂, 0.0976 g H₂O. — 0.1020 g Sbst.: 13.1 ccm N (18°, 736 mm).
 $C_{10}H_{14}O_2N_2$. Ber. C 61.86, H 7.22, N 14.43. Gef. C 62.00, 62.04, H 7.40, 7.33, N 14.28.

Beim Erhitzen der Mutterlauge auf dem Wasserbade ging Äthylalkohol über (Sdp. 78°, Jodoform-Probe, Überführung in *p*-Nitro-benzoesäure-äthylester vom Schmp. 57°, sowie in Äthyljodid vom Sdp. 72° und spez. Gew. 1.935).

Die Analyse, sowie die quantitative Bildung von Alkohol (aus 2 g der Krystalle wurde ungefähr 1 g Alkohol erhalten) weisen darauf hin, daß wir es hier mit einem Anhydrid des Prolins vom Typus des Diketo-piperazins zu tun haben (vergl. S. 1990).



15 g Prolin-äthylester wurden in 100–120 ccm absol. Alkohol gelöst und die Lösung mit trockenem Ammoniak-Gas unter starkem Abkühlen gesättigt. Die Mischung blieb zunächst einige Tage bei Zimmer-Temperatur stehen und wurde dann im Rohr 6 Stdn. auf 55° erhitzt. Als hiernach der größte Teil des Alkohols unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, hinterblieb eine hellgelbliche Flüssigkeit, die zu einer krystallinischen Masse erhärtete. Die Krystalle wurden abgezogen und mit Äther gewaschen. Rohprodukt 6 g; aus der Mutterlauge schieden sich nach Verdampfen der Alkohol-Reste im Exsiccator noch 1.5 g Amid ab. Durch Umkrystallisieren aus heißem Benzol wurden 6 g reines Amid (50% d. Th.) erhalten. Schmp. 93°. Das Amid ist in Alkohol leicht, in Essigester und Chloroform ziemlich gut löslich; von kaltem Benzol wird es schwer, von heißem reichlich aufgenommen, in gewöhnlichem Äther ist es unlöslich. Aus Benzol krystallisiert es in Form von spitzen Plättchen.

0.1647 g Sbst.: 0.3169 g CO₂, 0.1310 g H₂O. — 0.1630 g Sbst.: 0.3138 g CO₂, 0.1297 g H₂O. — 0.1097 g Sbst.: 22.2 ccm N (8°, 757 mm). — 0.1118 g Sbst.: 23.0 ccm N (9°, 759 mm).

$C_8H_{10}ON_2$. Ber. C 52.62, H 8.77, N 24.56.
 Gef. „ 52.48, 52.50, „ 8.83, 8.84, „ 24.26, 24.58.