

Krystallisation. Durch $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen auf 210° ¹⁶⁾ läßt sich diese unerwünschte Eigenschaft unterdrücken. Da hier jedoch offenbar eine Wirkung der im gereizten Balsam enthaltenen Salzsäurespuren vorliegt, versuchten wir, ohne höheres Erhitzen durch Abstumpfen der Salzsäure mit Natriumbicarbonat zu dem gleichen Ziele zu kommen. Wir erhielten ein von Krystallen freies Kolophonium nach folgender Arbeitsweise:

500 g frischer gereizter Balsam wurden im gleichen Volum Äther unter Zusatz von 4 g Natriumbicarbonat gelöst und unter öfterem Umschütteln 12 Stdn. stehen gelassen. Die Lösung wurde filtriert, der Äther im Wasserbade und dann das Terpentinöl mit Wasserdampf abdestilliert. Von den im Kolben verbliebenen Harzsäuren wurde die Hauptmenge des Wassers abgossen, der Rest durch Erhitzen im Vakuum auf 150° verdampft, wobei die Harzsäuren gleichzeitig zu einer klaren Flüssigkeit zusammenschmolzen, die sich, ohne Krystalle zu bilden, in Formen ausgießen ließ und zu einem hellen Kolophonium erstarrte.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sprechen wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank für die Ermöglichung dieser Untersuchung durch Bereitstellung von Mitteln und Apparaten aus.

448. Holger Erdtman: Methylierung von α -Methyl- β -amino-indol. Darstellung eines neuen Isomeren des Gramins (Donaxins).

[Aus d. Institut für organ.-chem. Forschung d. Universität Stockholm.]

(Eingegangen am 6. Oktober 1936.)

Im Laufe chemisch-genetischer Studien haben H. v. Euler und Mitarbeiter in verschiedenen Gerstensippen eine Base $C_{11}H_{14}N_2$ entdeckt, welche auf Grund spektroskopischer Befunde als ein Indol-Derivat angesehen wurde¹⁾. Im Jahre 1935 beschrieben Orechoff und Norkina²⁾ die Isolierung einer Base derselben Zusammensetzung aus einer Schilfart *Arundo Donax*, welche sie Donaxin nannten. Bald darauf wurde von H. v. Euler und mir durch Vergleich der Eigenschaften der inzwischen³⁾ Gramin genannten Base aus Gerstensippen und deren Derivate sowie durch spektroskopischen Nachweis von Gramin in *Arundo Donax* die Identität von Gramin und Donaxin erwiesen.

Ein Isomeres des Gramins, α -[Dimethylamino-methyl]-indol, wurde dargestellt, welches eine mit der des Gramins fast völlig übereinstimmende Ultraviolett-Absorption besaß.

Rein chemische Beweise für die Indolnatur des Gramins wurden etwas später von H. v. Euler und mir⁴⁾ erbracht. In den Produkten der Mikro-Zinkstaubdestillation des Gramins wurde nämlich Skatol nachgewiesen, was,

¹⁶⁾ Angew. Chem. **48**, 638 [1935].

¹⁾ H. v. Euler u. H. Hellström, Ztschr. physiol. Chem. **217**, 23 [1933]; H. v. Euler, H. Hellström u. J. Hagen, Ark. Kemi, Mineral., Geol. (B) **11**, Nr. 36 [1934].

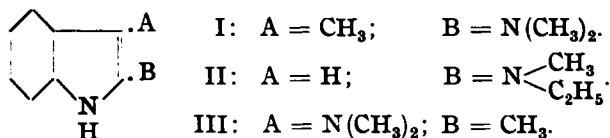
²⁾ B. **68**, 436 [1935].

³⁾ K. Brandt, H. v. Euler, H. Hellström u. N. Löfgren, Ztschr. physiol. Chem. **235**, 37 [1935].

⁴⁾ B. **69**, 743 [1936].

wenn die Ausbeute größer wäre, entschieden auf das Vorkommen einer Methylgruppe (oder einer in diese leicht überführbaren Gruppe) in β -Stellung hindeuten würde. In gewissem Gegensatz dazu wurde bei der CH_3 -C-Bestimmung nach Kuhn-Roth keine Essigsäure gefunden.

Bisher wurden für das Gramin zwei hypothetische Formeln diskutiert, obgleich keine von diesen allen Erfahrungen gerecht wurde, nämlich I und II.



In den Formeln I und II kommt das System $=\text{C} \begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix}$ vor; deshalb ist zu erwarten, daß Säurehydrolyse von I 3-Methyl-2-oxindol und von II 2-Oxindol ergeben sollte. Tatsächlich haben H. v. Euler, H. Hellström und N. Löfgren⁵⁾ gefunden, daß 0.1-n. Salzsäure bei 80° reines Gramin rasch zerstört. Das Indol-Spektrum verschwindet allmählich und geht in ein benzolisches über. Das entstandene Produkt, das nicht isoliert worden ist, wurde vorläufig Phenyl-X genannt. Dr. Hellström hat mir neuerdings mitgeteilt, daß er die Säurehydrolyse nochmals durchgeführt hat. Energischere Bedingungen wurden als zweckmäßig befunden, aber die Bildung von „Phenyl-X“ wurde bestätigt. Die Absorption des 3-Methyl-2-oxindols war früher untersucht worden (v. Euler und Erdtman 1936, a. a. O.); sie ist mit der des „Phenyl-X“ nicht identisch. Nunmehr ist von H. Hellström das 2-Oxindol untersucht worden; es ist ebenfalls nicht mit „Phenyl-X“ identisch. Weder I noch II ist deshalb experimentell genügend gestützt. (Auf die Möglichkeit einer hydrolytischen Spaltung im Indolkern — zwischen N:1 und C:2 — unter Bildung von *o*-Aminophenyl-essigsäure-amid-Derivaten soll hier nur verwiesen werden.)

Wegen der Kostbarkeit des Gramins wurde bisher die Erforschung seiner Konstitution hauptsächlich auf vergleichende spektroskopische Untersuchungen beschränkt. Es war nun von Interesse festzustellen, inwieweit das mit dem Gramin isomere α -Methyl- β -dimethylamino-indol (III) spektroskopisch mit dem Gramin übereinstimmt. Die Methylierung des schon bekannten α -Methyl- β -amino-indols mit Dimethylsulfat lieferte je nach der Menge des Methylierungsmittels Mischungen von verschieden hoch methylierten Derivaten. Aus der ätherlöslichen Fraktion wurde mit Pikrinsäure ein Pikrat erhalten, welches mit Rücksicht auf die sehr milden Reaktionsbedingungen — was eine *C*-Methylierung unwahrscheinlich macht — sowie die Analyse als das Pikrat des α -Methyl- β -dimethylamino-indols anzusehen ist. Das UV-Spektrum der aus dem Pikrat freigemachten Base (A) stimmte nicht mit dem des Gramins überein⁶⁾. Sie lieferte mit Jodmethyl ein kristallines Jodmethylat, das mit Natriumpikrat in das entsprechende Methopikrat überführt wurde. Ein damit identisches Methopikrat wurde aus der wäßrigen Restlösung nach der Äther-Extraktion des Methylierungsgemisches nach Zusatz von Natriumpikrat erhalten. Diese Tatsache stützt die erwähnte Auffassung von (A) als α -Methyl- β -dimethylamino-indol.

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. **234**, 159 [1935]; vergl. H. v. Euler, H. Hellström u. J. Hagen, l. c.

⁶⁾ Es ist um 4 μ nach längeren Wellen verschoben.

Beschreibung der Versuche.

Methylierung von α -Methyl- β -amino-indol: Da α -Methyl- β -amino-indol in freier Form sehr unbeständig ist, wurde bei den Methylierungsversuchen das salzsaure Salz⁷⁾ dieser Base als Ausgangsmaterial verwendet. Bei der partiellen Methylierung werden stets Mischungen verschieden hoch methylierter Produkte erhalten; in mehreren Versuchen wurden deshalb die besten Bedingungen für die Gewinnung des dimethylierten Amins und der quartären Ammoniumbase ermittelt.

Die Ausbeuten an diesen Produkten wechseln stark mit der angewandten Menge Dimethylsulfat und mit der Reaktionstemperatur. Die besten Ergebnisse wurden mit nachfolgender Methode erreicht, deren Bedingungen streng eingehalten werden müssen.

10 g α -Methyl- β -amino-indol-Chlorhydrat wurden in 120 ccm Methylalkohol gelöst, worauf 14 ccm reines, frisch destilliertes, Dimethylsulfat zugesetzt wurden. Zu dieser Lösung ließ man langsam in Mengen von je 1 ccm im ganzen 28 ccm 40-proz. Natronlauge zutropfen. Während der ganzen Methylierung wurde die Temperatur zwischen 25° und 35° gehalten. Nachdem 20 ccm der Natronlauge zugegeben waren, schlug die Farbe der Reaktionsmischung in blau oder violett um. Nachdem das Ganze 2 Stdn. in einer verschlossenen, mit Leuchtgas gefüllten Flasche gestanden hatte, wurden 125 ccm Äther und hierauf 100 ccm Wasser zugegeben. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und mit 100 ccm Wasser geschüttelt, worauf die vereinigten Wasserschichten mit 125 ccm Äther ausgeschüttelt wurden. Diese wurde mit 100 ccm Wasser geschüttelt, worauf die vereinigten Ätherschichten (A) über geschmolzener Pottasche getrocknet und die vereinigten Wasserschichten mit Wasser auf 500 ccm verdünnt und dann mit 5 g Pikrinsäure (gelöst in wenig warmem Methylalkohol) versetzt wurden. Aus dieser Wasserlösung krystallisierte schnell eine gelbe Substanz, welche am nächsten Tage abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 4.8 g Rohprodukt vom Schmp. 200—203° nach bei 195° beginnender Sinterung.

Die Substanz wurde mehrere Male aus reinem oder verdünntem Äthylalkohol umkrystallisiert und in Form gelber flächenreicher Prismen erhalten, welche bei 204—205° schmolzen. Der Analyse zufolge liegt hier das erwartete Metho-pikrat vor (Formel III).

4.755 mg Sbst.: 9.000 mg CO₂, 2.000 mg H₂O. — 2.501 mg Sbst.: 0.368 ccm N₂ (24.5°, 758 mm). — 3.739 mg Sbst.: 5.795 mg AgJ (NCH₃).

C₈H₁₀O₇N₅. Ber. C 51.8, H 4.6, N 16.8, NCH₃ 10.8.

Gef. „ 52.3, „ 4.7, „ 16.9, „ 9.9.

Die Äther-Extrakte (A) wurden auf dem Wasserbade bis zu einem geringen Volumen eingengt und mit 5 g Pikrinsäure in wenig Methylalkohol versetzt, worauf sich eine reichliche Menge von Krystallen aus der tiefroten Flüssigkeit abzuscheiden begann. Nach einigen Stdn. wurde das Pikrat abgesaugt und aus der Mutterlauge durch vorsichtigen Zusatz von Wasser weiteres Pikrat erhalten. Ausbeute 4.2 g. Das Pikrat wurde aus Äthylalkohol u. U. unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert und bildete prismatische gelbe oder gelbbraune Krystalle, welche bei langsamem Erhitzen bei etwa 175° schwach zu sintern begannen und sich bei sehr langsam steigender Temperatur allmählich zersetzten. Bei 186—187° (schnelleres Erhitzen) trat eine

⁷⁾ Ph. Wagner, A. 242, 385 [1887].

charakteristische plötzliche Zersetzung unter Schwarzfärbung und heftiger Gasentwicklung ein. Bei wiederholter Umkrystallisation änderte sich dieses Verhalten nicht.

4.849 mg Sbst.: 8.965 mg CO₂, 1.860 mg H₂O. — 2.850 mg Sbst.: 0.430 ccm N₂ (25° 763 mm). — 3.710 mg Sbst.: 4.090 mg AgJ.

C₁₇H₁₇O₇N₅. Ber. C 50.6, H 4.2, N 17.4, NCH₃ 7.4.

Gef. „ 50.0, „ 4.3, „ 17.4, „ 7.0.

Der Analyse zufolge liegt hier ein Pikrat von dimethyliertem *α*-Methyl-*β*-amino-indol vor (Formel III).

Die Substanz wurde fein pulverisiert, mit starker Salzsäure verührt und von der freigemachten Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Äthylacetat getrennt. Nach Alkalisierung wurde die Base mit Äther ausgeschüttelt und mit geschmolzener Pottasche getrocknet; nach Abdunsten des Äthers verblieb ein braunes Öl, welches mit einem geringen Überschuß von Jodmethyl in etwas trockenem Äther versetzt wurde. Nach kurzer Zeit fiel das Jodmethylat krystallinisch aus; es wurde in möglichst wenig warmem absol. Alkohol gelöst und nach Zusatz von Tierkohle filtriert. Bei Zusatz von trockenem Äther erhielt man lange farblose Nadeln (Schmp. 202—205°; Gas-Entwicklung); die Nadeln wurden in warmem Wasser gelöst, mit geringem Überschuß von in Wasser gelöstem Natriumpikrat versetzt. Ein gelbes Pulver fiel sofort aus, das mit Wasser gewaschen und aus Äthylalkohol umkrystallisiert wurde. Gelbe Nadeln, Schmp. 203—205°, welche mit dem oben beschriebenen Methopikrat (Schmp 204—205°) durch Mischschmp identifiziert wurden. Das Methopikrat wurde bei dieser Temperatur ziemlich schnell zersetzt und wurde allmählich schwarz ohne Gasentwicklung.

Brom-methylat: Zersetzung von reinem Methopikrat mit starker Bromwasserstoffsäure, hierauf Ausschütteln der Pikrinsäure mit Äthylacetat und Eindunsten der Restlösung bei etwa 20° im Vakuum über Kali gab eine Krystallmasse, welche mit absol. Alkohol angefeuchtet, abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Die Substanz wurde in warmem Acetonitril gelöst, mit Tierkohle versetzt; nach Filtrieren wurde zum farblosen Filtrat vorsichtig trockener Äther zugegeben, wobei das Brom-methylat in Form großer farbloser Nadeln vom Schmp. 242—243° (kräftige Gas-Entwicklung) ausfiel.

9.102 mg Sbst.: 6.345 mg AgBr.

C₁₄H₁₇N₅Br. Ber. Br 29.7. Gef. Br. 29.7.

α-Methyl-*β*-benzoylamino-indol: Das Chlorhydrat des *α*-Methyl-*β*-amino-indols wurde in trockenem Pyridin suspendiert, worauf Benzoylchlorid zugesetzt wurde. Unter starker Wärme-Entwicklung ging alles in Lösung; nach Abkühlen wurde die Masse in Wasser eingegossen, wobei ein bald krystallisierendes Öl ausfiel. Die farblose Substanz wurde aus Eisessig umkrystallisiert und schmolz bei 233—234°.

2.880 mg Sbst.: 0.274 ccm N₂ (21°, 754 mm).

C₁₆H₁₄ON₂. Ber. N 11.2. Gef. N 11.0.