

b) *A partir des diastéréoisomères du composé I.* 1,10 g de *d,l*-I sont mis en suspension dans 15 cm³ d'acide acétique glacial et hydrogénés sous pression ordinaire en présence de 90 mg d'oxyde de platine. L'hydrogénation s'arrête après consommation de 6 moles H₂/mole de base I (env. 24 h à 20°). Après filtration du catalyseur, on neutralise prudemment avec de la soude caustique diluée; il se sépare une huile qui ne tarde pas à se solidifier. Rendement: 0,78 g (68%) d'un produit F. 126–128° après recristallisation dans l'éthanol. Ce composé est identique à la base *d,l*-IV préparée à partir de benzyldène-cyclohexylamine (F. et F. du mélange).

La base méso-IV s'obtient d'une manière analogue à partir de méso-I.

SUMMARY.

Dimethylformamide has been found to give solid complexes with both *d,l* and *meso* 1,2-dianilino-1,2-diphenylethanes (I), but only with the *meso* forms of 1,2-di-*o*- and 1,2-di-*p*-toluidino-1,2-diphenylethanes (resp. II and III). These complexes are particularly suitable for the separation of diastereomeric mixtures of I and of II, respectively.

IR. spectra of the dimethylformamide complexes of I show evidence for hydrogen bonding in the solid state, but not in CCl₄ solution.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

14. Beiträge zur Chemie des Indols.

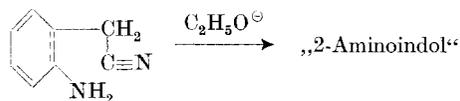
1. Mitteilung.

Zur Kenntnis des „2-Aminoindol“ und einiger seiner Derivate¹⁾

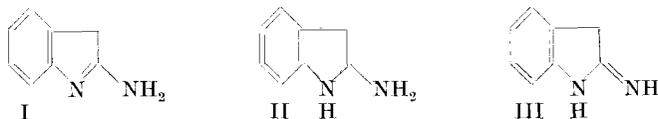
von J. Kehrle und K. Hoffmann.

(10. XII. 55.)

Das sogenannte „2-Aminoindol“ ist ein wenig bearbeitetes Indol-Derivat, obwohl es seit 1910 durch *Pschorr & Hoppe*²⁾ nach dem Schema



zugänglich ist. Schon damals zogen diese Autoren die drei tautomeren Formen I, II und III, welche für diese Base denkbar sind, in Betracht:

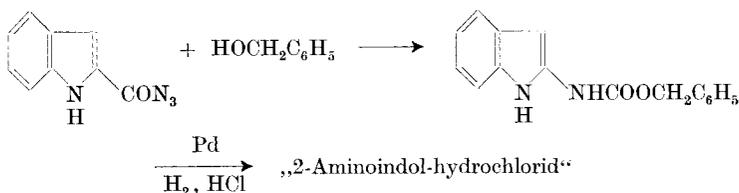


¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am XIV. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, Zürich, 21.—27. 7. 1955.

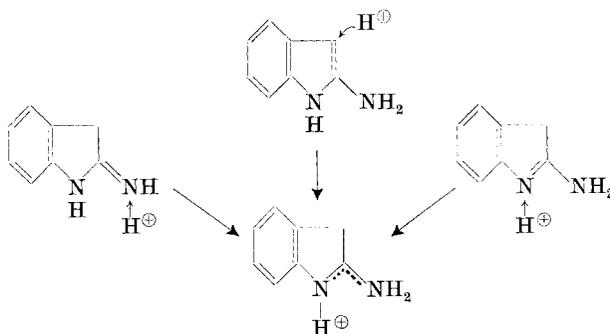
²⁾ *R. Pschorr & G. Hoppe*, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 2543 (1910).

Folgende Reaktionen wurden von *Pschorr & Hoppe* als Beweise für die Struktur II angegeben: Die Base lässt sich durch Behandeln mit Chlorkohlensäure-äthylester in das gleiche Di-carbäthoxy-Derivat überführen, welches durch Einwirken von Chlorkohlensäure-äthylester auf Indolyl-(2)-urethan entsteht. Durch Reduktion mit Natrium in Alkohol wird die Base zu Indol und Ammoniak aufgespalten. Diese Beweisführung ist nicht stichhaltig, da man im allgemeinen aus dem Reaktionsprodukt einer tautomeriefähigen Verbindung nicht auf die Form schliessen kann, in welcher sie vor der Reaktion vorliegt.

Vor kurzem wurde die Darstellung eines kristallisierten Hydrochlorids des sogenannten „2-Aminoindols“ auf einem andern Wege von *Rinderknecht, Koechlin & Niemann*³⁾ beschrieben, und zwar analog der von *Piccinini & Salomonini*⁴⁾ angewandten Methode, ausgehend vom Azid der Indol-2-carbonsäure, gemäss dem Schema



Aus der Ähnlichkeit des UV.-Spektrums dieses Hydrochlorids⁵⁾ mit demjenigen des Oxindols schliessen die genannten Autoren, dass das „2-Aminoindol“ als 2-Iminoindolin der Formel III zu betrachten sei. Auch dieser Argumentation fehlt es an Beweiskraft, denn alle drei tautomeren Amine können als Salze dasselbe mesomere Ion bilden:



³⁾ *H. Rinderknecht, H. Koechlin & C. Niemann, J. org. Chemistry* **18**, 971 (1953).

⁴⁾ *A. Piccinini & L. Salomonini, Gaz. chim. ital.* **32**, 246 (1902).

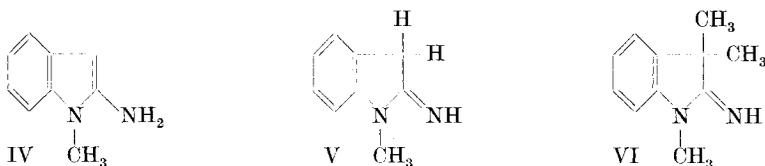
⁵⁾ Das UV.-Spektrum des von uns hergestellten Hydrochlorids ganz wesentlich verschieden. Wir vermuten, dass diese Autoren ein verunreinigtes bzw. bereits teilweise oxydiertes Produkt in Händen hatten.

Aus einer Privatmitteilung von *S. H. Angyal* an *B. Witkop*⁶⁾ und einer Arbeit von *S. H. Angyal*⁷⁾ geht hervor, dass diese Autoren aus nicht näher erörterten Befunden dem sogenannten „2-Aminoindol“ die Struktur des 2-Aminoindolenins (I) zuordnen.

Die Meinungen über die Struktur des sogenannten „2-Aminoindols“ sind also geteilt. Auch über die Konstitution der wenigen beschriebenen Derivate (hauptsächlich Acylierungsprodukte) und über die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Muttersubstanz selbst ist wenig bekannt. Dies gab uns den Anlass, das „2-Aminoindol“ und seine einfacheren Abkömmlinge näher zu untersuchen, umsomehr als in letzter Zeit von *B. Witkop*⁶⁾ die Vermutung ausgesprochen wurde, diese Base könnte das Grundchromophor der stark wirksamen Calebassen-Curare-Alkaloide der Curarin-Gruppe⁸⁾ sein.

Das „2-Aminoindol“ haben wir im Prinzip nach der Methode von *Pschorr & Hoppe* hergestellt. Die freie Base ist sehr sauerstoffempfindlich, wobei sie sich in kürzester Zeit tiefviolett verfärbt. Wir konnten sie nur durch Sublimation im Hochvakuum ganz rein erhalten. Die derben, farblosen Prismen schmelzen im evakuierten, zugeschmolzenen Röhren bei 165°.

Bei der Alkylierung von „2-Aminoindol“ mit Methyljodid entsteht vorwiegend ein Monomethyl-Derivat. Der Anknüpfungsort des Methylrestes wurde durch Verseifen des Hydrochlorids der monomethylierten Base zum N-Methyl-oxindol sichergestellt. Weitermethylierung führt zum 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin (VI).



Das in Äther aufgenommene UV.-Spektrum des Monomethyl-Derivates (Fig. 1, Kurve 5), für welches nur die tautomeren Formen IV und V möglich sind, ist vom Spektrum des 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolins im gleichen Lösungsmittel (Kurve 12) deutlich verschieden. Die monomethylierte Verbindung besitzt deshalb in ätherischer Lösung⁹⁾ die Indolstruktur IV. Das Spektrum der nicht-methylierten Verbindung (Kurve 1) unterscheidet sich wesentlich von den Spektren der beiden Methylierungsprodukte und dürfte deshalb hauptsächlich vom Amino-Indoleninchromophor I hervorgerufen

⁶⁾ *B. Witkop*, *Experientia* **10**, 420 (1954).

⁷⁾ *S. J. Angyal*, *Austr. J. Sci. Res. [Serie A]*, **1952**, 374.

⁸⁾ *J. Kehrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer*, *Helv.* **36**, 102 (1953).

⁹⁾ Die Spektren in Äther, Dioxan, Methylenchlorid und Chloroform sind sich ähnlich.

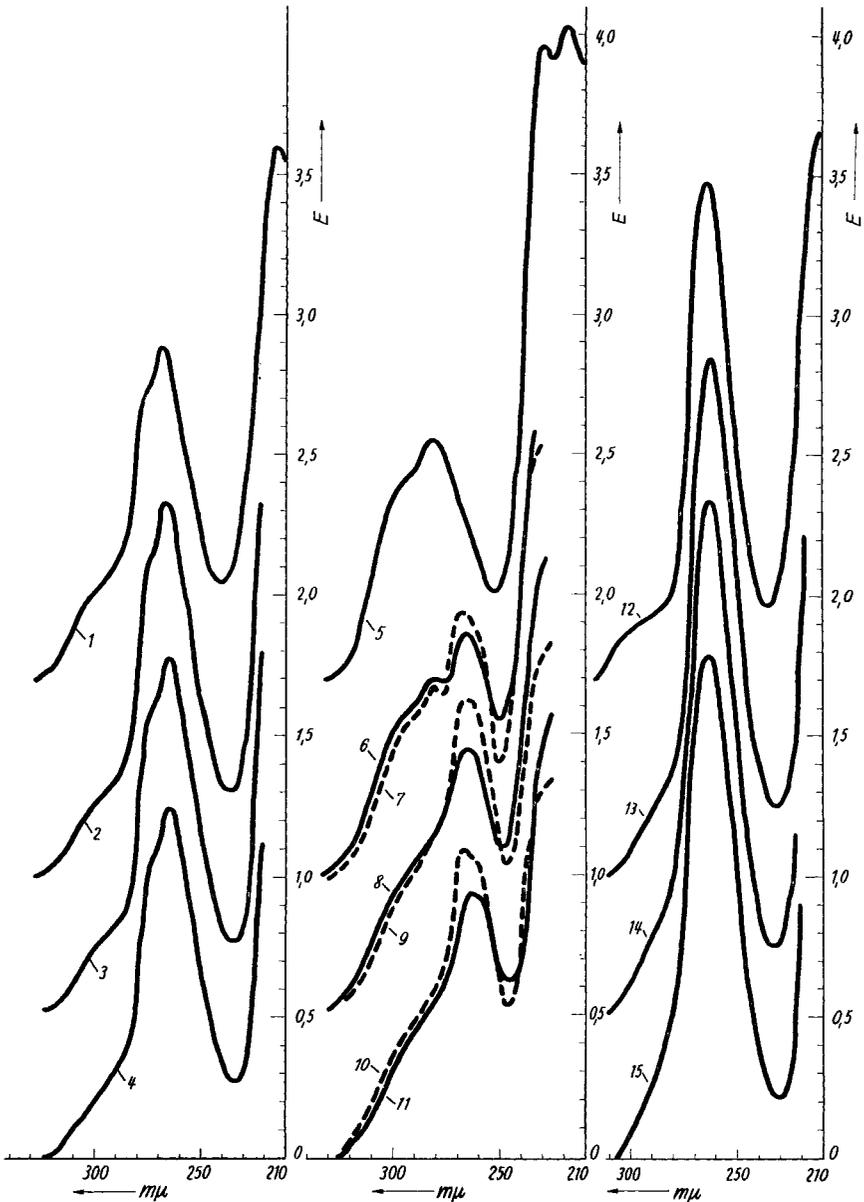


Fig. 1.

werden¹⁰⁾. Als Hydrochloride in wässriger Lösung haben alle drei Basen praktisch deckungsgleiche Spektren (Fig. 2). Die drei Salze

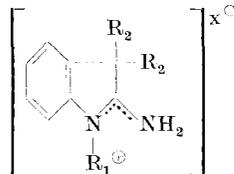
¹⁰⁾ Kleine Mengen der beiden andern tautomeren Formen II und III, die mit Form I in Ätherlösung im Gleichgewicht liegen könnten, lassen sich spektroskopisch nicht ausschließen.

Legende zu Fig. 1.

Kurve	Spektrographierte Verbindung	Lösungsmittel	Extinktion
1	Nichtmethylierte Base (I ↔ II ↔ III) .	Äther	$\epsilon = (E - 1,7) \cdot 10^4$
2	do.	90-proz. Methanol*)	$\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$
3	do.	50-proz. Methanol*)	$\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
4	do.	Wasser*)	$\epsilon = E \cdot 10^4$
5	Monomethylierte Base (IV ↔ V)	Äther	$\epsilon = (E - 1,7) \cdot 10^4$
6	do.	90-proz. Methanol	$\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$
7	Berechnetes Spektrum aus den Kurven der Chromophore IV und V im Verhältnis 4:1	—	$\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$
8	Monomethylierte Base (IV ↔ V)	50-proz. Methanol*)	$\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
9	Berechnetes Spektrum aus den Kurven der Chromophore IV und V im Verhältnis 1,2:1	—	$\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
10	Berechnetes Spektrum aus den Kurven der Chromophore IV und V im Verhältnis 1:1	—	$\epsilon = E \cdot 10^4$
11	Monomethylierte Base (IV ↔ V)	Wasser*)	$\epsilon = E \cdot 10^4$
12	1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin	Äther	$\epsilon = (E - 1,7) \cdot 10^4$
13	do.	90-proz. Methanol*)	$\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$
14	do.	50-proz. Methanol*)	$\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
15	do.	Wasser*)	$\epsilon = E \cdot 10^4$

*) Ein Liter dieses Lösungsmittels enthält $\frac{1}{10}$ Mol Natriumhydroxyd.

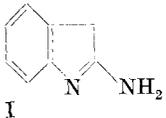
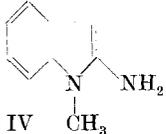
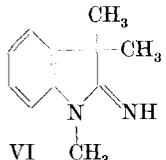
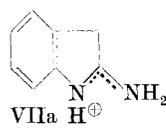
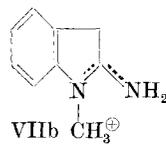
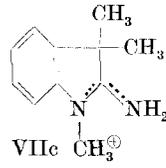
besitzen daher das gleiche Chromophor, welches in den Formeln VIIa, b und c ausgedrückt ist. Auch die Spektren der wässrigen Lösungen der drei Basen haben den gleichen Kurvenverlauf wie die Spektren ihrer Hydrochloride, weil sie als relativ starke Basen im wässrigen Milieu vorwiegend als Ammoniumhydroxyde mit den Strukturen VIIa, b und c (wobei $x^\ominus = \text{OH}^\ominus$ zu setzen ist) vorliegen.



VIIa: $R_1, R_2 = \text{H}$; $x^\ominus = \text{Cl}^\ominus$
 VIIb: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $x^\ominus = \text{Cl}^\ominus$
 VIIc: $R_1, R_2 = \text{CH}_3$; $x^\ominus = \text{Cl}^\ominus$

Die IR.-Spektren der drei Basen I, IV und VI und ihrer Hydrochloride bekräftigen die getroffenen Strukturzuteilungen (Tab. I).

Tabelle I.
Infrarot-Spektren*).

Struktur der Base	NH	C=N		C=C	—NH ₂ Deformation	Aufge- nommen in
 I	$\overbrace{2,85 \quad 2,95}$ 	6,09 s		6,20 m	6,28 m	CH ₂ Cl ₂
 IV	$\overbrace{2,90 \quad 2,96}$ 		6,14 s	6,17 s	6,34 m	CH ₂ Cl ₂
 VI	$3,01$ $=\text{N}-\text{H}$	6,05 s		6,19 s		CH ₂ Cl ₂
Struktur des Hydrochlorids						
 VIIa H ⁺	3,09 w	5,87 s	(6,12)	6,20 w	6,24 w	Nujol
 VIIb CH ₃ ⁺	2,93 w	5,85 s	(6,12)	6,18 s	(6,22) w	Nujol
 VIIc CH ₃ ⁺	2,94 w	5,86 s	(6,12)	6,17 s	(6,23) w	Nujol

Die Wellenlängen der verschiedenen Absorptionsbanden sind in μ angegeben. Die Buchstaben s, m und w charakterisieren die Intensität der betreffenden Banden und sind Abkürzungen für strong, medium und weak.

*) Für die Aufnahme der Infrarotspektren sind wir Herrn Dr. E. Ganz zu Dank verpflichtet.

Für die Salze der tautomeren Formen I, II und III lassen sich folgende Gleichungen aufstellen:

- 1) $K_{a(I)} = \frac{[I] \cdot [H^{\oplus}]}{[Mes. \text{ Kation}]}$,
- 2) $K_{a(II)} = \frac{[II] \cdot [H^{\oplus}]}{[Mes. \text{ Kation}]}$,
- 3) $K_{a(III)} = \frac{[III] \cdot [H^{\oplus}]}{[Mes. \text{ Kation}]}$,

wobei die verschiedenen K_a die Dissoziationskonstanten der verschiedenen Hydrolysen-gleichgewichte symbolisieren. Es ist einleuchtend, dass die drei Tautomeren durch Aufnahme eines Protons dasselbe mesomere Kation bilden. Für die tautomeren Gleichgewichtskonstanten gelten daher die Beziehungen:

- 4) $K_{\text{taut.}(I/II)} = \frac{[I]}{[II]} = \frac{K_{a(I)}}{K_{a(II)}}$,
- 5) $K_{\text{taut.}(II/III)} = \frac{[II]}{[III]} = \frac{K_{a(II)}}{K_{a(III)}}$,
- 6) $K_{\text{taut.}(III/I)} = \frac{[III]}{[I]} = \frac{K_{a(III)}}{K_{a(I)}}$.

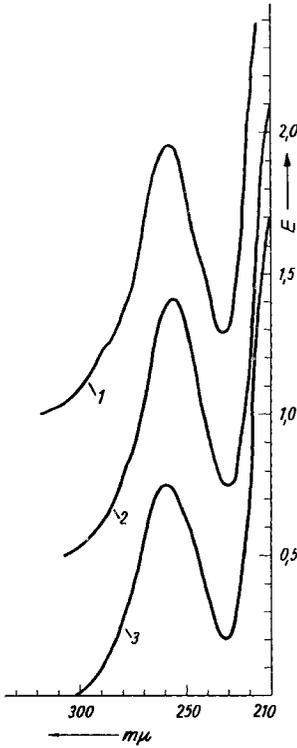


Fig. 2.

Legende zu Fig. 2.

Kurve	Spektrographiertes Salz	Lösungsmittel	Extinktion
1	VIIa: $R_1, R_2 = H; x^{\ominus} = Cl^{\ominus}$	Wasser	$\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$
2	VIIb: $R = CH_3; R_2 = H; x^{\ominus} = Cl^{\ominus}$	Wasser	$\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
3	VIIc: $R_1, R_2 = CH_3; x^{\ominus} = Cl^{\ominus}$	Wasser	$\epsilon = E \cdot 10^4$

Legende zu Fig. 3.

- Kurve 1 ———: 2-Acetamidindol in Alkohol $\epsilon = E \cdot 10^4$
 Kurve 2 - - - - -: 1-Methyl-2-acetamidindol in Alkohol $\epsilon = E \cdot 10^4$

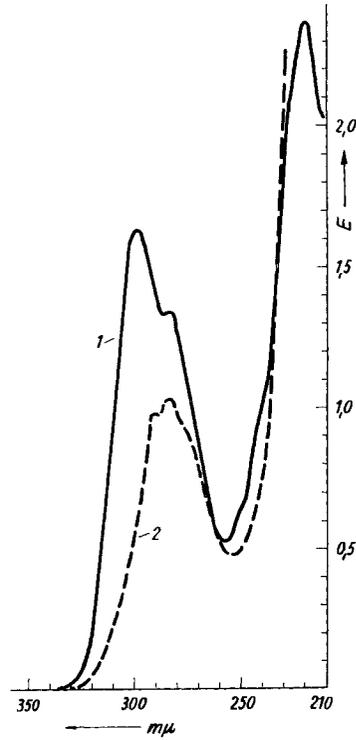


Fig. 3.

Wenn man z. B. Gleichung 4) rein qualitativ auswertet, so ergibt sich, dass das tautomere Gleichgewicht umsomehr zu Gunsten der Formel I verschoben wird, je kleiner die Dissoziationskonstante $K_{a(II)}$ (d. h. je stärker basisch die tautomere Form II) ist. Allgemein gesagt ist die stärkere Base am wenigsten im Gleichgewicht vertreten und die schwächste am meisten.

Um die Frage zu beantworten, zu Gunsten welcher der drei desmostropen Formen (I, II, III) das tautomere Gleichgewicht des sogenannten „2-Aminoindols“ in einer bestimmten Lösung verschoben ist, müsste man zunächst ermitteln können, welche der drei tautomeren Basen in dem gegebenen Lösungsmittel die schwächste ist. Zu diesem Zwecke müsste man alle drei Basen in reiner Form isolieren. Diese Bedingung ist praktisch nicht erfüllbar. Man kann sie umgehen, indem man die Basizität von geeigneten Substitutionsprodukten, welche sich von den einzelnen tautomeren Formen ableiten, bestimmt. Man kann erwarten, dass die Methylsubstituenten in den Verbindungen IV oder V und VI keinen bedeutenden Einfluss auf das Resonanzsystem und die Basenstärke der ihnen zugrunde liegenden Verbindungen II und III haben. Auf Grund der UV.-Spektren sollte das tautomere Gleichgewicht der nichtmethylierten Verbindung in ätherischer Lösung sehr weitgehend zu Gunsten der 2-Aminoindolenin-Form verschoben sein. Die nichtmethylierte Verbindung müsste im Vergleich zu ihrem Monomethyl- und ihrem Trimethyl-Derivat daher in diesem Lösungsmittel die schwächste Base sein. Die monomethylierte Verbindung sollte die zweitschwächste Base sein, weil sie in ätherischer Lösung als 1-Methyl-2-aminoindol (IV) vorliegt und die andere noch mögliche tautomere Form V praktisch nicht einnimmt. Die trimethylierte Verbindung sollte in Äther die stärkste Base sein, weil in diesem Lösungsmittel ihr Grundgerüst im tautomeren Gleichgewicht der nichtmethylierten und monomethylierten Verbindung so gut wie nicht vertreten ist. Da pKa-Messungen in Diäthyläther nicht durchgeführt werden können, haben wir die Basenstärke der obengenannten Verbindungen in 90-proz. Methanol, 50-proz. Methanol und in Wasser bestimmt.

Wie aus den Messresultaten in Tab. II hervorgeht, ist die nichtmethylierte Verbindung, wie es die Theorie verlangt, durchwegs die schwächste Base. Das trimethylierte Derivat ist in 90-proz. Methanol stärker basisch als das Monomethyl-Derivat. In 50-proz. Methanol sind beide Verbindungen gleich starke Basen, und in Wasser ist die Basenstärke des Monomethyl-Derivates grösser. Diese Änderung der Basenstärke in Abhängigkeit vom Lösungsmittel findet ihre Erklärung in der Verschiebung des tautomeren Gleichgewichtes $IV \rightarrow V$ durch die zunehmende Polarität des Lösungsmittels, was sich spektroskopisch auch beweisen lässt.

Tabelle II.
Potentiometrische Titrationen*).

Titriertes Hydrochlorid von	pKa-Titration in		
	Wasser pH 13	50-proz. Methanol pH 13	90-proz. Methanol pH 13
Nichtmethylierte Base (I, II, III)	8,15 ± (0,03)	7,90 ± (0,03)	7,57 ± (0,03)
Monomethylierte Base (IV, V)	9,60 ± (0,03)	9,16 ± (0,03)	8,75 ± (0,03)
1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin (VI)	9,25 ± (0,03)	9,16 ± (0,03)	8,80 ± (0,03)

*) Für die Ausführung der pKa-Bestimmungen möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Dr. R. Rometsch unsern besten Dank aussprechen.

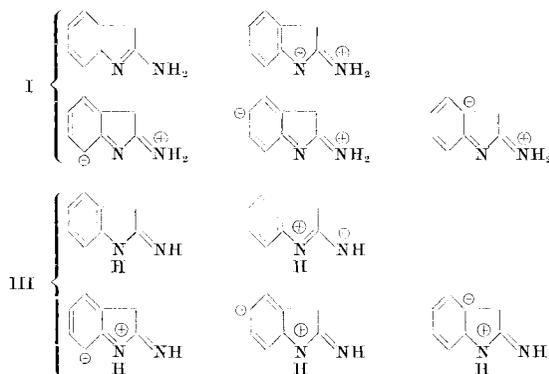
In 90-proz. Methanol bei pH 13¹¹⁾ verhält sich gemäss dem Mischspektrum (Fig. 1, Kurve 7) [IV] zu [V] wie 4 zu 1. In 50-proz. Methanol ist das Verhältnis der Konzentration derselben Desmotropen 1,2 zu 1 und in Wasser 1 zu 1¹²⁾. Die Spektren der nichtmethylierten Base sind in allen vier Lösungsmitteln praktisch deckungsgleich. Dies bedeutet, dass die 2-Aminoindolenin-Struktur überall die bevorzugte tautomere Form ist. Aus den pKa-Messungen und UV.-Spektren lässt sich zuverlässig abschätzen, dass das Gleichgewicht der nicht-methylierten Base stets mindestens zu 90% zugunsten der 2-Aminoindoleninform verschoben ist¹³⁾.

Die abgeleitete Aminoindolenin-Struktur für das sogenannte „2-Aminoindol“ sowie die Struktur des 1-Methyl-2-aminoindols stehen im Einklang mit der chemischen Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen. Es ist experimentell erwiesen¹⁴⁾, dass Amidine am doppelt gebundenen Stickstoff alkyliert werden. Ein Halogenalkyl

¹¹⁾ Bei pH 13 liegen die untersuchten Verbindungen in wässriger oder methanolisch-wässriger Lösung als freie Basen vor.

¹²⁾ Gemäss dem *Van't Hoff-Dimroth'schen* Satz (Liebigs Ann. Chem. **377**, 134 (1910); **399**, 93 (1913)) sind zwei sich wechselseitig umlagernde Tautomere A und B in beliebigen Lösungsmitteln im Gleichgewicht, wenn ihre Konzentrationen sich verhalten wie ihre Löslichkeit (L) im betreffenden Solvens, multipliziert mit einer Konstanten (G). G ist die absolute Gleichgewichtskonstante. Zum Unterschied von K_{taut} ist sie von der Natur des Lösungsmittels unabhängig: $[A]/[B] = G \cdot L_A/L_B$. In Anbetracht des *Van't Hoff-Dimroth'schen* Satzes, der Resultate der pKa-Messungen und der UV.-Spektren muss das Löslichkeitsverhältnis L_{IV}/L_V mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels einen kleineren Wert annehmen.

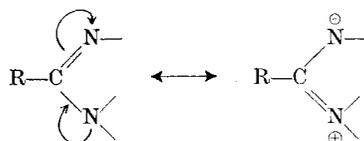
¹³⁾ Aus einfachen elektronentheoretischen Überlegungen geht hervor, dass von den zwei tautomeren Verbindungen I und III I die stabilere Form ist. Betrachtet man die wichtigsten Resonanzformen dieser beiden Verbindungen



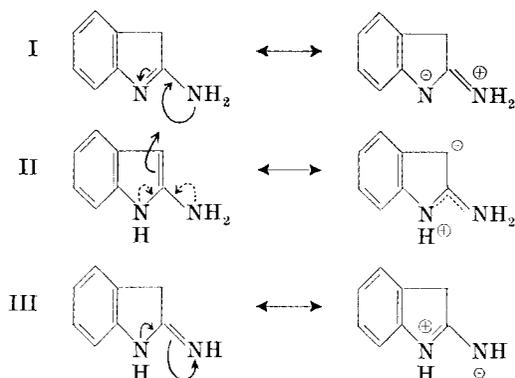
so ergibt sich, dass in den polarisierten Resonanzformen von I die Ladungen besser verteilt sind als bei III. I ist resonanzenergetisch stabiler und muss daher die schwächere Base sein.

¹⁴⁾ *H. v. Pechmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, 869, 2362 (1895); **30**, 1779 (1897), und die Interpretation: *G. E. K. Branch & M. Calvin*, Theory of Organic Chemistry - Advanced Course, S. 196 (Prentice Hall, Inc., New York 1941).

greift als elektrophiles Reagens den basischeren Stickstoff an. Die Resonanzstruktur



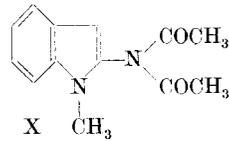
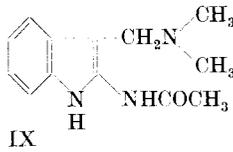
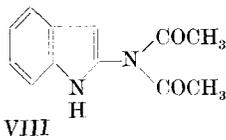
zeigt, dass in Amidinen der doppelt gebundene Stickstoff der basischere ist. Betrachtet man die wichtigsten Resonanzformen der drei Tautomeren des „2-Aminoindols“



so müsste nur die Verbindung der Formel I am Ringstickstoff alkyliert werden, was beim 2-Aminoindolenin der Fall ist. Das 1-Methyl-2-aminoindol, das analog der Struktur II gebaut ist, kann zweimal in Stellung 3 substituiert werden, was mit dem Experiment ebenfalls übereinstimmt.

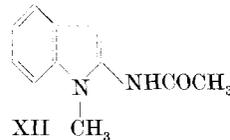
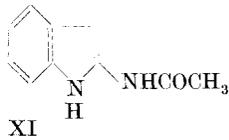
*Pschorr & Hoppe*²⁾ haben gezeigt, dass durch Acetylierung des sogenannten „2-Aminoindols“ mit Essigsäureanhydrid ein Diacetyl-Derivat vom Smp. 140–142° entsteht. Durch milde Hydrolyse dieses Produktes wird leicht eine Acetylgruppe abgespalten, und es entsteht ein Monoacetyl-Derivat vom Smp. 160°. *Rinderknecht, Koechlin & Niemann*³⁾ formulieren in ihrer Arbeit das Diacetyl-Derivat ohne Begründung als 2-Diacetimido-indol der Struktur VIII. Wir haben den Acetylierungsverlauf am 2-Aminoindolenin erneut untersucht und dabei festgestellt, dass die von *Rinderknecht* und Mitarb. vorgenommene Strukturzuteilung für das Diacetyl-Derivat (Smp. 140–142°) nicht richtig ist. Mit diesem haben die zuletzt genannten Autoren eine *Mannich*-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylamin ausgeführt, wobei sie unter Abspaltung eines Acetylrestes die *Mannich*-Base IX erhielten. Diese Reaktion spricht dafür, dass im Diacetyl-Derivat in 3-Stellung keine Acetylgruppe gebunden ist,

schliesst aber die Möglichkeit nicht aus, dass die zweite Acetylgruppe am Indolstickstoff sitzt.



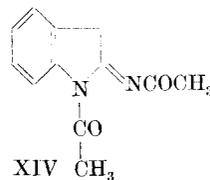
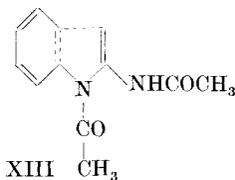
Acetyliert man 1-Methyl-2-aminoindol unter den gleichen Bedingungen wie „2-Aminoindol“, so entsteht nur ein Monoacetyl-Derivat vom Smp. 154–155°, obwohl der Bildung eines Diacetyl-Derivates der Formel X in Analogie zur Formulierung von *Rinderknecht* und Mitarb. nichts im Wege steht.

Das Spektrum (Fig. 3) des N-Methyl-monoacetyl-Derivates ist dem Spektrum des nichtmethylierten Monoacetyl-Derivates (Smp. 160°) sehr ähnlich; da letzteres kein 3-Acetyl-Derivat sein kann, besitzen die monoacetylierten Aminoindole die Strukturen XI bzw. XII:



Würde das Diacetyl-Derivat (Smp. 140°) nach *Rinderknecht* und Mitarb. die Struktur VIII besitzen, so müsste das Monoacetyl-Derivat (Smp. 160°) der Struktur XI unbedingt als Zwischenprodukt während der Reaktion erscheinen. Wir haben das Monoacetyl-Derivat XI unter denselben Bedingungen wie „2-Aminoindol“ acyliert und erhielten neben Ausgangsmaterial ein isomeres Diacetyl-Derivat vom Smp. 221°. Das Diacetyl-Derivat vom Smp. 140° entstand nicht; somit kann XI unter diesen Reaktionsbedingungen kein Zwischenprodukt für VIII sein.

Auf Grund dieses Befundes besitzt das Diacetyl-Derivat vom Smp. 140° nicht die Struktur VIII, sondern XIII:



Die tautomere Struktur XIV wird wegen des Vorhandenseins einer NH-Bande im IR.-Spektrum ausgeschlossen¹⁵⁾.

¹⁵⁾ Dasselbe Argument (Vorhandensein einer NH-Bande) gilt für XII und zufolge der durch UV.-Spektren bewiesenen strukturellen Verwandtschaft auch für XI; deren tautomere Formen sind somit ebenfalls auszuschliessen.

Eine weitere Stütze erhält Struktur XIII aus der Deutung des UV.-Spektrums des Diacetylderivates (Smp. 140°). Besäße letzteres die 2-Diacetimido-Struktur nach *Rinderknecht* und Mitarb., so müsste sein Spektrum dem Indolspektrum ähnlich sein, so wie z. B. das o-Diacetimido-benzyleyanid auch ein Benzolspektrum besitzt.

Die Kurven in Fig. 4 zeigen, dass die zwei Acetylreste am Stickstoff die Resonanz seines freien Elektronenpaares mit den π -Elektronen des Benzolkerns fast vollständig ausschalten.

Wie man aus Fig. 5 (Kurve 1) ersieht, ist das Spektrum des Diacetyl-Derivates (Smp. 140°) stark verschieden vom Indolspektrum; es ist ähnlich demjenigen eines Gemisches von XV und XI (Kurve 2), welche übereinandergesetzt die vermutete Struktur XIII ergeben.

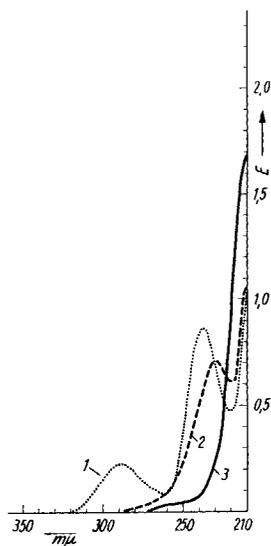
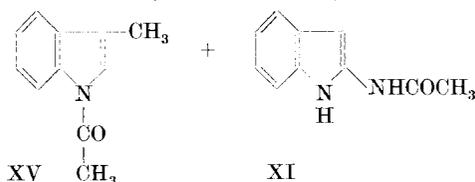


Fig. 4.

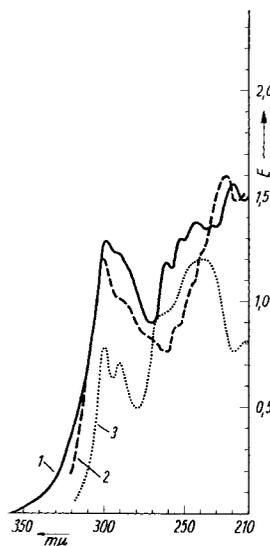


Fig. 5.

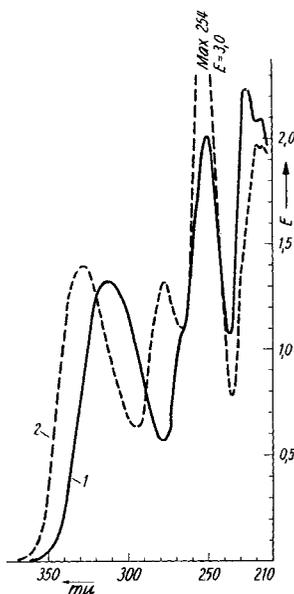
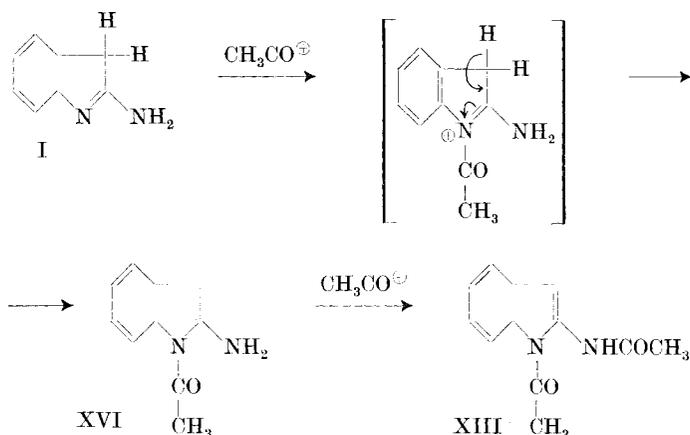


Fig. 6.

- | | | | | |
|---------|---------|-------|---|---------------------------|
| Fig. 4. | Kurve 1 | | o-Aminobenzyleyanid in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| | Kurve 2 | ----- | o-Acetamidobenzyleyanid in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| | Kurve 3 | ———— | o-Diacetamidobenzyleyanid in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| Fig. 5. | Kurve 1 | ———— | 1-Acetyl-2-acetamidoindol in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| | Kurve 2 | ----- | Gemisch von 1-Acetyl-3-methylindol und 2-Acetamidoindol im Verhältnis 1:1 | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| | Kurve 3 | | 1-Acetyl-3-methylindol in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| Fig. 6. | Kurve 1 | ———— | 1-Acetyl-2-aminoindol in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |
| | Kurve 2 | ----- | 2-Acetamido-3-acetylindol in Alkohol | $\epsilon = E \cdot 10^4$ |

Das isomere Diacetyl-Derivat vom Smp. 221⁰, welches bei der Acetylierung des Monoacetyl-Derivates entsteht, besitzt ebenfalls kein dem Spektrum des Indols ähnliches Spektrum, sondern ein bedeutend langwelligeres. Für dieses Diacetyl-Derivat kommt daher nur Struktur XVIII oder XIX in Frage. UV.- und IR.-Spektrum dieser Verbindung lassen sich besser mit der Enolform XVIII vereinbaren (Fig. 6, Kurve 2).

Analog den Methylierungen des 2-Aminoindolenins verläuft die Acylierung, bei welcher ebenfalls ein elektrophiler Angriff stattfindet, gemäss folgendem Schema:

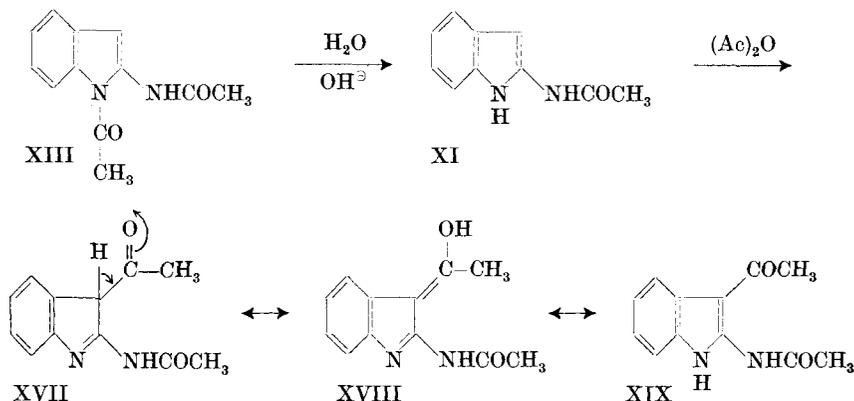


Dabei wird zuerst der Ringstickstoff acyliert. Das Zwischenprodukt XVI, d. h. das 1-Acetyl-2-aminoindol (Smp. 178⁰, UV.-Spektrum Fig. 6, Kurve 1) kann man nach der Acetylierungsmethode von *Pschorr & Hoppe* nicht fassen, weil es durch das überschüssige Acetanhydrid (Acetanhydrid dient bei dieser Methode als Lösungsmittel) zum 1-Acetyl-2-acetamidoindol (XIII) umgewandelt wird. Es entsteht dagegen in guter Ausbeute, wenn man 2-Aminoindolenin in Pyridinlösung mit der berechneten Menge Acetylchlorid behandelt.

Von den zwei Acetylgruppen in Verbindung X ist die am Ringstickstoff gebundene leichter verseifbar, weil der Indolstickstoff eine bessere „leaving group“ ist als der Aminstickstoff und weil ihr Carbylkohlenstoff bedeutend elektrophiler ist.

Durch kurzes Erwärmen des Diacetyl-Derivates XIII mit wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung entsteht, wie bereits erwähnt, das 2-Acetamidoindol (XI) (Smp. 160⁰). Diese Verbindung lässt sich durch erneutes Acetylieren gemäss den Reaktionsbedingungen von *Pschorr & Hoppe*²⁾ nicht mehr zum Diacetyl-Derivat XIII rückverwandeln. Versucht man die Acetylierung von XI zu erzwingen (durch Kochen mit Acetanhydrid), so entsteht neben wenig XIII zur Haupt-

sache ein isomeres Diacetyl-Derivat vom Smp. 221°, welches die Struktur XVIII bzw. XIX besitzt.



Experimenteller Teil.

2-Aminoindolenin-hydrochlorid: Die nach *Pschorr & Hoppe*²⁾ hergestellte Base ist stets kristallwasserhaltig; sie hat keinen definierten Smp. (in der Literatur ist kein Smp. angegeben). Durch Umkristallisation liess sie sich nicht gut reinigen, da sie sehr sauerstoffempfindlich ist. Ihre Salze (Hydrochlorid, Pikrat, Sulfat) sind in trockenem Zustand gegenüber Sauerstoff unempfindlich. Das Hydrochlorid liess sich folgendermassen herstellen und reinigen:

Die rohe, kristallwasserhaltige, noch feuchte Base wurde in wenig Alkohol gelöst und möglichst rasch mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst. Zur heissen wässrigen Lösung wurde siedendes Aceton portionenweise bis zur Trübung zugefügt. Das Hydrochlorid kristallisierte beim Erkalten in praktisch farblosen, dünnen Blättchen. Smp. 226° (Zers.).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}$ (168,625) Ber. C 56,98 H 5,38% Gef. C 57,05 H 5,13%

2-Aminoindolenin: Die aus dem reinen Hydrochlorid durch Fällen mit Ammoniak gewonnene Base wurde im Hochvakuum bei 60° 12 Std. über P_2O_5 getrocknet und hierauf im Hochvakuum bei einem Druck von $2 \cdot 10^{-6}$ mm Hg sublimiert. Die Temperatur muss so gewählt werden, dass die Base während der Sublimation nicht schmilzt, da sie sich sonst grösstenteils unter Ammoniakabgabe zersetzt. Deshalb lässt sich eine nicht vorgereinigte Base ohne Zersetzung nicht sublimieren. Die reine Base sublimierte bei 130°/0,02 mm Hg ohne Zersetzung. Smp. im offenen Röhrchen unter Violettfärbung und Ammoniakentwicklung bei 138°, im evakuierten Röhrchen unter Gasentwicklung, aber ohne Verfärbung, scharf bei 165°.

1-Methyl-2-aminoindol-hydrojodid: 1 g feuchtes 2-Iminoindolenin wurde in möglichst wenig heissem Alkohol gelöst, die Lösung mit 5 ml Methyljodid versetzt, die Mischung 12 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der braune kristalline Rückstand wurde dreimal aus abs. Alkohol umkristallisiert. Die erhaltenen langen, farblosen Nadeln schmolzen bis 260° nicht; oberhalb dieser Temperatur trat allmählich deutliche Zersetzung ein. Ausbeute 530 mg.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{J}$ (274,114) Ber. C 39,43 H 4,05% Gef. C 39,34 H 3,90%

1-Methyl-2-aminoindol-hydrojodid (durch methylierende Cyclisierung von o-Aminobenzylcyanid): 5 g o-Aminobenzylcyanid wurden in möglichst wenig Alkohol gelöst, mit 10 ml Methyljodid vermischt und die Lösung verschlossen drei Tage stehen-

gelassen. Das in feinen, langen Nadeln auskristallisierte 1-Methyl-2-aminoindol-hydrojodid kann gut aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 94% d. Th. Identisch mit dem Hydrojodid des oben beschriebenen Monomethyl-Derivates des 2-Imino-indolins. (Über die allgemeine Anwendungsmöglichkeit dieser Cyclisierungsmethode werden wir in einer weiteren Mitteilung ausführlich berichten.)

1-Methyl-2-aminoindol-hydrochlorid: Eine Lösung von 300 mg 1-Methyl-2-aminoindol-hydrojodid in 8 ml warmem Wasser wurde mit 3 g frisch gefälltem Silberchlorid versetzt und 2 Std. geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Alkohol-Aceton umkristallisiert: Farblose, kleine Prismen ohne Smp. bis 260°; oberhalb 260° deutliche Zersetzung.

$C_9H_{11}N_2Cl$ (182,65) Ber. C 59,18 H 6,07% Gef. C 59,28 H 5,98%

1-Methyl-2-aminoindol-pikrat: 100 mg 1-Methyl-2-aminoindol-hydrochlorid wurden in 3 ml heissem Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge heissgesättigter, alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Pikrat in langen, feinen Nadeln. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 192° (Zers.).

1-Methyl-2-aminoindol: Die Lösung von 5 g 1-Methyl-2-aminoindol-jodmethylat in 100 ml Wasser wurde im Scheidetrichter mit 100 ml Äther überschichtet. Die berechnete Menge 2-n. Natronlauge wurde auf einmal hinzugefügt und die ausgefällte Base durch kurzes Schütteln in Äther aufgenommen. Die abgetrennte ätherische Lösung wurde sehr kurz (2–3 Min.) über Magnesiumsulfat getrocknet und sofort im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein orangerot gefärbtes Öl, wurde im Kugelrohr bei 90°/0,03 mm Hg destilliert. Das Destillat war schwach gelb gefärbt. Erneute Destillation (ohne das Hochvakuum zu unterbrechen) führte zu einem praktisch farblosen, in Nadeln kristallisierten Produkt, welches im Hochvakuum eingeschmolzen bei 57° schmolz. In Gegenwart von Sauerstoff färbte sich die Verbindung sehr rasch orangerot.

$C_9H_{10}N_2$ (146,19) Ber. C 73,94 H 6,90% Gef. 73,99 H 7,12%

Verseifen von 1-Methyl-2-aminoindol-hydrochlorid zu 1-Methyl-oxindol: 100 mg 1-Methyl-2-aminoindol-hydrochlorid wurden im Bombenrohr mit 25 ml Wasser 5 Std. auf 160–170° erhitzt. Die trübe Lösung wurde filtriert und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte nach der Destillation im Kugelrohr (100–110°/0,05 mm Hg), Smp. 84°. Analyse, UV.- und IR.-Spektrum sowie Mischprobe bewiesen die Identität der gewonnenen Substanz mit dem 1-Methyl-oxindol (Smp. 84–86°).

C_9H_9ON (147,17) Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,28 H 6,17%

1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-hydrojodid: 1 g 1-Methyl-2-aminoindol wurde in einer Ampulle mit 6 ml Methyljodid übergossen. Nach Zerschmelzen der Ampulle wurde die Mischung durch Erwärmen und Schütteln homogenisiert. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der durchkristallisierte Ampullen-Inhalt fraktioniert aus Alkohol-Äther kristallisiert. Als Spitzenfraktion liess sich in etwa 40-proz. Ausbeute 2-Aminoindol-hydrojodid isolieren (lange filzige Nadeln). Aus den Mutterlaugen wurde das 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-hydrojodid gewonnen (kleine, kurze Prismen). Smp. 275–280° (Zers.); Ausbeute 25% d. Th.

$C_{11}H_{15}N_2J$ Ber. C 43,72 H 5,00 N 9,27%
(302,17) Gef. „ 43,52 „ 4,80 „ 9,11%

1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-hydrochlorid: Das 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-hydrochlorid wurde aus dem entsprechenden Hydrojodid durch Umsetzung mit Silberchlorid analog der bereits beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Das Hydrochlorid kristallisierte mit 1 Mol Wasser, Smp. 258–260° (Zers.).

$C_{11}H_{15}N_2Cl, H_2O$ (228,7) Ber. N 12,25% Gef. N 12,35%

1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin: 100 mg 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-hydrojodid wurden in kaltem Wasser gelöst, die Lösung mit 2-n. Natronlauge stark alkalisch gemacht und die ausgefällte Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätheri-

schen Lösung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand im Kugelrohr bei Luftbadtemperatur von 80° und einem Druck von 0,1 mm Hg destilliert.

Der Strukturbeweis dieser Base und somit ihrer Salze beruht auf der Interpretation der UV.- und IR.-Spektren sowie der Analysenresultate (N-CH₃, Aktiv-H, C-CH₃). Das durch Methylierung von 1-Methyl-2-aminoindol mit Methyljodid erhaltene Trimethyl-Derivat könnte eines der folgenden vier Isomeren sein: 1,3,3-Trimethyl-iminoindolin, 1-Methyl-2-dimethylaminoindol, 1,3-Dimethyl-2-methylaminoindol oder 1,3-Dimethyl-2-methyliminoindolin. Die Analysenresultate (Aktiv-H 0,57%; N-CH₃ 2,24%; C-CH₃ 3,8%) sprechen eindeutig für die 1,3,3-Trimethyl-2-iminoindolin-Struktur der Base.

1-Methyl-2-acetamido-indol: 300 mg destilliertes und in einer Ampulle unter Vakuum eingeschlossenes 1-Methyl-2-aminoindol wurden mit der fünffachen Menge Acetanhydrid versetzt. Die Lösung wurde sofort intensiv blau und erwärmte sich. Beim Reiben und Kühlen kristallisierte das Gemisch durch. Nun wurde mit Äther verdünnt, abfiltriert und gewaschen. Die noch gefärbten Kristalle wurden durch Sublimation (130°/0,05 mm Hg) und Umkristallisieren aus wenig Alkohol farblos erhalten (Smp. 154–155°).

C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	Ber. C 70,18	H 6,43	N 14,88%
(188,22)	Gef. ,, 70,17	,, 6,58	,, 14,68%

2-Acetamido-3-acetylindol: 200 mg 2-Acetamidoindol²⁾ wurden mit der fünffachen Menge Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss gekocht und danach mit der dreissigfachen Menge Wasser verdünnt. Die ausgeschiedenen, gelb gefärbten Kristalle wurden mit Alkohol gewaschen, im Hochvakuum sublimiert und aus Alkohol umkristallisiert. Die so erhaltenen farblosen Nadeln schmolzen bei 221°.

C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	Ber. C 66,65	H 5,59	N 12,96%
(216,23)	Gef. ,, 66,33	,, 5,42	,, 13,09%

Aus den öligen Mutterlaugen liess sich in geringer Menge das isomere 1-Acetyl-2-acetamidoindol isolieren.

1-Acetyl-2-aminoindol: Zu 2,9 g in 25 ml Pyridin gelöstem 2-Aminoindolenin wurden tropfenweise 1,7 g Acetylchlorid hinzugefügt. Nach 3 Std. wurde das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 ml Äther überschichtet und mit 10 ml 2-n. Natronlauge durchgeschüttelt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht noch einmal mit 50 ml Äther extrahiert. Der kombinierte Ätherextrakt wurde fünfmal mit 30 ml 2-n. HCl ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand liessen sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol 310 mg reines 2-Acetamido-3-acetylindol vom Smp. 221° isolieren.

Die salzsauren Auszüge wurden neutralisiert, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, wobei der Smp. von 140° auf 178° stieg.

C ₁₀ H ₁₀ ON ₂	Ber. C 68,95	H 5,79	N 16,08%
(174,20)	Gef. ,, 68,92	,, 5,96	,, 16,02%

Die Ausführung der Analysen erfolgte in unsern mikroanalytischen Laboratorien, wofür wir Herrn Dr. H. Gysel unsern besten Dank ausprechen.

SUMMARY.

On the basis of the physical constants (pKa, UV. and IR. absorption spectra) of the so-called "2-aminoindole" and its substitution products, and by interpretation of the course of the chemical reaction in alkylations and acylations, this base has been shown actually to have the 2-aminoindolenine structure.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*,
Pharmazeutische Abteilung.