

kaliumbromid in wässriger Lösung eingetragen. Unter lebhaftem Rühren wurde mit 2-n-Salzsäure das 4,4'-Diauro-dimercapto-3,3'-diamino-arsenobenzol gefällt. Es wurde erschöpfend mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Braunes, amorphes Pulver, unlöslich in Alkalien und Säuren.

0.2120, 0.1974 g Sbst.: 0.1035, 0.0964 g Au.

$C_{12}H_{10}N_2S_2As_2Au_2$ (790.42). Ber.: Au 49.90.
Gef.: Au 48.82, 48.83.

770. Richard Wegler und Hans Binder:

Diäthylamide der Indol-3-karbonsäure, β -Indolylessigsäure, Thionaphthen-3-karbonsäure sowie der hydrierten β -Indolylessigsäure.

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Stuttgart.)

Eingegangen am 19. Mai 1937.

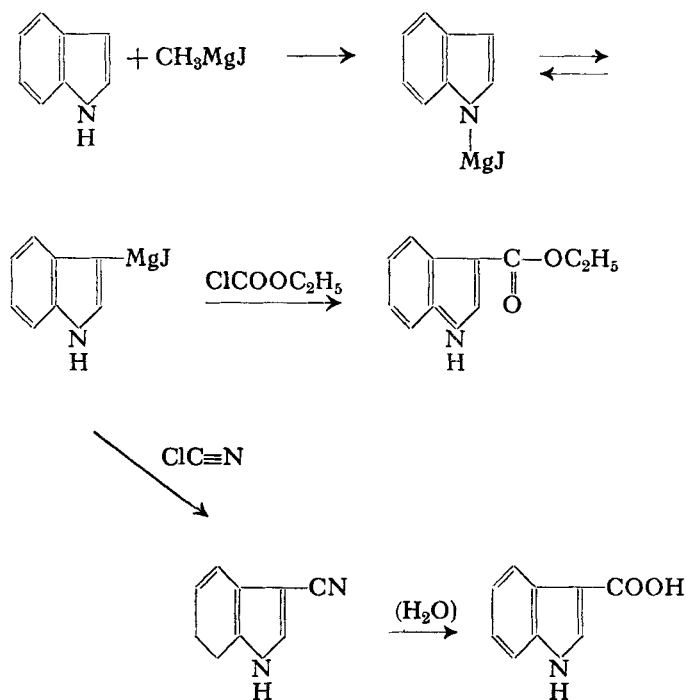
Diäthylamide heterozyklischer Karbonsäuren sowie aromatischer Dikarbonsäuren stellen Herz bzw. Kreislauf anregende Verbindungen dar, wie aus dem Beispiel des Coramins (β -Pyridinkarbonsäurediäthylamid) sowie aus dem in neuerer Zeit von Haffner¹⁾ und Mitarbeitern untersuchten Phthalsäure-di-diäthylamid (Neospiran) hinreichend bekannt ist. Zahlreiche andere dialkylierte Säureamide von Pyridindikarbonsäure wurden durch Patente²⁾ in letzter Zeit zu ähnlicher Verwendung unter Schutz gestellt. Doch sind unsere Kenntnisse über den Einfluß des heterozyklischen Ringsystems auf die Herz- bzw. Kreislaufwirksamkeit entsprechender Karbonsäuredialkylamide noch recht mangelhaft.

Es schien uns aus diesem Grunde von Interesse, Diäthylamide weiterer heterozyklischer Ringsysteme zu untersuchen, bei denen sich die Säureamidgruppe wie im Coramin ebenfalls in β -Stellung zum Heterostickstoffatom befindet. Als erstes Ringsystem zogen wir den Indolring in den Bereich unserer Untersuchungen, stellten aber auch ein Beispiel aus der Thionaphthenreihe dar.

¹⁾ Med. Klinik 1935, Nr. 48. — Inaug.-Dissertationen Gauger, 1932, Tübingen, Münz, 1935, Tübingen, und W. Glauner, 1935, Tübingen. — Wegler und W. Frank, Ber. Dtsch. Chem. Ges., zur Zeit im Druck.

²⁾ Chem. Ztrbl. 1936, II, 1438; F. P. 789 639 (Ciba).

Die der β -Pyridinkarbonsäure entsprechende Indolyl-3-karbonsäure ist nach R. Majima³⁾ ebenso leicht wie ihr Äthylester auf folgendem Wege zugänglich:

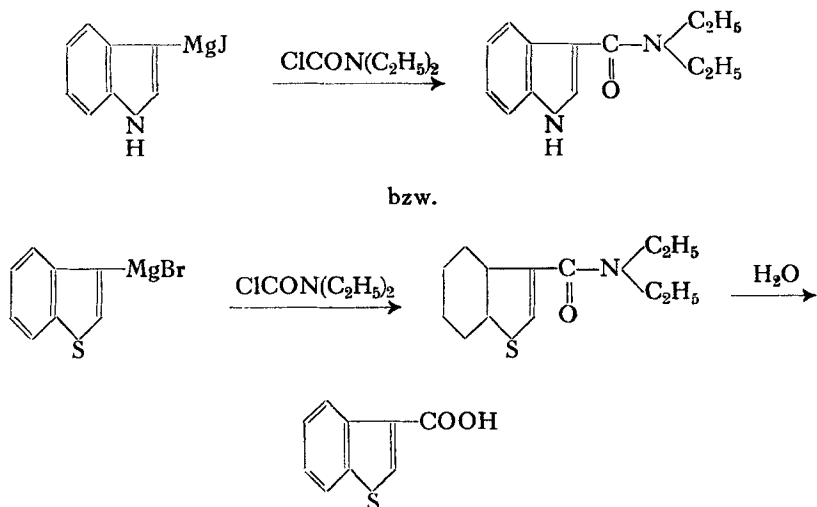


Die sonst übliche — selten versagende — Darstellung eines Säureamides aus dem entsprechenden Säurechlorid durch Umsetzung mit Amin mußte hier außer Betracht bleiben, da fast alle Indolderivate bei der Einwirkung saurer Reagenzien oder solcher Verbindungen, die Salzsäure abspalten, verharzen. So war es auch nicht möglich, das entsprechende Säurechlorid darzustellen. Wir waren aus diesem Grunde darauf angewiesen, zunächst eine Amidbildung zu versuchen durch die meist auch leicht eintretende Reaktion eines Säureesters mit Amin. Unter keinen Bedingungen konnte aber der Äthylester der Indol-3-karbonsäure mit Diäthylamin zum Säure-diäthylamid umgesetzt werden.

Diese negativen Versuche waren der Anlaß, nach einem neuen Weg zur Darstellung des Diäthylamids zu suchen. Es wurde auch

³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3870 (1922).

eine brauchbare Methode gefunden im Umsatz des Indolylmagnesiumjodids mit Diäthylamino-karbonylchlorid⁴⁾ nach folgender Gleichung:



So wurde in recht befriedigender Ausbeute das gesuchte Diäthylamid der Indolyl-3-karbonsäure erhalten, das im experimentellen Teil näher beschrieben ist. Nur der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, daß das Indolyl-3-karbonsäure-amid ebenfalls dargestellt wurde, indem das bei der Synthese von Indol-3-karbonsäure nach *Majima*⁵⁾ als Zwischenprodukt auftretende Nitril mit Lauge vorsichtig verseift wurde, wobei sich das Amid als Verseifungsprodukt fassen läßt.

Um noch weitere Möglichkeiten einer Anwendung des Diäthylaminkarbonylchlorids bei ähnlichen Reaktionen zu prüfen, wurde die Grignard-Verbindung, erhalten aus 3-Thionaphthenbromid und Magnesium, mit dem Karbonylchlorid zur Umsetzung gebracht. Hierbei entstand — wie erwartet — ein Diäthylamid, das in seiner Konstitution sichergestellt wurde durch Analyse sowie Verseifung zur Thionaphthen-3-karbonsäure und deren Analyse. Zur eindeutigen Identifizierung wurde das Diäthylamid auch noch aus Thionaphthen-3-karbonsäurechlorid (zugänglich nach *Komppa* und *Weckmann*)⁶⁾ und Diäthylamin dargestellt und als identisch befunden. Selbstverständlich war auch die oben aus dem Diäthylamid durch Verseifen gewonnene Säure mit der nach *Komppa* dargestellten Säure identisch.

Um den Einfluß kennenzulernen, den eine Methylengruppe ausübt, die sich zwischen Indolring und Diäthylamidgruppe befindet,

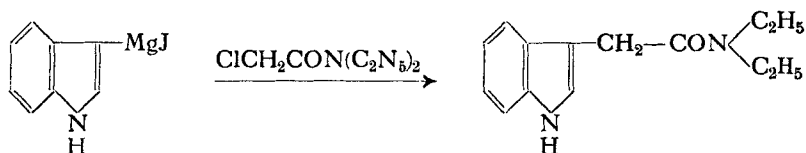
⁴⁾ *Hantzsch und Sauer*, Liebigs Ann. Chem. **299**, 90 (1898).

⁵⁾ *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **57**, 1455 (1924).

⁶⁾ *J. prakt. Chem.* **138**, 118 (1933).

wurde die Darstellung des β -Indolylessigsäurediäthylamids angestrebt. Die Indolylessigsäure hat bekanntlich in neuerer Zeit große Bedeutung erlangt durch die Fähigkeit, als Hetero-auxin aufzutreten, wie Kögl⁷⁾ eingehend gezeigt hat. Die Säure selbst ist nach einem von R. Majima und T. Hoshino⁸⁾ gefundenen Wege verhältnismäßig leicht zugänglich aus Indolylmagnesiumjodid und Chlorazetonitril mit nachfolgender Verseifung.

Wir hofften nun, ebenso leicht, lediglich durch Ersatz des Chlorazetonitrils durch Bromessigester, zu dem Äthylester der Säure zu gelangen, erhielten aber dabei nicht den Ester. Wahrscheinlich trägt Schuld daran eine Konkurrenzreaktion des Indolylmagnesiumjodids mit der Estergruppe des Bromessigesters. Die Estergruppe tritt wohl rascher in Reaktion als das Halogen. (Versuche, die naheliegen, Indolylzinkjodid zu benutzen, haben wir bis heute nicht durchgeführt). Der gesuchte Ester war nach einigen neueren Untersuchungen⁹⁾ ohnehin, wenn auch in nicht allzu guter Ausbeute, zugänglich durch übliche Veresterung der Indolylessigsäure mit Alkohol. Damit hofften wir auch aus dem Ester durch Umsatz mit Diäthylamin zu dem Diäthylamid der Indolylessigsäure zu gelangen, wenn uns auch das negative Ergebnis der Reaktion zwischen Indol-3-karbonsäureester und Diäthylamin Anlaß zu Bedenken gab. Tatsächlich ergab sich auch hier aus dem Ester und Diäthylamin nie das gewünschte Amid. Auch dieses Amid mußte deshalb auf andere Weise dargestellt werden. Dies gelang mit recht guter Ausbeute wieder unter Benutzung der Grignard-Verbindung des Indols und Umsetzung mit Chlorazetodiäthylamid. Bei letztgenanntem Körper sind die Gefahren einer Reaktion der tertiären Amidgruppe mit der Grignard-Verbindung, ehe das Halogen in Reaktion tritt, wesentlich geringer als beim Chlor- oder Bromessigester. Es ergab sich auch mühelos auf diese Weise die Darstellung des Diäthylamids der β -Indolylessigsäure in guter Ausbeute:



Nun erfüllte aber die Mehrzahl der von uns dargestellten Diäthylamide eine wesentliche Forderung für eine evtl. mögliche Anwendung nicht, nämlich die der Wasserlöslichkeit. Im Gegensatz zum Coramin, das infolge seiner noch basischen Eigenschaften ein leicht lösliches Chlorhydrat bildet, fehlen den Diäthylamiden der Indolreihe basische Eigenschaften praktisch vollständig. Auch die

⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **68** (A), 16 (1935).

⁸⁾ Ebenda **58**, 2043 (1925).

⁹⁾ R. W. Jackson, J. biol. Chemistry **88**, 659 (1930) bzw. Chem. Ztrbl. **1931**, I, 614. Kögl, Hoppe-Seiler's Ztschr. physiol. Chem. **235**, 201 (1935).

das Phthalsäure-di-diäthylamid auszeichnende gute Wasserlöslichkeit besitzen nur die Diäthylamide des Thionaphthens in geringem Maße; die Amide des Indols sind fast wasserunlöslich.

Wir hofften nun, zu basischen Derivaten der Indolyl-säureamide zu gelangen durch Hydrierung des Heteroringes im Indol. Es ergab sich aber, daß unter den üblichen Bedingungen das Indolyl-3-karbonsäurediäthylamid weder unter Anwendung von Palladium noch Platin in den verschiedensten Lösungsmitteln in praktisch brauchbarem Maße zu hydrieren war. Das ist etwas auffallend, nachdem sich das Indol selbst, wenn auch schwer, katalytisch reduzieren läßt. Aber schon Kögl¹⁰⁾ hat die schwere Reduzierbarkeit gewisser Indolderivate kennengelernt, und im vorliegenden Falle scheint die direkt am Kern sitzende Diäthylamidgruppe eine Hinderung für die Reduktion zu bedeuten. Dies zeigt sich recht deutlich dadurch, daß es uns gelang, das Diäthylamid der β -Indolylessigsäure katalytisch zu reduzieren, allerdings auch hier erst unter Anwendung beträchtlicher Mengen an Platinkatalysator bei Temperaturen von 70 bis 75°. Dabei wird aber die Stufe des Dihydro-indolyl-essigsäurediäthylamids leicht übersprungen unter Weiterreduktion zum Oktahydro-indolyl-essigsäurediäthylamid.

Die so erhaltenen Verbindungen stellen zähe Flüssigkeiten dar, deren Kristallisation nicht gelang. Leicht kristallisieren aber die Pikrate; in einem Falle leistete uns auch das in neuerer Zeit von W a n a g¹¹⁾ vorgeschlagene 2-Nitro-1,3-indandion gute Dienste. Präparativ über die Pikrate eine Trennung der verschiedenen hydrierten Produkte durchzuführen, erwies sich wegen zu geringer Löslichkeitsunterschiede der Pikrate als unmöglich. Es gelang aber trotzdem, einigermaßen befriedigend eine Trennung zu erzielen unter Ausnützung der stark verschiedenen Basizität des Dihydro- bzw. Oktahydroproduktes. Ähnlich hat schon Willstätter und Jaquet¹²⁾ bei Hydrierungsprodukten des Indols eine Trennung durchgeführt. Wenigstens beim Diäthylamid der β -Indolylessigsäure erreichten wir so in Form der Dihydro- und Oktahydroverbindung basische Produkte, die mit Salzsäure leichtlösliche Chlorhydrate geben.

Es sei hier auf andere Versuche, zu löslichen Derivaten zu gelangen, nicht weiter eingegangen, da die entsprechenden Verbindungen ohne allgemeinere Bedeutung sind und Einzelheiten im Versuchsteil näher geschildert werden.

Eine pharmakologische Prüfung durch Herrn Prof. F. H a f f n e r¹³⁾ in Tübingen ergab bei allen Verbindungen eine stark erregende Wirkung. Auffallenderweise hat auch das vollständig hydrierte Produkt aus β -Indolylessigsäurediäthylamid noch diese starke Erregungswirkung in Höhe des Coramins. Ebenso ist hier eine Herzwirksamkeit festzustellen.

¹⁰⁾ Hoppe-Seiler's Z. physiol. Chem. **235**, 201 (1935).

¹¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1069 (1936) und **70**, 547 (1937).

¹²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **51**, 779 (1928).

¹³⁾ Herrn Professor Haffner sei auch an dieser Stelle unser verbindlicher Dank für die Vornahme der pharmakologischen Prüfung der Verbindungen ausgesprochen.

Beschreibung der Versuche.

Indolyl-3-karbonsäure-diäthylamid.

Das aus 7.2 g Magnesium, 4.5 g Jodmethyl und 25 g Indol in absol. Äther dargestellte Indolylmagnesiumjodid wird mit 33 g Diäthylamino-karbonylchlorid unter Eiskühlung versetzt und anschließend eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird nach Zusatz von einigen Hundert ccm Äther unter Eiskühlung mit verd. Essigsäure versetzt, nötigenfalls wird noch etwas verd. Salzsäure zugegeben. Nach dem sofort erfolgten Abheben der Ätherschicht wird nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Mitunter kristallisiert aus den vereinigten ätherischen Lösungen sofort das Diäthylamid. Meist wird aber die Lösung klar bleiben, da die Essigsäure eine gute Löslichkeit des Diäthylamids in dem Äther-Essigsäure-Gemisch bewirkt. Wird die rot gefärbte Ätherlösung auf einmal mit einem genügenden Überschuß an Natronlauge (sehr verdünnt) gewaschen, so beginnt sehr bald die Abscheidung des Diäthylamids in Form schöner Kristalle. Die in Äther schwer lösliche Verbindung läßt sich aus verd. Alkohol oder Xylol umkristallisieren und besitzt dann den Schmp. 151 bis 151.5°. Ausbeute 20 g.

Das Indolyl-3-karbonsäure-diäthylamid ist fast unlöslich in Wasser, schwer löslich in Äther, leicht löslich in heißem Alkohol, kaltem Eisessig und konz. Salzsäure.

5.077, 5.270 mg Subst.: 0.583 ccm N_2 (21°, 741 mm). 0.622 ccm N_2 (22°, 726 mm).

$C_{13}H_{16}ON_2$. Ber.: N 12.96. Gef.: N 13.00, 13.05.

Verseifung zur Indolyl-3-karbonsäure.

Eine Probe des Diäthylamids wird mit alkoh. Kalilauge unter Rückfluß einige Stunden gekocht, unter Abdampfen des Alkohols noch kurze Zeit im offenen Kölbchen weiter verseift, bis ein dicker Brei entstanden ist. Beim Neutralisieren mit verd. Salzsäure scheidet sich eine Verbindung aus, die, aus Alkohol unter Tierkohlezusatz umkristallisiert, den Schmp. 215° ergab und mit einer nach Majima zum Vergleich dargestellten Indolyl-3-karbonsäure keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Pikrat des Diäthylamids: Mit einer äquivalenten Menge Pikrinsäure in möglichst wenig Alkohol scheidet sich nach kurzer Zeit eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 129.5 bis 130° ab.

2.816 mg Subst.: 0.380 ccm N_2 (12°, 745 mm).

$C_{13}H_{16}ON_2 + C_6H_3O_7N_3$. Ber.: N 15.73. Gef.: N 15.84.

Thionaphthen-3-karbonsäurediäthylamid.

Die Grignard-Verbindung wird erhalten aus 22 g 3-Bromthionaphthen und 2.3 g Magnesium in 35 ccm absol. Äther unter Zusatz einer geringen Menge Jod. Unter Eiskühlung wird das mit absol. Äther verdünnte Diäthylaminokarbonylchlorid bei einer Reaktions-Temperatur von etwa 30° zugegeben. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das Reaktionsgemisch noch etwa 1 Std. auf 100° erhitzt. Es entsteht eine braune, schmierige Masse, die nach dem Abkühlen mit Eiswasser durch verd. Salzsäure unter gleichzeitigem Zusatz von etwa 300 ccm Äther zersetzt wird. Aus der Ätherlösung läßt sich das Diäthylamid gewinnen; dabei geht bei der Vakuumdestillation zuerst

etwas Thionaphthen, anschließend Brom-thionaphthen und dann bei 140 bis 180° ein pyridinähnlich riechendes Produkt über, das nicht näher untersucht wurde. Bei 220° destilliert ziemlich einheitlich das gesuchte Thionaphthen-3-karbonsäurediäthylamid über. Nach mehrfacher Destillation ergaben sich 4 bis 5 g reines, farb- und geruchloses Öl vom Sdp.₁₁ = 220°.

Denselben Siedepunkt zeigt Diäthylamid, das aus Thionaphthen-3-karbonsäurechlorid mit Diäthylamin dargestellt worden war. Durch Verseifung mit verd. Schwefelsäure erhielten wir Thionaphthen-3-karbonsäure, die identisch mit einer nach K o m p p a dargestellten Säure war.

Analyse des Diäthylamids: 4.260 mg Sbst.: 0.230 ccm N₂ (24°, 737 mm).
C₁₃H₁₅ONS. Ber.: N 6.03. Gef.: N 6.10.

Diäthylamid aus dem Thionaphthen-3-karbonsäurechlorid: 3.077 mg Sbst.: 0.170 ccm N₂ (24°, 737 mm).

C₁₃H₁₅ONS. Ber.: N 6.03. Gef.: N 6.24.

Indol-3-karbonsäureamid.

1 g Indolyl-nitril (M a j i m a) wird mit 45 ccm 5%iger Kalilauge versetzt und so viel Äthylalkohol zugegeben, daß das Nitril in Lösung geht (etwa 20 ccm). Durch 5stündiges Kochen wird verseift und das restliche Nitril (½ g) mit Äther beseitigt. Wird die stark alkalische Lösung fast neutralisiert, so fällt eine rötlich gefärbte Verbindung aus, die — mehrmals aus viel Xylol umkristallisiert — einen Schmp. von 200° ergab. Mit konz. Alkali weiter verseift, ergab sich Indol-3-karbonsäure.

4.606, 3.720 mg Sbst.: 0.710 ccm N₂ (18°, 738 mm), 0.575 ccm N₂ (17°, 738 mm).

C₉H₇ONS. Ber. N 17.50. Gef.: N 17.56, 17.7.

β-Indolylessigsäure-diäthylamid.

Zu dem aus 4.8 g Magnesium, 30 g Jodmethyl und 17 g Indol dargestellten Indolylmagnesiumjodid wird in absol.-ätherischer Lösung unter Eiskühlung eine Lösung von 21 g Chlorazeto-diäthylamid in 30 ccm absol. Äther getropft, wobei sich das Reaktionsgemisch stark erwärmt, weshalb gute Kühlung notwendig ist. Nach 2stündigem Stehen bei etwa 20° wird der Äther abdestilliert und der Rückstand noch 3 Stdn. auf kochendem Wasserbad erwärmt. Die tiefrote, glasige Masse wird nach dem Abkühlen mit etwa ½ l Äther versetzt und mit einem kräftigen Überschuß von verd. Essigsäure sowie etwas Schwefelsäure zerlegt. Auch hier kann, wie bei Indolyl-3-karbonsäurediäthylamid schon aus der Ätherlösung das Diäthylamid auskristallisieren, falls es nicht durch genügende Mengen Äther und Essigsäure in Lösung gehalten wird. Nach Beseitigung der Essigsäure mit verd. kalter Lauge oder besser Sodalösung fällt rasch das β-Indolyl-essigsäurediäthylamid aus. Es wird abfiltriert und mit etwas Äther gewaschen.

Aus 50%igem Alkohol oder Xylol umkristallisiert, ergibt sich ein Schmp. von 101°. Die Verbindung ist, wie alle Diäthylamide des Indols, geruchlos. Ausbeute an reinem Diäthylamid 21 g.

4.830 mg Sbst.: 0.526 ccm N₂ (24°, 742 mm).

C₁₄H₁₈ON. Ber.: N 12.17. Gef.: N 12.22.

Bei der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge ergab sich Indolylessigsäure mit dem Schmp. 164°, identisch mit einer nach Majima dargestellten Säure.

Pikrat: Gelbe Kristalle aus sehr wenig Alkohol. Schmp. 139 bis 140°.

1.285 mg Sbst.: 0.168 ccm N₂ (13°, 745 mm).

C₁₄H₁₈ON₂ + C₆H₅O₇N₃. Ber.: N 15.25. Gef.: N 15.29.

β-Indolylazetamid.

1 g Indolylessigester (aus Indolylessigsäure und Äthylalkohol) wird mit 80 ccm konz. Ammoniak 20 Min. unter zeitweiliger Zugabe von Ammoniak gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Nadeln ab, die abfiltriert und mit Äther gewaschen werden. Aus heißem Wasser umkristallisiert, ergibt sich ein Schmp. von 150.5°. Die Verbindung erwies sich durch den Mischschmp. als identisch mit dem von Hoshino durch partielle Verseifung des Indolylazetonitrils erhaltenen β-Indolylazetamid. Etwa 0.25 g unveränderter Ester wurden bei der Reaktion zurückerhalten.

Versuche, einen Umsatz mit Diäthylamin und Ester zu erzielen, waren ergebnislos sowohl unter den eben geschilderten Bedingungen, als auch bei Temperaturen bis 200° im Bombenrohr.

2.3-Dihydro- und Okta-hydro-3-indolylessigsäure-diäthylamid.

Voraussetzung für die Möglichkeit einer katalytischen Reduktion ist sorgfältig gereinigtes 3-Indolylessigsäurediäthylamid, da unreinere Präparate, obwohl sie den richtigen Schmelzpunkt zeigen, eine die Hydrierung lähmende Beimengung zu enthalten scheinen. (Der Geruch nach Indol muß vollständig fehlen.)

Der Katalysator wurde dargestellt aus 0.7 g Platinchlorid, 0.1 g Palladiumchlorür und 9 g Aktivkohle. Nach Bildung des Katalysators wird dieser solange mit dest. Wasser gewaschen, bis keine Salzsäure mehr im Waschwasser nachgewiesen werden kann. Mit diesem Katalysator werden 7 g Diäthylamid nach dem Lösen in 200 ccm Eisessig der Reduktion unterworfen. Nach kurzer Zeit steht die Wasserstoffaufnahme still und wird erst wieder bei einer Temperatur über 60° in Gang gebracht. Bei weiteren Hydrierungen wurde stets bei 70° unter Atmosphärendruck gearbeitet. Nach etwa 12 Stdn. ist die für Oktahydroprodukt berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen.

Der Eisessig wird nach dem Abfiltrieren der Lösung im Vakuum bis auf wenige ccm eingeengt; hierauf werden etwa 200 ccm Wasser zugesetzt. Die Lösung wird nun mit Äther überschichtet und mit Schwefelsäure (keinen Schwefelsäureüberschuß!) deutlich kongosauer gemacht. Im Äther befindet sich das evtl. noch vorhandene unhydrierte Diäthylamid. Zweckmäßigerweise wird die saure Lösung mit Äther extrahiert. Wird aber bei der Hydrierung auf eine vollständige Absättigung mit Wasserstoff geachtet, so findet sich meist keine Spur mehr an Ausgangsmaterial.

Aus der extrahierten sauren Lösung wird umgehend mit Alkali die Oktahydroverbindung in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Dihydroverbindung findet sich bei ausreichender Hydrie-

rung nicht. Die Ausbeute an Oktahydroverbindung betrug im vorstehenden Versuch nach der Hochvakuumdestillation 6 g.

Die Base stellte ein fast farbloses, zähes Öl vom Sdp. 146 bis 147° bei 0.75 mm dar. Leicht löslich in Mineralsäuren, organ. Säuren sowie Alkohol und Äther. Wenn die Base keine Dihydroverbindung enthält, färbt sie sich an der Luft nicht rot! Der Geschmack ist brennend bitter.

Schwierigkeiten bereitet die Darstellung des 2,3-Dihydro-indolylessigsäurediäthylamides. Man hydriert dabei ähnlich wie vorher geschildert, unterbricht aber die Wasserstoffaufnahme, nachdem etwa $\frac{1}{3}$ mehr an Wasserstoff aufgenommen worden ist, als zur Reduktion der ganzen Menge bis zur Dihydrostufe notwendig wäre. Nun wird die filtrierte Lösung im Vakuum eingengt, aber unter Durchleiten eines Kohlensäurestromes, da das Dihydroprodukt außerordentlich luftempfindlich ist und sich sofort rot färbt. Wenn noch wenige ccm Eisessig vorhanden sind, wird mit ausgekochtem Wasser verdünnt, verd. Lauge zugesetzt und sofort mit Äther extrahiert.

Aus der Ätherlösung kristallisiert in der Kälte meist schon alles Ausgangsprodukt aus. Nötigenfalls wird etwas eingengt und bei Zimmertemperatur soviel Petroläther zugesetzt, bis eine leichte Trübung eintritt, und nun 2 Stdn. lang zur Kristallisation bei -2° gehalten. Evtl. neu sich ausscheidendes Ausgangsmaterial wird abfiltriert und mit wenig kaltem Äther gewaschen. Der Waschäther wird mit der anderen Äther-Petrolätherlösung vereinigt und mit $\frac{n}{10}$ -Salzsäure versetzt, bis die wässrige Lösung gerade nachweisbar gegen Lackmus sauer reagiert. Zur Sicherheit werden wieder einige Tropfen $\frac{n}{10}$ -Natronlauge zugesetzt. Die stärker basische Oktahydroverbindung befindet sich nun in der wässrigen Lösung. Im Äther ist reine Dihydroverbindung.

Sie stellt ein ähnlich wie die Oktahydroverbindung siedendes Öl dar, das sich aber nur bei einem geringen Säureüberschuß klar löst. An der Luft tritt mit Säure rasch Bildung roter Lösungen ein. Die Ausbeute an Dihydroverbindung betrug bei verschiedenen Versuchen meist etwa 10 bis 15%.

Das Pikrat der Dihydroverbindung, aus Äther gewonnen, zeigt den Schmp. 170 bis 172°. Es bildet gelbe Kristalle und ist in kaltem Alkohol schwer löslich.

5.506 mg Sbst.: 0.753 ccm N_2 (220°, 740 mm).

$C_{14}H_{20}ON + C_6H_5O_7N_3$. Ber.: N 15.18. Gef.: N 15.14.

Salz mit 2-Nitro-1,3-diketohydrinden: Gelbe Kristalle aus Alkohol, Schmp. 184° (Zers.).

2.514 mg Sbst.: 0.214 ccm N_2 (21°, 750 mm).

$C_{14}H_{20}ON + C_6H_5O_4N$. Ber.: N 9.93. Gef.: N 9.98.

Okta-hydro-indolylessigsäurediäthylamid.

2.748, 1.404 mg Sbst.: 0.286 ccm N_2 (19°, 742 mm), 0.147 ccm N_2 (18°, 744 mm).

$C_{14}H_{20}ON_2$. Ber.: N 11.76. Gef.: N 11.88, 12.00.

Pikrat der Okta-hydro-Verbindung: Erhältlich durch Vereinigung der beiden Komponenten in absol. Ätherlösung. Aus Methanol strahlige, gelbe Nadelchen, die nicht ganz scharf schmelzen bei 177 bis 178.5°. Mit dem Pikrat der Dihydroverbindung ergab sich eine starke Schmelzpunktsdepression.

4.590 mg Sbst.: 0.607 ccm N_2 (20°, 740 mm).

$C_{14}H_{26}ON_2 + C_6H_3O_7N_3$. Ber.: N 15.0. Gef.: 15.01

Hydrierung des Indol-3-karbonsäurediäthylamids.

Bei der Reduktion wurde analog verfahren wie vorher. Jedoch war nur die Aufnahme einer geringen Menge Wasserstoff zu erzwingen. Am besten ging die Hydrierung in 25%iger Salzsäure, ohne auch hier eine einigermaßen vollständige Reduktion zu erreichen.

Es konnten geringe Mengen zweier Pikrate gewonnen werden mit den Schmp. 182 bis 183.5° bzw. 195 bis 198°. Eine weitere Reinigung war wegen der zu kleinen Mengen unmöglich. Die Analysen ergaben Werte, nach denen hier das Dihydro- bzw. Oktahydroprodukt vorliegt. Die Anwesenheit eines teilweise hydrierten Indolderivates ist auch wahrscheinlich durch die Sauerstoffempfindlichkeit der reduzierten Flüssigkeit, da an der Luft rasch Rotfärbung eintritt.

N-Nitroso-indolyl-3-karbonsäure-diäthylamid.

2 g Indolyl-karbonsäure-diäthylamid werden in wenig Eisessig gelöst und in kleinen Portionen etwa 1.3 g Natriumnitrat zugegeben. Nachdem 1 bis 2 Stdn. auf kochendem Wasserbad erhitzt wurde, läßt man abkühlen, wobei sich aus der roten Lösung Kristalle abscheiden, die leicht aus Methanol umkristallisiert werden können. Schmp. 241 bis 242°.

6.297 mg Sbst.: 0.925 ccm N_2 (10°, 739 mm).

$C_{13}H_{15}O_2H_3$. Ber.: N 17.17. Gef.: N 17.23.

N-Amino-indolyl-3-karbonsäure-diäthylamid.

1 g der Nitrosoverbindung wird in 150 ccm Eisessig gelöst und mit Palladiumkohle hydriert. In kürzester Zeit ist die Reduktion der Nitrosogruppe zur Aminogruppe beendet und die Wasserstoffaufnahme steht still. Die Lösung, die sich an der Luft leicht blau färbt, wird im Vakuum unter Durchleiten von Stickstoff eingeeengt und anschließend nach Übersichten mit Äther vorsichtig alkalisch gemacht.

Aus dem Äther scheiden sich bei vorsichtigem Abdampfen Kristalle vom Schmp. 177.5 bis 178° aus. Die Verbindung löst sich schwer in Äther, leicht in kalter, verdünnter Salzsäure.

5.411 mg Sbst.: 0.838 ccm N_2 (10°, 739 mm).

$C_{13}H_{17}ON_2$. Ber.: N 18.18. Gef.: N 18.17.

Versuche, aus der Natriumverbindung¹⁴⁾ des Indolyl-3-karbonsäurediäthylamids (gewonnen durch Einwirkung von Natrium in siedendem

¹⁴⁾ Na-Verbindungen von Indolderivaten: Weißgerber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 3520 (1910).

Methylnaphthalin) mit Bernsteinsäuredichlorid eine am Stickstoff azylierte, als Alkalisalz wasserlösliche Verbindung zu erhalten, ergaben in schlechter Ausbeute ein braunes, alkalilösliches Produkt.

Die Analysen wiesen auf die gesuchte Verbindung hin, doch gelang es nicht, sie einwandfrei rein herzustellen, weshalb eine nähere Wiedergabe der Versuche unterlassen wird.

771. Robert Fischer:

Das Verhalten von Glykosiden bei der Mikrosublimation.

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Innsbruck.)

Eingegangen am 28. Mai 1937.

Der mikrochemische Nachweis von Glykosiden in der Pflanze stößt meist auf große Schwierigkeiten. Es ist dies vor allem durch die geringe Kristallisationsfähigkeit der Glykoside und ihre Eigenschaft bedingt, nicht oder nur in geringem Maße wohl charakterisierte Fällungen zu geben. Die üblichen Farbenreaktionen sind in der Regel nicht spezifisch und meist nur auf die Zuckerkomponente zurückzuführen. Schließlich sind die Methoden der Glykosiddarstellung schon beim Makroverfahren so kompliziert, daß sie sich als Mikroverfahren kaum ausarbeiten lassen dürften. Da man bei der Anwendung rein mikrochemischer Reaktionen nur einen geringen Erfolg erzielte, wurde schon früher und auch in letzter Zeit die Mikrosublimation zum Nachweis von Glykosiden in den Pflanzen herangezogen. Diese zum Nachweis von Pflanzeninhaltsstoffen in vielen Fällen so brauchbare Methode soll jedoch immer mit der entsprechenden Vorsicht gehandhabt werden, um sie nicht durch wahllose Anwendung in Mißkredit zu bringen. Aus der Tatsache, daß man aus einem Pflanzenpulver bei irgendeiner hohen Temperatur ein Mikrosublimat erhält, darf noch lange nicht auf das Vorhandensein eines Glykosides geschlossen werden.

Im folgenden seien nun einige Versuche mitgeteilt, die sich mit der Sublimierbarkeit der Glykoside beschäftigen, wobei die erhaltenen Sublimate sorgfältig untersucht und identifiziert werden. Ferner wurde noch die Brauchbarkeit der Mikrosublimation für den Nachweis in Pflanzenpulvern untersucht. Zu den Sublimationsversuchen diente der von Fischer(1) beschriebene Apparat. Die Schmelzpunktbestimmungen wurden unter dem Mikroskop nach der im Institut üblichen Arbeitsweise durchgeführt (Kofler)(2).

Aesculin.

Das in der Roßkastanie, insbesondere in der Rinde enthaltene, stark fluoreszierende Glykosid wurde vorerst als solches untersucht. Aesculin Merck zeigt einen unscharfen Schmelzpunkt um 160°, der