

Isomérisation par la méthode de Tiffeneau¹⁾.

On a tout d'abord préparé une solution de Br_2Mg anhydre dans de l'éther en traitant 2 gr. de Mg avec de l'acide bromhydrique sec dans 200 cm³ d'éther absolu à 0°. Après un séjour d'une nuit sur du Mg, la solution décantée était jaune et neutre envers le papier congo mouillé. A 100 cm³ de cette solution, on ajouta 5,7 gr. d'époxyde dissous dans 100 cm³ d'éther. Il y eut tout de suite une forte précipitation de couleur crème. En chauffant à ébullition, le précipité sembla entrer partiellement en solution. Après 4 h., l'éther fut distillé et les résidus — une résine jaune — chauffés à 100° pendant 2 h., comme le conseille Tiffeneau. Les produits de réaction furent alors redissous dans l'éther et libérés de tout Mg par lavage à l'eau et à l'acide chlorhydrique. Du produit neutre (5,4 gr.) on fit immédiatement une disemicarbazone. Le produit brut (12,5 gr.) fut extrait avec 200 cm³ d'éthanol bouillant, filtré et lavé à l'éthanol à chaud. Il restait 3,8 gr. insolubles avec un F. 206—208° (décomposition). Des 300 cm³ d'éthanol, on tira encore par cristallisation 1,1 gr. de disemicarbazone du F. 200—202°. Les 3,8 gr. ont donné, après hydrolyse à l'acide chlorhydrique et cristallisation dans l'éther de pétrole, 2,0 gr. de dicétone F. 67—68°, identique à celle obtenue précédemment. Le rendement total en dicétone $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ peut être estimé à environ 50%, soit à peu près le même que celui obtenu par la première méthode. Mais le produit non isomérisé n'est pas détruit et peut servir à une nouvelle opération.

RÉSUMÉ.

La cycloheptadécane-dione-1,9 s'est révélée inactive en tant qu'hormone sexuelle mâle ou femelle.

Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

160. Strychnos-Alkaloide.

8. Mitteilung²⁾.

Synthese des 5-Äthyl-indols

von V. Prelog und Z. Vejdělek.

(14. V. 48.)

Vor kurzem haben wir eine Amino-dicarbonsäure $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ beschrieben, welche beim oxydativen Abbau von Strychnin entsteht und nach unseren heutigen Anschauungen über die Konstitution des Strychnins die Formel I besitzen sollte³⁾. Durch Dehydrierung mit Selen bildete sich daraus in schlechter Ausbeute ein öliges Produkt, welches eine starke Hopkins-Cole-Reaktion auf Indol-Derivate zeigte.

¹⁾ C. r. **207**, 918 (1938).

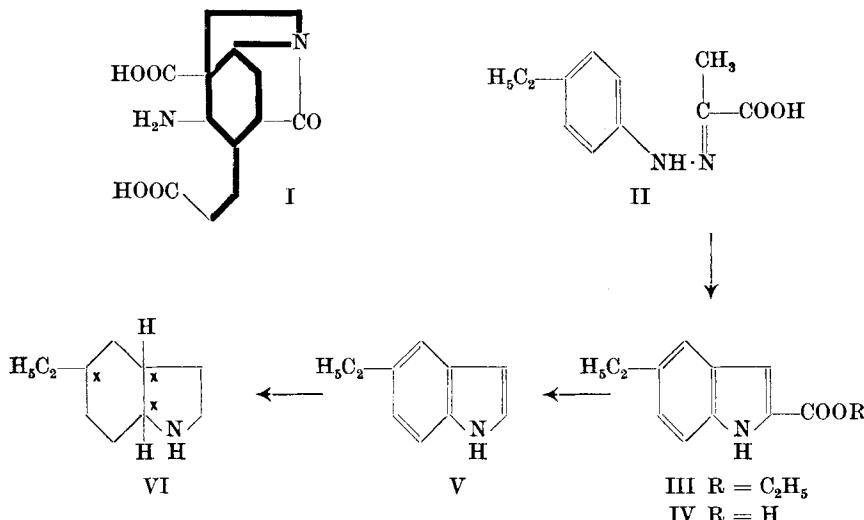
²⁾ 7. Mitt. Helv. **31**, 505 (1948).

³⁾ V. Prelog und M. Kocár, Helv. **31**, 237 (1948).

Da wir vermuteten, dass es sich um unreines 5-Äthyl-indol handeln könnte, stellten wir diese letztere, bisher nicht beschriebene Verbindung zu Vergleichszwecken her.

Die Synthese erfolgte ausgehend vom (4-Äthyl-phenyl)-hydrazin auf dem für die Herstellung anderer analoger Verbindungen vielmals begangenen Wege II—VI¹⁾.

Da wir aus dem ölichen 5-Äthyl-indol keine krystallinen Derivate erhielten, welche für seine Identifizierung geeignet wären, führten wir es durch katalytische Hydrierung mit Platin-oxyd-Katalysator in Eisessig in sein Octahydro-Derivat VI über²⁾. Unter den angewandten Versuchsbedingungen entstand dabei von den vier theoretisch möglichen Diastereomeren in fast quantitativer Ausbeute nur eines, welches schön krystallisierende Salze mit Pikrolonsäure und Styphninsäure gibt, die sich zur Isolierung und Identifizierung gut eignen.



Die auf Grund der Erfahrung mit dem Vergleichspräparat durchgeföhrten Versuche zum Nachweis von 5-Äthyl-indol in den Dehydrierungsprodukten der Amino-dicarbon-säure C₁₈H₁₈O₅N₂ aus Strychnin führten bisher zu keinem positiven Ergebnis. Das 5-Äthyl-indol kommt sehr wahrscheinlich in dem Dehydrierungsprodukt nicht in grösseren Mengen vor.

Der eine von uns (Z. V.) dankt den Vereinigten Pharmazeutischen Werken, Praha, für das Stipendium, welches ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

¹⁾ Vgl. z. B. die Herstellung von 5-Methyl-indol nach W. Robson, J. Biol. Chem. **62**, 502 (1925).

²⁾ Bei der katalytischen Hydrierung von Indol und seinen N-Alkyl-Derivaten wurde bisher immer nur das eine, und zwar das cis-Diastereomere erhalten: R. Willstätter und D. Jaquet, B. **51**, 777 (1918); H. Adkins und H. L. Coonradt, Am. Soc. **63**, 1563 (1941). Zur Stereochemie vgl. F. E. King, J. A. Barltrop und R. J. Walley, Soc. **1945**, 277.

Experimenteller Teil¹⁾²⁾.

Brenztraubensäure-(4-äthyl-phenyl)-hydrazon (II).

53,6 g 4-Äthyl-anilin³⁾ wurden unter Rühren und Kühlung mit einem Eis-Kochsalz-Gemisch in 455 cm³ Salzsäure ($d = 1,16$) eingetropft und bei 0° bis 5° mit einer Lösung von 31,2 g Natriumnitrit in 120 cm³ Wasser diazotiert. Die erhaltene Diazoniumsalz-Lösung wurde unter starkem Rühren innerhalb 5 Minuten mit einer auf 0° vorgekühlten Lösung von 262 g Zinn(II)-chlorid in 226 cm³ konzentrierter Salzsäure versetzt, wobei sich sofort ein dicker, weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsprodukt wurde nach einigem Stehen im Kühlschrank scharf abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen.

Den noch feuchten Niederschlag löste man in 1500 cm³ Wasser und filtrierte die schwach trübe Lösung unter Zusatz von 1 g Aktivkohle. Zu der klaren, auf 10° abgekühlten Lösung tropfte man unter Rühren rasch eine Lösung von 33 g Brenztraubensäure in 150 cm³ Wasser zu. Beim Vermischen bildete sich zuerst eine Trübung, und bald schied sich das rohe Hydrazon in gelblichen Krystallen aus. Man liess über Nacht im Kühlschrank stehen und filtrierte dann das ausgeschiedene Rohprodukt ab. Dieses wurde in 400 cm³ Benzol gelöst, die benzolische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Beim Erkalten schieden sich 69 g einer in weissen Nadeln vom Smp. 118,5° krystallisierenden Verbindung aus. Aus den Mutterlaugen liessen sich weitere 3 g eines weniger reinen Produktes gewinnen (insgesamt 79% der Theorie). Zur Analyse wurde aus Benzol-Petroläther 4mal umgelöst und bei 80° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 122—123°.

3,948 mg Subst. gaben	9,264 mg CO ₂	und 2,392 mg H ₂ O
3,058 mg Subst. gaben	0,376 cm ³ N ₂	(18°, 715 mm)
C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 64,06	H 6,84 N 13,58%
Gef., 64,04	„, 6,78 „,	13,57%

Aus 2,2 g des Brenztraubensäure-(4-äthyl-phenyl)-hydrazons wurde durch Kochen mit 20 cm³ absolutem Alkohol und 2,2 g konzentrierter Schwefelsäure auf übliche Weise der Äthylester hergestellt. Der Ester wurde zur Analyse aus Petroläther umgelöst und im Hochvakuum bei 80—85° sublimiert; farblose Nadeln vom Smp. 96°.

3,632 mg Subst. gaben	8,873 mg CO ₂	und 2,520 mg H ₂ O
2,648 mg Subst. gaben	0,287 cm ³ N ₂	(19°, 709 mm)
C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber. C 66,64	H 7,74 N 11,96%
Gef., 66,67	„, 7,76 „,	11,82%

5-Äthyl-indol-carbonsäure-(2).

Äthylester III. In eine unter Rückfluss zum Sieden erhitzte Lösung von 50 g Brenztraubensäure-(4-äthyl-phenyl)-hydrazone in Alkohol wurde 4 Stunden lang trockenes HCl-Gas eingeleitet. Darauf destillierte man, immer noch im Chlorwasserstoff-Strom, die Hauptmenge des Alkohols ab. Den erhaltenen Kolbenrückstand versetzte man mit Eiswasser, wobei sich ein braungefärbtes Öl ausschied, welches bald krystallin erstarrte. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes wurde nach einigem Stehen im Kühlschrank abgesaugt; der Rest liess sich durch Ausschütteln mit Benzol gewinnen. Das abgesaugte Produkt wurde in den benzolischen Auszügen gelöst und die benzolische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in einem *Hickman*-Kolben destilliert. Bei 0,4 mm gingen 32,8 g (62% der Theorie) eines schwach gelblichen Öls vom Smp. 155—157° über, welches bald krystallin erstarrte. Nach zweimaligem Umkrystallisieren

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. W. Robson, J. Biol. Chem. **62**, 505 (1925).

³⁾ Hergestellt nach C. Willgerodt und W. Bergdolt, A. **327**, 286 (1903), und über das Sulfat gereinigt.

sieren aus Benzin bildet die Verbindung farblose Nadeln vom Smp. 103°, welche zur Analyse bei 90—95° im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,606 mg Subst. gaben	9,485 mg CO ₂	und 2,223 mg H ₂ O
3,400 mg Subst. gaben	0,196 cm ³ N ₂	(19°, 731 mm)
C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 71,86	H 6,96 N 6,45%
	Gef. „ 71,78	, 6,90 „, 6,48%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum der Verbindung zeigt ein Absorptionsmaximum bei 296 mμ (log ε = 4,3).

Freie Säure IV. 26 g des Äthylesters wurden 3 Stunden mit 16 g Kaliumhydroxyd in 20 cm³ Wasser und 250 cm³ Alkohol unter Rückfluss verseift. Die aus dem Verseifungsprodukt auf übliche Weise erhaltene, rohe Säure (19,1 g) wurde aus Benzol umgelöst. Man erhielt dabei 16,06 g einer in farblosen Nadeln krystallisierenden Verbindung und 1,9 g eines weniger reinen Produktes (insgesamt 79% der Theorie). Zur Analyse wurde aus Benzol bzw. Benzol-Benzin umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 100° getrocknet; Smp. 184°.

3,690 mg Subst. gaben	9,459 mg CO ₂	und 2,988 mg H ₂ O
C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N	Ber. C 69,82	H 5,96%
	Gef. „ 69,96	, 6,03%

Die freie Säure zeigt in alkoholischer Lösung im U.V. ein Absorptionsmaximum bei 292 mμ (log ε = 4,3).

Ammoniumsalz. In eine Lösung von 10 g 5-Äthyl-indol-carbonsäure-(2) in 250 cm³ Äther wurde trockenes Ammoniak eingeleitet, wobei das in Äther unlösliche Ammoniumsalz der 5-Äthyl-indol-carbonsäure-(2) vom Smp. 182—183° (Zersetzung) fast quantitativ ausfiel.

5-Äthyl-indol (V)¹⁾.

10,89 g Ammoniumsalz der 5-Äthyl-indol-carbonsäure-(2) wurden mit 10 g zerstossenem Glas verrieben und in einem 500 cm³ Kolben, der mit einem längeren Luftkühler versehen war, im Graphitbad auf 215—220° erhitzt. Nach 40 Minuten wurde erkalten gelassen, mit wenig Wasser versetzt und das gebildete 5-Äthyl-indol mit Wasserdampf destilliert. Durch Ausschütteln der Destillate mit Äther und Destillation der ätherischen Auszüge ließen sich 5,24 g (68% der Theorie) eines farblosen Öls vom Sdp._{17 mm} 155—156° gewinnen. Aus dem Kolbenrückstand von der Destillation mit Wasserdampf konnten 0,23 g der 5-Äthyl-indol-carbonsäure-(2) zurückgewonnen werden.

Das 5-Äthyl-indol wurde zur Analyse im Kragenkolben rektifiziert.

$$d_4^{21} = 1,032; n_D^{20} = 1,5933$$

3,358 mg Subst. gaben	10,164 mg CO ₂	und 2,275 mg H ₂ O
4,092 mg Subst. gaben	0,353 cm ³ N ₂	(19°, 720 mm)
C ₁₀ H ₁₁ N	Ber. C 82,72	H 7,64 N 9,65%
	Gef. „ 82,60	, 7,58 „, 9,55%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum zeigte ein Absorptionsmaximum bei etwa 275 mμ (log ε = 3,8).

5-Äthyl-octahydro-indol (VI).

2,65 g 5-Äthyl-indol wurden in 14 cm³ Eisessig mit einem vorhydrierten Katalysator aus 0,5 g Platinoxyd hydriert. Die Hydrierung war nach 105 Stunden beendet, nachdem die für 4 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war. Die aus dem Hydrierungsprodukt auf übliche Weise in Freiheit gesetzte Base bildete ein wasserhelles Öl vom Sdp._{13 mm} 93°; Ausbeute 2,55 g.

¹⁾ Vgl. W. O. Kermack, W. H. Perkin und R. Robinson, Soc. 121, 1879 (1922).

1,97 g der Base wurden in 20 cm³ Alkohol mit 3,66 g Pikrolonsäure in 120 cm³ Alkohol versetzt. Nach dem Abkühlen schieden sich gelbe Nadeln vom Smp. 254° aus. Durch Einengen des Filtrates auf 40 cm³ wurde eine weitere Menge desselben Produktes vom Smp. 252,5° erhalten. Die Ausbeute an Pikrolonat betrug 5,11 g (95% der Theorie). Zur Analyse wurde fünfmal aus Alkohol umgelöst und bei 90° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 254—255°.

3,979 mg Subst. gaben 8,442 mg CO₂ und 2,244 mg H₂O

C₂₀H₂₇O₅N₅ Ber. C 57,54 H 6,52%

Gef. „, 57,90 „, 6,31%

Die reine freie Base wurde aus dem Pikrolonat regeneriert. Sie bildete ein farbloses Öl vom Sdp. 11 mm 85° und wurde zur Analyse nochmals rektifiziert.

d₄²¹ = 0,924; n_D²⁰ = 1,4850

3,424 mg Subst. gaben 9,802 mg CO₂ und 3,770 mg H₂O

3,778 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (19°, 729 mm)

C₁₀H₁₉N Ber. C 78,36 H 12,50 N 9,14%

Gef. „, 78,12 „, 12,32 „, 9,29%

Das Styphnat der Base bildete aus Benzol gelbe Nadeln vom Smp. 144—144,5°. Es wurde zur Analyse viermal umkristallisiert und bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,762 mg Subst. gaben 6,660 mg CO₂ und 1,878 mg H₂O

1,850 mg Subst. gaben 0,232 cm³ N₂ (21°, 734 mm)

C₁₆H₂₂O₈N₄ Ber. C 48,24 H 5,57 N 14,07%

Gef. „, 48,32 „, 5,59 „, 14,05%

Das Pikrat des 5-Äthyl-octahydro-indols ist sehr leicht löslich und eignet sich nicht zur Charakterisierung der Base.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und G. Cornali ausgeführt.

Zusammenfassung.

Zum Vergleich mit einem durch Dehydrierung der Amino-dicarbonsäure C₁₃H₁₈O₅N₂ (I) aus Strychnin erhaltenen Produkt wurde das 5-Äthyl-indol (V) hergestellt. Zur Identifizierung der letzteren Verbindung eignen sich das Pikrolonat und das Styphnat des daraus durch Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator in Eisessig hergestellten Octahydro-Derivates VI.

Organisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule.