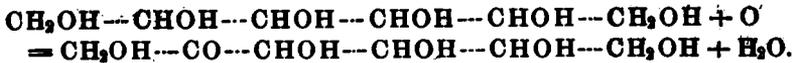


Die von Dafert und von uns erhaltenen Resultate ergänzen sich gegenseitig. Dafert erhielt durch gemässigte Oxydation des Mannits Lävulose ¹⁾:



Börnstein, Herzfeld und Winter (Diese Berichte XVIII, 3353; XIX, 390), sowie Hönig (Diese Berichte XIX, 171) bekamen Trihydroxybuttersäure (Erythritsäure) bei der Oxydation der Lävulose:



Wir erhielten schon früher durch kräftigere Oxydation des Mannits Erythritsäure neben Oxalsäure. Es scheint uns, dass diese auf verschiedenen Wegen erhaltenen Resultate sehr gut unter einander harmoniren.

Würzburg, im Mai 1886.

325. Emil Fischer: Synthese von Indolderivaten.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 9. Juni.)

Die Verbindungen der Brenztraubensäure mit den secundären, aromatischen Hydrazinen verwandeln sich beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure unter Abspaltung von Ammoniak in alkylirte Indolcarbonsäuren ²⁾. Diese merkwürdige Synthese schien indessen auf die genannten Producte beschränkt zu sein; denn die Verbindung der Brenztraubensäure mit dem primären Phenylhydrazin und die viel zahlreicheren Hydrazinderivate der anderen Ketonensäuren oder der gewöhnlichen Ketone werden beim Erwärmen mit verdünnten Säuren entweder in ihre Componenten gespalten oder gar nicht verändert. Durch Anwendung des Chlorzinks als Ammoniak bindenden Mittels ist es mir im vorigen Winter gelungen, jene Schwierigkeit zu beseitigen, und eine Methode für die Darstellung von Indolderivaten anzuarbeiten, welche durch Mannichfaltigkeit der Anwendung, Bequemlichkeit der Ausführung und Ergiebigkeit ausgezeichnet ist.

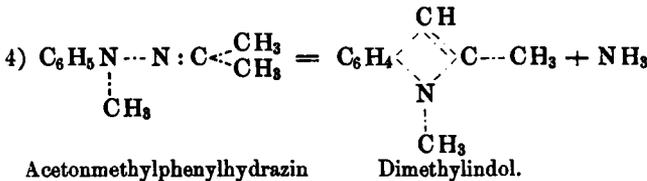
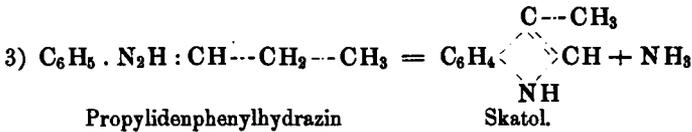
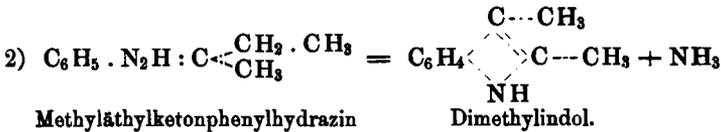
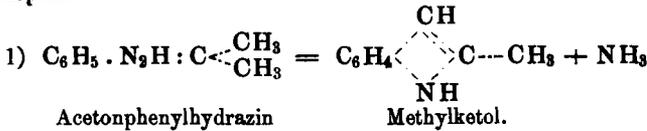
¹⁾ Vergl. Kiliani, Diese Berichte XIX, 221.

²⁾ E. Fischer und O. Hess, diese Berichte XVII, 559.

Dieselbe ist brauchbar für die primären und secundären aromatischen Hydrazine, ferner für alle gesättigten Ketone und Ketonensäuren, welche neben dem Carbonyl- ein Methyl oder Methylen enthalten, und endlich für alle Aldehyde, welche neben der Aldehydgruppe ein Methylen enthalten.

Die Reaction verläuft stets im gleichen Sinne. Der äussere Stickstoff der Hydrazingruppe tritt als Ammoniak aus, der zweite Stickstoff vereinigt sich mit dem Kohlenstoff der ursprünglichen Carbonyl- oder Aldehydgruppe und die benachbarte Methyl- oder Methylengruppe greift in den Benzolkern ein.

Zur näheren Erläuterung des Vorganges wähle ich folgende Beispiele:



Im Nachfolgenden gebe ich kurz die wichtigsten bisher erhaltenen Resultate, deren ausführliche Beschreibung bald in Liebig's Annalen folgen wird.

Indolderivate aus den Ketonen.

Methylketol. Beim Erwärmen von Acetonphenylhydrazin mit der 5fachen Menge Chlorzink auf 180° erfolgt nach wenigen Minuten eine lebhaftere Reaction, nach deren Beendigung die Schmelze mit Wasserdampf destillirt wird.

Das Methylketol erstarrt sofort in der Vorlage und wird durch 1—2malige Krystallisation aus heissem Ligroin rein erhalten. Die Ausbeute beträgt mehr als 60 pCt. der Theorie.

Dimethylindol, C_6H_4 $\begin{array}{c} C-CH_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ NH \end{array}$ $C-CH_3$. Dasselbe entsteht unter

ähnlichen Bedingungen aus der Verbindung des Phenylhydrazins mit dem Methyläthylketon. Schmelzpunkt 106° . Die ganz reine Verbindung zeigt die bekannte Fichtenholzreaction nicht. Durch salpetrige

Säure wird sie glatt in das Nitrosamin, C_6H_4 $\begin{array}{c} C-CH_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ N---NO \end{array}$ $C-CH_3$,

wandelt, welches bei der Behandlung mit Zinnchlorür wieder Dimethylindol liefert.

Neben dem Dimethylindol entsteht bei der Chlorzinkschmelze ein anderes Indolderivat, welches den Fichtenspahn stark roth färbt und wahrscheinlich das dem Methylketol entsprechende Aethylindol ist.

Methyläthylindol, C_6H_4 $\begin{array}{c} C-C_2H_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ NH \end{array}$ $C-CH_3$, entsteht aus der Ver-

bindung des Phenylhydrazins mit dem Methylpropylketon, ist flüssig, destillirt unzersetzt und liefert ein öliges Nitrosamin.

Dimethylindol, C_6H_4 $\begin{array}{c} CH \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ N---CH_3 \end{array}$ $C-CH_3$, und Methylphenyl-

indol, C_6H_4 $\begin{array}{c} CH \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ N---CH_3 \end{array}$ $C-C_6H_5$ (beide von Hrn. Degen untersucht),

entstehen aus den Verbindungen des Methylphenylhydrazins mit dem Aceton und Acetophenon. Das erstere schmilzt bei 56° , das zweite bei $100-101^\circ$. Beide zeigen sehr stark die Fichtenspahnreaction.

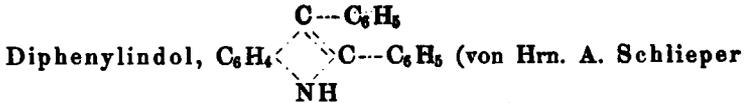
Phenylindol, C_6H_4 $\begin{array}{c} CH \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ NH \end{array}$ $C-C_6H_5$. Dasselbe wird in nahezu

quantitativer Ausbente aus dem Acetophenonphenylhydrazin beim Erhitzen mit Chlorzink auf 180° gewonnen. Die Verbindung ist unzweifelhaft identisch mit dem kürzlich von A. Pictet¹⁾ beschriebenen α -Phenylindol und isomer mit dem von Hess und mir²⁾ dargestellten

Phenylindol, C_6H_4 $\begin{array}{c} CH \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \\ \diagup \quad \diagdown \\ N---C_6H_5 \end{array}$ CH .

¹⁾ Diese Berichte XIX, 1063.

²⁾ Diese Berichte XVII, 568.



untersucht). Dasselbe entsteht sehr leicht aus der Verbindung des Phenylhydrazins mit dem Desoxybenzoïn sowohl beim Erhitzen mit Chlorzink als auch beim Erwärmen der alkoholischen Lösung mit Salzsäure. Es schmilzt bei 122—123°, destillirt unzersetzt, ist geruchlos und giebt keine Fichtenspahnreaction.

Indole aus den Aldehyden.



azin, welches sehr leicht aus der Base und Propylaldehyd erhalten wird, mit der gleichen Menge Chlorzink, so erfolgt in der Regel schon ohne Wärmezufuhr eine lebhaftere Reaction, welche in einigen Minuten beendet ist. Durch Destillation der Schmelze mit Wasserdampf wird das Skatol isolirt und durch Umkrystallisiren aus heissem Ligroïn gereinigt. Die Ausbeute beträgt ungefähr $\frac{1}{3}$ vom Gewichte des angewandten Hydrazinderivates. Durch diese Methode wird das Skatol ein leicht zugängliches Product und ich habe deshalb Hrn. Wenzing veranlasst, dasselbe ausführlicher zu untersuchen. Durch nascirenden Wasserstoff wird es ebenso leicht wie das Methylketol in die Hydro-



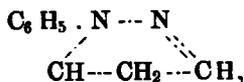
verwandelt, welche bei 226—227° siedet. Mit Salzsäure vereinigt es sich zu einer krystallisirenden Verbindung $(\text{C}_9\text{H}_9\text{N})_2\text{HCl}$, welche in Alkohol leicht, in Wasser und Aether dagegen unlöslich ist. Mit Brom behandelt, liefert es ebenfalls krystallinische Substitutionsproducte, und durch salpetrige Säure wird es zum Unterschiede von Methylketol und Indol in ein gewöhnliches Nitrosamin verwandelt, welches bei niedriger Temperatur erstarrt und bei der Behandlung mit Reductionsmitteln wieder Skatol liefert.

Das reinste Skatol besitzt den von Nencki angegebenen Schmelzpunkt 95° (uncorr.) und einen starken fäcalartigen Geruch.

Homologe des Skatols entstehen aus den Hydrazinderivaten des Valeraldehyds und Oenanthols. Mit der Darstellung des entsprechenden Phenylderivats aus Phenylacetaldehyd ist Herr Haupt beschäftigt.

Anders verhalten sich die ungesättigten Aldehyde, z. B. das Acroleïn. Dasselbe verbindet sich sehr energisch mit dem Phenylhydrazin

und aus dem öligen Reactionsproduct lässt sich ein prachtvoll krystallisirender Körper abscheiden, welcher aus gleichen Molekülen der Base und des Aldehyds gebildet ist und die Formel $C_6H_5 \cdot N_2H \cdot C_3H_4$ besitzt. Die Verbindung, welche ich in Gemeinschaft mit Herrn Knoevenagel untersucht habe, ist indessen kein einfaches Condensationsproduct und giebt deshalb in der Chlorzinkschmelze kein Indolderivat. Sie enthält aller Wahrscheinlichkeit nach einen aus 2 Stickstoff und 3 Kohlenstoff bestehenden Ring:



und steht in naher Beziehung zu den von Herrn L. Knorr entdeckten Pyrrazolen.

Das Homologe dieses Acroleinderivats entsteht aus Phenylhydrazin und Mesityloxyd und ist wie jenes eine unzersetzt flüchtige Base.

Die Entstehung solcher Producte aus den Hydrazinen und den ungesättigten Aldehyden oder Ketonen scheint eine allgemeine Reaction zu sein. Wir werden dieselbe verfolgen und auf die ungesättigten Säuren, Alkohole und Halogenderivate ausdehnen.

Indole aus den Ketonsäuren.

Indolcarbonsäure, C_8H_7  CO_2H . Alle Versuche, das

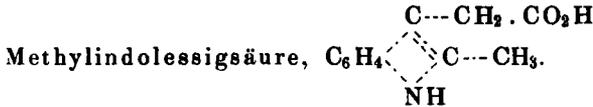
Indol selbst aus dem Aethylidenphenylhydrazin¹⁾ mit Hilfe von Chlorzink zu gewinnen, sind bisher erfolglos geblieben. Dagegen entsteht dasselbe in kleiner Menge aus der Phenylhydrazinbrenztraubensäure beim Erhitzen mit Chlorzink auf 195—200°. Glatte verläuft die Synthese bei dem Methyl- oder Aethylester dieser Säure, wobei die Ester der Indolcarbonsäure entstehen. Diese Operation erfordert jedoch besondere Vorsichtsmaßregeln.

Die Indolcarbonsäure krystallisirt in feinen langen Nadeln, ist in heissem Wasser ziemlich leicht, in Alkohol und Aether sehr leicht löslich. Sie schmilzt nicht ganz constant gegen 200° unter geringer Gasentwicklung, sublimirt dabei zum Theil in feinen, glänzenden Blättchen; ein anderer Theil zerfällt in Kohlensäure und Indol.

Auf demselben Wege hoffe ich aus der Verbindung des Phenylhydrazins mit der Propionylameisensäure die von den Herren Salkowski unter den Fäulnisproducten des Eiweiss aufgefundenene Skatolcarbonsäure²⁾ zu gewinnen.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 190, 136.

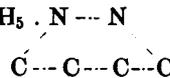
²⁾ Zeitschr. für physiol. Chem. IX, 8.



Die Phenylhydrazinlävulinsäure, deren Existenz ich früher¹⁾ kurz erwähnt, entsteht sehr leicht beim Zusammenbringen von Säure und Base in essigsaurer Lösung. Sie hat die Formel:

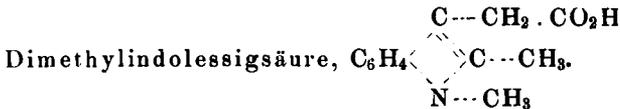


schmilzt bei 108° und wird durch Mineralsäuren leicht in die Componenten gespalten. Beim Erhitzen auf 170° verwandelt sie sich glatt in das Anhydrid, $C_{11}H_{12}N_2O$, welches bei 107° schmilzt, unzersetzt destillirt und wahrscheinlich einen aus 2 Stickstoff und 4 Kohlenstoff

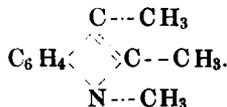
bestehenden Ring: $C_6H_5 \cdot N \text{---} N$  enthält.

Um die Bildung dieses Anhydrids zu vermeiden, schmilzt man zur Umwandlung in das Indolderivat die Hydrazinsäure mit Chlorzink längere Zeit bei 135—140°.

Bei der Behandlung der Schmelze mit Wasser bleibt die Methylindolessigsäure zurück und wird durch Umkrystallisiren aus Eisessig gereinigt. Die Säure schmilzt zwischen 195—200° und liefert dabei unter Kohlensäureabgabe dasselbe Dimethylindol, welches aus Methyläthylketon erhalten und zuvor beschrieben wurde.



Der Ester der Säure, welche von Herrn Degen untersucht wurde, entsteht aus der Verbindung des Methylphenylhydrazins mit dem Lävulinsäureester. Die freie Säure schmilzt bei 186° und zerfällt bei höherer Temperatur in Kohlensäure und Trimethylindol:



Das letztere ist flüssig, destillirt unzersetzt und färbt den Fichtenspahn nicht.

¹⁾ Diese Berichte XVI, 2243.



Ihr Ester wurde ebenfalls von Herrn Degen dargestellt aus der Verbindung des Methylphenylhydrazins mit Acetessigesther. Die freie Säure schmilzt bei 200° und liefert dabei neben Kohlensäure das zuvor erwähnte, aus Aceton erhaltene Dimethylindol.

Schwieriger ist die Darstellung von Indolkörpern aus den Verbindungen des Acetessigesters mit den primären Hydrazinen. Das Phenylhydrazin verbindet sich mit dem Ester zunächst unter einfacher Wasserabspaltung zu einem öligen Producte, welches aber, wie Herr L. Knorr¹⁾ ausführlich beschrieben hat, sehr leicht durch weiteren Austritt von Alkohol in das sogenannte Oxymethylchinizin übergeht. Das letztere wird von Chlorzink nicht mehr angegriffen. Versetzt man indessen das ursprüngliche ölige Product direct mit Chlorzink und erhitzt auf $135-140^{\circ}$, so entstehen auch hier in kleinerer Menge Indolderivate, welche noch nicht näher untersucht wurden.

Statt des Phenylhydrazins kann man bei dieser Reaction seine Homologen, ferner die Hydrazinbenzoësäuren und die Hydrazinsulfosäuren benutzen; eine Reihe dieser Producte werden zur Zeit im hiesigen Laboratorium untersucht. Selbst in der Naphtalinreihe ist die Methode noch anwendbar.

Erhitzt man die schön krystallisirende Verbindung des β -Naphtylhydrazins mit dem Aceton gemengt mit Chlorzink auf 180° , so bildet sich ein öliges Product, welches im Vacuum unzersetzt destillirt, den Fichtenspahn intensiv blauviolett färbt, ein dunkelrothes Pikrat liefert und aller Wahrscheinlichkeit nach das dem Methylketol entsprechende Derivat des Naphtalins ist.

Die Kenntniss einer grösseren Zahl von Indolderivaten legt es nahe, durch den Vergleich derselben den Einfluss der substituierenden Gruppen auf den Charakter des Indolringes zu bestimmen.

In der Beziehung ist aus dem Vorgehenden Folgendes hervorzuheben:

1. Alle aus den primären Hydrazinen entstehenden Indolkörper enthalten die Imidgruppe.

Für Indol und Methylketol ist das bereits durch die Arbeiten von Baeyer²⁾ und Jackson³⁾ sehr wahrscheinlich gemacht. Für Skatol und Dimethylindol folgt dasselbe mit noch grösserer Sicherheit aus dem Verhalten gegen salpetrige Säure.

¹⁾ Diese Berichte XVII, 546.

²⁾ Diese Berichte XII, 1314.

³⁾ Diese Berichte XIV, 879.

Die letztere verwandelt allgemein die Indolderivate, in welchen

$$\begin{array}{c} \text{CH} (\beta) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{CH} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{NH} \end{array}$$
 der in der Formel C_6H_4 mit (β) bezeichnete Wasserstoff durch

Alkyle ersetzt ist, in einfache Nitrosamine, während Indol und Methylketol bei der gleichen Reaction complicirtere Stickstoffverbindungen liefern.

Die aus den secundären Hydrazinen gewonnenen Indole enthalten selbstverständlich alle tertiär gebundenen Stickstoff.

2. Die Homologen des Indols werden durch nascirenden Wasserstoff leicht in Hydroproducte verwandelt, deren erster Repräsentant das von Jackson beschriebene Hydromethylketol¹⁾ ist.

3. Die Fichtenholzreaction tritt nicht mehr ein, wenn die beiden Kohlenstoffatome des Indolringes mit Alkylen oder nur eines derselben mit Carboxyl verbunden ist.

Bei diesen Versuchen bin ich von Herrn Dr. Carl Klotz unterstützt worden, wofür ich demselben besten Dank sage.

326. V. Merz und W. Weith: Ueber ein Dithio- und ein Dioxyderivat des Dimethylanilins.²⁾

(Eingegangen am 9. Juni.)

Wir haben vor nun längerer Zeit³⁾ mitgetheilt, dass der Schwefel auf manche organische Körper ganz nach Art der Halogene einwirke, also unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff und Bildung geschwefelter Körper. Beim Erhitzen von Schwefel mit Anilin, am besten in Gegenwart von Bleioxyd, entsteht ein Thioanilin, mit

¹⁾ Diese Berichte XIV, 883.

²⁾ Nachstehend besprochene Versuche reichen um circa 8 Jahre zurück.
 V. Merz.

³⁾ Diese Berichte IV (1871) 384.