

## 146. W. Madelung: Über eine neue Darstellungsweise für substituierte Indole. I.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 30. März 1912.)

Für die in *ortho*-Stellung zur Amidogruppe substituierten aromatischen Amine ist die Neigung zur Bildung heterocyclischer Verbindungen charakteristisch. Diese Eigenschaft findet sich bekanntlich besonders ausgeprägt bei den *o*-Diaminen, den *o*-Amido-phenolen und *o*-Amido-thiophenolen, bei denen sie sich durch die Bildung von Anhydrobasen<sup>1)</sup> bei der Einwirkung von Carbonsäuren, deren Chloriden und Anhydriden äußert, ferner durch die Bildung von Azimiden<sup>2)</sup> bzw. Diazosulfiden<sup>3)</sup> bei der Einwirkung von salpetriger Säure, schließlich bei *o*-Diaminen besonders durch Bildung von Cbinoxalinen<sup>4)</sup> infolge Kondensation mit Glyoxal und anderen  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen.

Geringere Neigung für derartige Kondensationen findet man bei solchen aromatischen Aminen, die in *ortho*-Stellung durch Alkylreste substituiert sind. Immerhin sind auch bei diesen Verbindungen einige Reaktionen bekannt geworden, die den oben genannten Kondensationen vollkommen entsprechen.

So ist die von E. Bamberger<sup>5)</sup> beschriebene Bildung von Indazol und Indazolderivaten aus *o*-Diazotoluol-Verbindungen beim Behandeln mit konzentrierter Alkalilauge ganz analog der oben erwähnten Bildungsweise von Azimiden bzw. Diazosulfiden. Ebenso entspricht die von V. Kulisch<sup>6)</sup> angegebene Synthese des Chinolins aus *o*-Toluidin und Glyoxal bei Gegenwart von Alkali der Bildungsweise des Chinoxalins aus *o*-Phenylendiamin.

Im Folgenden soll gezeigt werden, daß in *ortho*-Stellung alkylsubstituierte aromatische Amine mit gleichem Erfolge auch solchen Reaktionen unterworfen werden können, die in den oben genannten Fällen zur Bildung von Anhydrobasen führen, und daß man in ihrer Anwendung ein sehr einfaches, billiges und, wie es scheint, allgemein anwendbares Mittel für die Darstellung  $\alpha$ -substituierter Indole besitzt, für deren praktische Gewinnung man bisher wesentlich

<sup>1)</sup> A. Ladenburg, B. 8, 677 [1875]; 9, 1524 [1876]; 11, 826 [1878]; A. W. Hofmann, B. 13, 21, 1223 [1880].

<sup>2)</sup> A. Ladenburg, B. 9, 219 [1876].

<sup>3)</sup> P. Jacobson, A. 277, 209 [1893].

<sup>4)</sup> O. Hinsberg, A. 337, 327 [1904].

<sup>5)</sup> A. 305, 289 [1899].

<sup>6)</sup> M. 15, 276 [1894].

auf die Synthese nach Emil Fischer<sup>1)</sup> durch Chlorzink-Schmelze der Phenylhydrazone angewiesen war.

Ausgehend von *o*-Toluidin hat man bisher nur bei pyrogenen Reaktionen Bildung vom Indol und substituierten Indolen beobachtet, so beim Durchleiten von alkyliertem Toluidin<sup>2)</sup> und Benzyliden-*o*-toluidin<sup>3)</sup> durch ein glühendes Rohr bei der Zinkstaubdestillation verschiedener *o*-Toluidin bei der trocknen Destillation von *o*-toluidoxalsaurem Barium<sup>4)</sup>, sowie schließlich bei der Einwirkung auf 300° erhitzten reduzierten Nickels auf Methyl- und Dimethyl-*o*-toluidin<sup>5)</sup>. Diese Darstellungsweisen sind, wenn auch theoretisch bedeutungsvoll, meist ziemlich unübersichtlich, und die Ausbeute ist gering.

Ich habe nun versucht, durch Wasserentziehung aus acylierten *o*-Toluidinen Bildung von Indolen zu erzielen. Als wasserentziehende Mittel sind dabei solche saurer Natur wie Phosphor-pentoxyd oder konzentrierte Säuren nicht anwendbar, andererseits wirken auch die Alkalihydroxyde nur verseifend, und auch durch Einwirkung von Chlorzink auf *o*-Toluide läßt sich nur spurenweise Bildung von Indolen erzielen; dagegen erhält man eine reichliche Ausbeute an  $\alpha$ -substituierten Indolen bei der Benutzung solcher alkalischen Kondensationsmittel, die keine verseifende Wirkung ausüben<sup>6)</sup>. Als ein solches Kondensationsmittel ist z. B. das Bariumoxyd brauchbar, aus dessen Schmelze mit Acet-*o*-toluid durch Wasserdampf-Destillation annähernd 30% reines  $\alpha$ -Methyl-indol isoliert werden konnten. Wesentliche bessere Resultate konnten aber noch bei der Schmelze mit Natriumalkoholat erzielt werden, das hier wohl die gleiche Funktion, wie das schwer zugängliche Natriumoxyd ausübt. Es ist dabei bemerkenswert, daß die Reaktion glatter geht und bessere Ausbeuten ergibt, wenn man Alkoholate mit längerer Kohlenstoffkette anwendet. Wenigstens erhielt ich bei der Verwendung von Natrium-methylat nur mäßige Ausbeute, recht gute dagegen bei der Verwendung von Natriumäthylat und -amylat.

Den Mechanismus der Reaktion wird man sich wohl so erklären können, daß sich zunächst die Natriumverbindung des Toluids<sup>7)</sup> bildet, die dann ein weiteres Molekül Alkoholat anlagert und bei der Kondensation ein Molekül Natriumhydroxyd und Alkohol wieder abspaltet.

<sup>1)</sup> A. 236, 116 [1886].

<sup>2)</sup> A. Baeyer und H. Caro, B. 10, 1262 [1877].

<sup>3)</sup> A. Pictet, B. 19, 1063 [1886].

<sup>4)</sup> J. Mauthner und W. Suida, M. 7, 230 [1886].

<sup>5)</sup> O. Carrasco und M. Padoa, R. A. L. 15, I, 699, II, 729 [1906].

<sup>6)</sup> Das Verfahren wurde am 8. Februar 1912 zum Patent angemeldet.

<sup>7)</sup> R. Seifert, B. 18, 1356 [1885].

Das Reaktionsprodukt ist denn auch eine Natriumverbindung des Indols, die aber durch Wasser gleich zersetzt wird.

Die Reaktion erfolgt in allen bisher untersuchten Fällen erst bei ziemlich hoher Temperatur, nämlich bei 350—360°, unabhängig davon, welches Kondensationsmittel zur Anwendung kommt und welcher Säurerest im Toluid enthalten ist.

Wegen der Sauerstoffempfindlichkeit der Indole muß die Kondensation unter Luftabschluß ausgeführt werden, am einfachsten unter Durchleiten eines trocknen Leuchtgas- oder Wasserstoffstromes durch den Reaktionsraum.

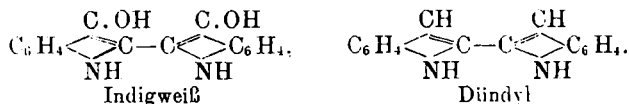
Da für die Darstellung von Alkoholat das Gleiche gilt, wird es sich unter Umständen empfehlen, beide Operationen zu kombinieren.

Während die Synthese  $\alpha$ -substituierter Indole wie  $\alpha$ -Methyl-indol und  $\alpha$ -Phenyl-indol sehr leicht und in guten Ausbeuten durchführbar ist, gelang die Darstellung des Indols selber nach dieser Methode nicht.

Statt seiner erhält man aus Form-*o*-toluid die Hauptmenge des Toluidins als solches zurück, und nur der Geruch und die Fichten-spanreaktion zeigen an, daß eine wenn auch sehr geringe Indol-Bildung stattgefunden hat.

Wenn es so auch bis jetzt nicht möglich war, das einfache Indol nach diesem Verfahren zu gewinnen, so dürfte es um so mehr vom theoretischen Gesichtspunkte aus Interesse erregen, daß es durch Anwendung der Alkoholat-Schmelze auf Oxal-*o*-toluid möglich ist, das bisher noch unbekannte Diindyl darzustellen, eine Verbindung, die man als die Muttersubstanz des Indigos wird bezeichnen können.

Zwar wird seit den klassischen Untersuchungen A. Baeyers über Indigo das von ihm entdeckte Indol allgemein nicht nur als die Muttersubstanz der Indigogruppe, sondern auch als die des Indigofarbstoffes selber bezeichnet. Da aber bekanntlich Baeyer selber gezeigt hat, daß im Indigo-Molekül das Gerüst zweier Indolgruppen enthalten ist, die mit einander in  $\alpha$ -Stellung verknüpft sind, muß jetzt als eigentliche Muttersubstanz des Indigos wohl eher eine Verbindung angesprochen werden, die aus dessen erstem Reduktionsprodukt, dem Indigweiß, durch Ersatz der Hydroxyle durch Wasserstoff entstanden gedacht werden kann.



### Experimentelles.

#### $\alpha$ -Methyl-indol.

10 g Acet-*o*-toluid werden mit etwa der gleichen Menge Natriumäthylat gemischt und in einen weithalsigen Kolben von ungefähr

250 ccm Inhalt gefüllt. Durch den doppelt durchbohrten Korkstopfen werden zwei Glasrohre eingeführt, von denen das eine zum Einleiten trocknen Wasserstoffs dient, während das andere umgebogen ist und in einem kleinen Kühler ausläuft.

Der Kolben wird sodann in einem Metallbad allmählich auf 360° — 380° erhitzt. Das Gemenge schmilzt und schäumt auf. Der frei werdende Alkohol und eine kleine Menge Toluidin destillieren dabei ab, welches letzteres durch Überführung in Acetoluid als solches bestimmt wurde. Wenn nach Verlauf weniger Minuten nichts mehr übergeht, läßt man den Kolben unter weiterem Einleiten von Wasserstoff erkalten und nimmt die erstarrte gelbe Schmelze in Wasser auf. Das entstandene Methylindol wird dann durch eine flotte Wasserdampf-Destillation übergetrieben. Ausbeute 60% der Theorie.

Das Produkt ist fast rein. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol schmilzt es bei 59° und zeigt sich durch Mischprobe, Geruch, Fichtenspanreaktion und Pikrat als identisch mit auf andere Weise gewonnenem Methylindol.

#### α-Phenyl-indol.

Es entsteht in gleicher Weise, wenn statt Acet-*o*-toluid Benz-*o*-toluid zur Anwendung kommt. Die Schmelze wird mit Wasser zersetzt und das im Wasser unlösliche Produkt abgesaugt.

Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol unter Auskochen mit Tierkohle zeigte es scharf den Schmp. 187°. Ausbeute des einmal umkrystallisierten Produkts 60% der Theorie. Die Substanz zeigte außer dem Schmelzpunkt die von A. Pictet<sup>1)</sup> beschriebenen Eigenschaften des α-Phenylindols.

#### Alkoholat-Schmelze des Form-*o*-toluids.

Die Schmelze, die in der gleichen Weise ausgeführt wurde, zeigte, daß die bei dem vorher beschriebenen Schmelzen nur als Nebenreaktion erfolgende Bildung von Toluidin hier die Hauptreaktion ist. Oberhalb 350° ging eine reichliche Menge eines Öles über (ca. 70% der Ausgangssubstanz), das scharf bei 197° siedete und sich durch sein bei 110° schmelzendes Acetylderivat als *o*-Toluidin erwies. Die Lösung der Schmelze zeigte Indol-Geruch und gab auch die Fichtenspanreaktion, doch konnte kein Indol isoliert werden.

#### α,α'-Diindyl.

Da bei der analog den vorigen Beispielen erfolgenden Synthese des Diindyls die Kondensation im Molekül des Oxal-*o*-toluids

<sup>1)</sup> B. 19, 1063 [1886].

zweimal erfolgen muß, ist die Ausbeute natürlich wesentlich geringer als bei einfachen Indolen, und es machte anfangs überhaupt einige Schwierigkeiten, greifbare Mengen des Körpers zu isolieren, da wegen der schweren Schmelzbarkeit und der relativ hohen, zur Durchführung der Reaktion nötigen Temperatur die Substanz außen verkohlte, bevor im Innern des Gefäßes die Kondensation eingetreten war. Die Schwierigkeit konnte schließlich dadurch überwunden werden, daß als Kondensationsmittel Natriumamylat zur Anwendung kam, das noch ein wenig freien Amylalkohol enthielt.

Eine geeignete Darstellungsmethode ist die folgende.

In einem weithalsigen Rundkolben von etwa 300 ccm Inhalt, durch dessen dreifach durchbohrten Korkstopfen ein Glasrohr zum Einleiten von Wasserstoff und ein aufrechter sowie ein kleiner absteigender Kühler eingeführt sind, werden 4 g Natrium in überschüssigem, trockenem Amylalkohol gelöst. Dann wird unter Durchleiten eines Wasserstoffstromes der Amylalkohol am absteigenden Kühler abdestilliert, bis sich ein fester Kuchen des Amylats, das aber immer noch freien Alkohol enthält, am Boden des Gefäßes abgesetzt hat. Nunmehr werden durch den aufrechten Kühler 10 g Oxal-*o*-toluid — d. i. etwa weniger als 1 Mol auf 4 Mole Alkoholat — eingetragen und unter weiterem Durchleiten von Wasserstoff etwa 5 Minuten lang auf dem Metallbad am aufsteigenden Kühler auf 360–380° erhitzt und schließlich der freie Amylalkohol abdestilliert. Das anhaltende Schäumen rührt von der Zersetzung des überschüssigen Amylats her. Nach dem Erkalten der Schmelze wird mit Wasser versetzt, zur schnelleren Zersetzung der Natriumverbindung noch einmal erwärmt, und nach dem Erkalten das freie Diindyl von der stark nach Indol riechenden Mutterlauge abgesaugt.

Es wird mit wässriger Alkohol gewaschen und aus Amylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 15–20 % der Theorie.

0.0956 g Sbst.: 0.2882 g CO<sub>2</sub>, 0.0445 g H<sub>2</sub>O. — 0.1528 g Sbst.: 0.4634 g CO<sub>2</sub>, 0.0732 g H<sub>2</sub>O. — 0.1685 g Sbst.: 16.80 ccm N (18°, 763 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (232). Ber. C 82.76, H 5.17, N 12.07.  
Gef. » 82.22, 82.71, » 5.23, 5.36, » 11.80.

Das Diindyl ist eine fein krystallisierte, gelbliche, in reinem Zustande in allen Lösungsmitteln sehr schwer lösliche Verbindung, die gegen 300° unter vorher beginnender Zersetzung schmilzt. Im übrigen zeigt es ein Verhalten, das dem der übrigen Indole völlig entspricht. Mit Pikrinsäure erhält man aus Alkohol ein schönes, dunkelbraunes, violetschimmerndes Pikrat in verfilzten Nadelchen, in dem 2 Mole Pikrinsäure auf 1 Mol Diindyl fallen. Ein mit einer Lösung der Substanz getränkter Fichtenstab färbt sich im Salzsäuredampf sofort blauschwarz. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Substanz orangefarbig. Charakteristisch ist die sofort auftretende rote Farbe, die man erhält, wenn man eine Eisessiglösung des Diindyls mit etwas Wasserstoffsperoxyd versetzt.

Pikrat. 0.3 g Diindyl werden in 20 ccm Alkohol gelöst und eine konzentrierte Lösung der doppelten Menge Pikrinsäure hinzugegeben. Das Pikrat scheidet sich in Form feinsten Nadelchen aus, die sich bei 178° zersetzen.

0.1340 g Subst.: 0.2407 g CO<sub>2</sub>, 0.0344 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>78</sub>H<sub>118</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (690). Ber. C 48.70, H 2.61.

Gef. » 48.90, » 2.87.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß beim Zusammenbringen von Lösungen des Diindyls mit solchen von Schwermetallsalzen Farb-reaktionen eintreten, die vielleicht auf die Bildung von Komplexverbindungen des Diindyls hindeuten. So tritt mit Eisenchloridlösung Rotfärbung ein, mit Kupferacetat Gelbfärbung. Eine eventuelle Komplexbildung wäre aus dem Grunde interessant, weil sich vielleicht wegen der im Diindyl vorkommenden Verknüpfung zweier Pyrrolgruppen Beziehungen zu den wichtigen Komplexverbindungen des Chlorophylls und Hämins werden finden lassen.

Es erscheint nämlich, wie besonders von R. Willstätter<sup>1)</sup> hervorgehoben wird, nicht unwahrscheinlich, daß eine solche Anordnung auch bei den substituierten Pyrrolen vorkommt, die gewissermaßen das Gerüst der komplizierten Moleküle des Chlorophylls und Hämins bilden. Wenn hier, wie von Willstätter angenommen wird, nur die stickstoffhaltigen Gruppen im Molekül zur Verfügung stehen, um das Metall, nämlich Magnesium bzw. Eisen, mit Haupt- und Nebenvalenzen zu binden, wobei die Beständigkeit der komplexen Verbindungen als eine Folge der mit dem Metallatom gebildeten Ringe erscheint<sup>2)</sup>, so dürfte es wohl eine lohnende Aufgabe sein, zu ermitteln, ob auch in einer synthetisch erhaltenen Verbindung durch Verknüpfung zweier Pyrrol- bzw. Indolgruppen, die bei den unverknüpften Komponenten nur geringe Befähigung zur Bildung von Metallverbindungen und Komplexen wesentlich erhöht wird.

Andeutungen für die Existenz komplexer Metallverbindungen des Diindyls sind mehrfach vorhanden. So scheinen solche vorzuliegen in den Metallverbindungen, die bei weitgehender Reduktion des Indigos<sup>3)</sup> mit Zinn und Salzsäure entstehen und beim trocknen Erhitzen oder bei der Behandlung mit Zink und Salzsäure Indol liefern. Etwas ähnliches liegt vielleicht auch vor bei einem noch nicht näher untersuchten krystallinischen Produkt, das ich bei der Chlorzinkschmelze des Diacetyl-osazons erhielt, und das entsprechend der

<sup>1)</sup> B. 42, 3985 [1909]; R. Willstätter und H. Fritzsche, A. 371, 48 [1909].

<sup>2)</sup> Vergl. A. Werner, *Nenere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie*, II. Auflage, Braunschweig 1909.

<sup>3)</sup> A. Baeyer, B. 1, 17 [1868]; A. Suppl. 7, 56 [1870].

Emil Fischerschen Indol-Synthese aus Phenylhydrazonen Diindyl hätte sein sollen, aber eine zinkhaltige Verbindung war, die vom Zink auf einfache Weise nicht getrennt werden konnte.

Die Untersuchung wird fortgesetzt. Sie soll sich einerseits auf eine genauere Untersuchung der Eigenschaften des Diindyls erstrecken, andererseits zur Gewinnung weiterer Indolderivate nach dem beschriebenen Verfahren dienen.

#### 147. Otto N. Witt und Eduard Kopetschni: Studien über Abkömmlinge des Azobenzols.

(Eingegangen am 27. März 1912.)

Die nachstehenden Untersuchungen sind hervorgegangen aus einer Nachprüfung der vorhandenen Methoden zur Herstellung des Diamino-azobenzols oder »Diphenins«, welches zu anderen Versuchen bestimmt war.

Als geeignete Methode zur Gewinnung der genannten Base wurde die Reduktion von Dinitro-azobenzol erkannt, welches letztere durch Oxydation von *p*-Nitranilin mit verschiedenen Oxydationsmitteln erhalten werden kann, von denen wir dem Ammoniumpersulfat den Vorzug gaben. Wir verfahren in folgender Weise:

50 g *p*-Nitranilin werden in einem Gemisch von 125 ccm konzentrierter Schwefelsäure mit 550 ccm Wasser gelöst. In diese Lösung werden bei einer Temperatur von 40--45° allmählich 175 g Ammoniumpersulfat eingetragen. Es scheidet sich ein bräunlich-gelber Niederschlag aus, welcher nach 24 Stunden abfiltriert wird. Er wird dann zweckmäßig mit Wasserdampf behandelt, wobei 5--6 g eines weißen Körpers übergehen. Derselbe erwies sich als *p*-Dinitro-benzol.

Seine Menge kann durch Anwendung höherer Temperatur und einer größeren Menge Schwefelsäure gesteigert werden. Ja, man kann es sogar zu dem Hauptprodukt der Reaktion (75--77% der Theorie) machen, wenn man entweder eine Lösung von *p*-Nitranilin in konzentrierter Schwefelsäure zu einer erwärmten Lösung von Ammoniumpersulfat hinzutropfen läßt oder, unter Beibehaltung der oben gegebenen Vorschrift, bei schwacher Erhöhung der Persulfatmenge 0.3 g Silbernitrat als Katalysator zusetzt. Für uns hatte die Gewinnung dieses Körpers nur ein nebensächliches Interesse, das Verfahren (welches in gleicher Weise auch für die Herstellung von *o*-Dinitrobenzol aus *o*-Nitranilin anwendbar ist) ist aber zweifellos viel bequemer als die Abscheidung der Isomeren des *m*-Dinitro-benzols aus den Mutterlauge der direkten Darstellung dieses letzteren und wohl auch einfacher, als die