

Es wurden die folgenden Mengen von den drei Reaktionsprodukten erhalten:

I. 28 l Kohlenoxyd wurden im Laufe von 20 Stdn. durch die einfache Röhre geleitet. Es wurden 48 ccm n_{10} -Ba(OH)₂-Lösung verbraucht, entsprechend 0.1056 g CO₂, in der Entladungsröhre hatten sich 0.1415 g Polymere abgeschieden, die Menge des Malonanilids betrug 0.024 g, was 0.0067 g C₈O₄ entspricht (0.008 Vol.-Proz. des Kohlenoxyds).

0.1056 g CO₂ sind äquivalent 0.163 g C₈O₄.
Gefundene Summe der Suboxyde 0.148 g.

II. 16 l Kohlenoxyd wurden im Laufe von 9 Stdn. durch die Doppelröhre geleitet. Es wurden 27 ccm n_{10} -Ba(OH)₂-Lösung verbraucht, entsprechend 0.0594 g CO₂, in der Entladungsröhre hatten sich 0.0869 g Polymere abgeschieden, die Menge des Malonanilids betrug 0.012 g, was 0.0034 g C₈O₄ entspricht (0.007 Vol.-Proz. des Kohlenoxyds).

0.0594 g CO₂ sind äquivalent 0.0920 g C₈O₄.
Gefundene Summe der Suboxyde 0.0903 g.

III. 31.5 l Kohlenoxyd wurden im Laufe von 17 Stdn. zuerst durch die Doppelröhre, dann durch die dahinter geschaltete einfache Röhre geleitet. Es wurden 58.4 ccm n_{10} -Ba(OH)₂-Lösung verbraucht, entsprechend 0.128 g CO₂, in der ersten Doppelröhre hatten sich 0.1044 g Polymere abgeschieden, in der zweiten einfachen Röhre 0.0824 g, die Menge des Malonanilids betrug 0.0185 g, was 0.0051 g C₈O₄ entspricht (0.005 Vol.-Proz. des Kohlenoxyds).

0.128 g CO₂ sind äquivalent 0.198 g C₈O₄.
Gefundene Summe der Suboxyde 0.192 g.

Meinem Privatassistenten Hrn. Dr. Heinrich Finken bin ich für seine geschickte Hilfe, mit der er mich auch bei dieser Untersuchung unterstützt hat, sehr zu Dank verpflichtet.

160. Sven Bodfors: Der Mechanismus der Fischerschen Indol-Synthese (I.).

(Eingegangen am 2. März 1925.)

Die von E. Fischer¹⁾ entdeckte und ausführlich untersuchte Entstehung von Indol-Derivaten aus Keton-arylhydrazonen entbehrt bis jetzt noch einer annehmbaren Erklärung. Der Entdecker selbst behauptet, ohne irgendeine Hypothese aufzustellen, „daß die modernen Formeln in diesem Falle ein recht unvollkommener Ausdruck der tatsächlichen Beobachtungen sind“. Vielleicht hat der Meister geahnt, daß wir erst mit einer Weiterentwicklung der jetzigen Konstitutionsformeln, z. B. unter Berücksichtigung der „Nebervalenzen“ usw., der Lösung des Problems näher kommen würden; von einer solchen Möglichkeit soll aber hier nicht weiter die Rede sein.

Im Zusammenhang mit einer Untersuchung über die Keton-anile hat Reddelien²⁾ einen Versuch gemacht, die fragliche Reaktion zu erklären. Nach einer Erweiterung von Wieland³⁾, durch welche auch die Indol-Umlagerung bei Verwendung sekundärer Hydrazone in das System eingereiht werden kann, scheint die Hypothese a priori annehmbar. Da die Indol-Synthese in der organischen Chemie eine sehr große Rolle spielt, habe ich es für nützlich gehalten, die Hypothese von Reddelien an dieser Stelle

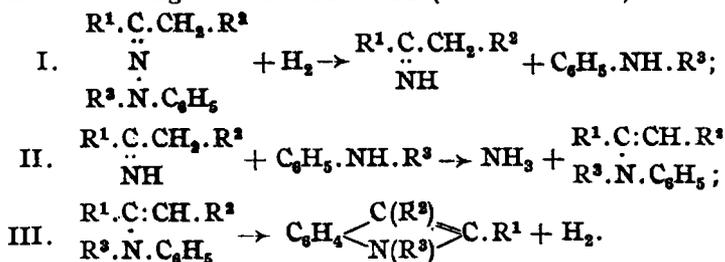
¹⁾ B. 17, 559 [1884]; Zusammenfassung vergl. E. Fischer, Gesammelte Werke, Berlin 1924.

²⁾ A. 888, 179 [1912].

³⁾ Wieland, Die Hydrazine, S. 124.

einmal etwas näher zu beleuchten. Ich glaube durch die folgenden Ausführungen nunmehr zeigen zu können, daß diese Theorie, obwohl ich ihr anfangs zustimmte, doch mit dem wirklichen Verlauf der Prozesse nicht in Übereinstimmung steht.

Die Betrachtungsweise Reddéliens (und Wielands) ist die folgende:



Reaktion I tritt ein, nachdem ein Teil des Hydrazons unter Wasserstoff-Abspaltung zersetzt worden ist. Das Imid gibt mit dem Amin nach II ein Anil (in diesem Falle in einer von Wieland angenommenen tautomeren Form), das später nach III in das Indol umgewandelt wird, wodurch nochmals Wasserstoff freigemacht wird, der von Reaktion I wieder verbraucht wird. Wenn wir auf bisher bekannte Tatsachen Bezug nehmen, kann gegen dieses Schema u. a. Folgendes angeführt werden: Zur Einleitung der Reaktion ist Wasserstoff (oder überhaupt ein Reduktionsprozeß) notwendig; dieser Wasserstoff wird nach Reddélien durch Selbstzersetzung des Hydrazons gebildet. Eine solche unter Wasserstoff-Entwicklung verlaufende Zersetzung von Hydrazonen ist in der Tat auch in manchen Fällen beobachtet worden (der Wasserstoff braucht auch nicht bis auf Atmosphärendruck freigemacht zu werden). Bei dem Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon, das wegen seines glatten Überganges in *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure schon bei Einwirkung von verd. Säuren für Versuche besonders gut geeignet ist, setzt die Umlagerung, so weit dies beobachtet werden kann, bereits momentan ein. Nimmt man also eine Zersetzung an, so muß diese sehr rasch eintreten und, solange noch in der Lösung unverändertes Hydrazon vorhanden ist, auch parallel mit den übrigen Reaktionen stattfinden; denn man kann nicht ohne weiteres annehmen, daß die Zersetzung plötzlich aufhören wird. Da aber die fragliche Reaktion quantitativ verläuft, ist die Zersetzungsreaktion unwahrscheinlich.

Die von Fischer beobachtete anfängliche Bräunung der Reaktionsmischung (im hier behandelten Fall nur eine Orangefarbe), die von Reddélien auf bei der Zersetzung auftretende Harzprodukte zurückgeführt worden ist, bleibt nur während des Reaktionsverlaufes bestehen⁴⁾. Ist die Reaktion beendet, so erscheint die Flüssigkeit beim vorsichtigen Arbeiten praktisch ganz farblos. Die während der Reaktion auftretende rote Farbe kann also nur von einer intermediär entstehenden farbigen Verbindung herrühren, kaum aber von einer Zersetzung. Nimmt man bei dem Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon die Umlagerung mit verd. Jodwasserstoffsäure vor, so verläuft die Reaktion genau so wie mit Salzsäure.

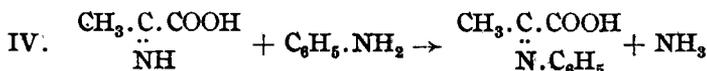
⁴⁾ Ich spreche hier jedoch nur von solchen Hydrazonen, die schon von verd. Säuren umgelagert werden; bei der Chlorzink-Schmelze treten wohl immer wegen der hohen Temperatur Nebenreaktionen auf.

Alle bisher bekannten Keton-imide werden nun überaus leicht zu Keton und Ammoniak hydrolysiert. Es ist deshalb schwierig anzunehmen, daß die Reaktion II so schnell verlaufen sollte, daß die Imide bei starker Säurekonzentration und manchmal hoher Temperatur sich dieser Hydrolyse quantitativ entziehen können.

Beim Schmelzen von Brenztraubensäure-Phenyl-hydrizon mit Chlorzink entsteht (obgleich mit schlechter Ausbeute) nach Fischer Indol- α -carbonsäure. Wäre aber die Theorie von Reddelien zutreffend, nach welcher Brenztraubensäure-anil als Zwischenprodukt entsteht, dann hätten wir, zu einem gewissen Betrage wenigstens, Anil-uvitoninsäure (d. h. α -Methyl-chinolin- γ -carbonsäure) zu erwarten⁵⁾.

Ein direkter und meines Erachtens zwingender Beweis gegen die besprochene Hypothese läßt sich jedoch in folgender Weise führen: Wir nehmen zum Beispiel das schon erwähnte Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrizon. Dieses spaltet sich nach Reddelien zunächst in Brenztraubensäure-imid und *N*-Methyl-anilin, die dann weiter miteinander unter doppelter Umsetzung zu Ammoniak und Brenztraubensäure-*N*-Methyl-anil reagieren. Wir setzen nun schon von Anfang an ein zweites Amin, z. B. Anilin, hinzu. Es lassen sich dann drei verschiedene Reaktionsverläufe erwarten, nämlich die Bildung von *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure, von Indol- α -carbonsäure oder von einer Mischung beider Säuren.

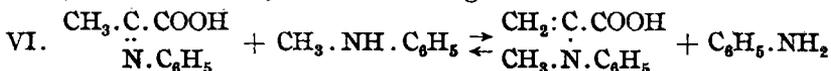
Im ersten Falle hat das Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrizon so reagiert, als ob das Anilin überhaupt nicht anwesend wäre. Das kann bedeuten entweder, daß eine Spaltung im Sinne Reddeliens nicht stattgefunden hat, wodurch die Reaktion:



unmöglich geworden ist, oder daß diese Reaktion sich sehr bedeutend langsamer als die Umsetzung:



vollzieht, oder schließlich, daß das Gleichgewicht:



sehr weit nach rechts verschoben ist. Im zweiten Falle reagiert Brenztraubensäure-imid entweder rascher mit Anilin als mit Methyl-anilin oder ist das Gleichgewicht VI (bei gleicher Reaktionsgeschwindigkeit) sehr weit nach links verschoben. Im letzten Falle bleibt VI bei einem endlichen Gleichgewicht stehen.

Nehmen wir nun statt seines Methyl-derivates das Brenztraubensäure-Phenyl-hydrizon, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$, selbst, unterwerfen es bei Gegenwart von viel Methyl-anilin der Indol-Umlagerung und erhalten als einziges Reaktionsprodukt die Indol- α -carbonsäure, so bedeutet dies entweder, daß das Brenztraubensäure-imid mit Anilin schneller reagiert als mit Methyl-anilin, oder daß Reaktion VI weit nach links verschoben ist, oder daß überhaupt keine Spaltung eingetreten ist.

⁵⁾ Böttinger, A. 191, 321 [1878]; B. 14, 90 [1881], 16, 2359 [1883]; vergl. die Döbnersche Chinolin-Synthese.

Nun haben aber meine Versuche ergeben, daß die Indol-Umlagerungen sich in Gegenwart von Amin^{en} genau so vollziehen, als ob kein Amin anwesend wäre. Die Versuche sind immer in zwei verschiedenen Richtungen gemacht worden, um den oben angedeuteten Verschiedenheiten der Reaktionsgeschwindigkeit oder Verschiebungen des Gleichgewichts Rechnung zu tragen.

Bei der praktischen Ausführung der Versuche stößt man auf große Schwierigkeiten, weil die meisten Hydrazone erst in der Chlorzink-Schmelze umgelagert werden. Solche Reaktionen habe ich jedoch prinzipiell vermieden, weil besonders wegen der hohen Temperatur die Ausbeuten niemals quantitativ sind und die schmierigen Verunreinigungen eine genaue Feststellung der Bildung kleiner Mengen des zu erwartenden zweiten Indols unmöglich machen.

Man ist dadurch auf diejenigen Hydrazone angewiesen, die schon von verdünnten Säuren bei gelinderem Erwärmen umgelagert werden. Ich habe zwei Doppelserien untersucht:

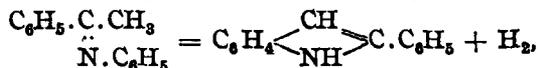
- I. a) Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon \pm *N*-Benzyl-anilin
= *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure;
- I. b) Brenztraubensäure-Benzyl-phenyl-hydrazon \pm *N*-Methyl-anilin
= *N*-Benzyl-indol- α -carbonsäure;
- II. a) Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon \pm *N*-Methyl-anilin
= *Pr*-2.3-Diphenyl-indol;
- II. b) Desoxybenzoin-Methyl-phenyl-hydrazon \pm Anilin
= *N*-Methyl-*Pr*-2.3-diphenyl-indol.

Außerdem sind folgende einseitigen Prozesse, deren vollständige Durchführung allerdings wegen der präparativen Schwierigkeiten nicht ganz befriedigend gelungen ist, studiert worden:

- III. Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon \pm Anilin
= *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure;
- IV. Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon \pm *p*-Brom-anilin
= *Pr*-2.3-Diphenyl-indol.

Die Unhaltbarkeit der fraglichen Hypothese habe ich weiterhin noch auf zwei anderen voneinander ganz verschiedenen Wegen wahrscheinlich machen können:

Reddelien hat gezeigt, daß Acetophenon-anil beim Schmelzen mit Phenyl-hydrazin-Zinkchlorid in ziemlich guter Ausbeute 2-Phenyl-indol bildet nach der angenommenen Gleichung:



wobei das Phenyl-hydrazin unter Anilin-Bildung nur als Oxydationsmittel fungieren sollte.

Nun hat derselbe Forscher⁶⁾ gezeigt, daß bei den Anilen die Aminreste einander verdrängen können, und außerdem, daß die Hydrazingruppe Aminradikale abspalten kann. Es liegt also die Vermutung nahe, daß sich im erwähnten Versuch das Acetophenon-anil zuerst mit Phenyl-hydrazin zu Acetophenon-Phenyl-hydrazon + Anilin umsetzt, wonach dann das Hydrazon in bekannter Weise das Phenyl-indol ergibt. Daß die Umsetzung tatsächlich

⁶⁾ B. 54, 3121 [1921].

so verläuft, habe ich durch folgenden Versuch zeigen können: Acetophenon-*p*-tolil gibt, mit Phenyl-hydrazin-Zinkchlorid erhitzt, in quantitativer Ausbeute 2-Phenyl-indol + *p*-Toluidin. Wäre Reddeliens Betrachtungsweise zutreffend, so hätte ich 2-*p*-Tolyl-indol + Anilin erhalten müssen.

Zuletzt noch ein indirekter Beweis: Nach dem genannten Schema setzt die Umlagerung mit einer Zersetzung unter Wasserstoff-Abspaltung ein; dann geht die Reaktion weiter, indem das Anil neue Mengen Wasserstoff für die Hydrazon-Spaltung liefert. Es ist demnach während der ganzen Dauer der Reaktion ein intermolekularer Wasserstoff-Austausch vorhanden. Dieser Wasserstoff braucht natürlich nicht unter Atmosphärendruck zu stehen, sondern kann auch bei einem viel kleineren Druck als wirksam gedacht werden, wie wir es z. B. bei der Reduktionswirkung einer Ferrosalzlösung annehmen müssen⁷⁾: $\text{Fe}^{++} + \text{H} \rightarrow \text{Fe}^{+++} + \text{H}$. Es ist demnach zu erwarten, daß einem in das Reaktionsgemisch eingetauchten Platinblech, falls überhaupt intermediär Wasserstoff entsteht, von diesem Wasserstoff ein ausgesprochen negatives Potential erteilt werden sollte.

Ich benutzte bei diesen Versuchen absichtlich Platin-Elektroden mit alter Platinierung, damit der Platinschwamm keine unerwünschten katalytischen Zersetzungsreaktionen hervorrufen sollte. Taucht man solche Elektroden (es wurden immer wenigstens 3 zu jedem Versuch benutzt) in reine, 10-proz. Salzsäure und bestimmt die Potentiale in gewöhnlicher Weise gegen eine Normal-Kalomel-Elektrode, so kommt man je nach der Aktivität der Platinierung nach Stunden oder Tagen zu einem gewissen Gleichgewicht. Wir haben jetzt eine „Luft-Elektrode“, deren Potential zwar wegen der Unreproduzierbarkeit von Sauerstoff-Elektroden von Fall zu Fall ziemlich stark schwankt, aber zuletzt, von kleinen, unsystematischen, zeitlichen Änderungen abgesehen, als konstant betrachtet werden kann. Die Elektroden sind positiv gegen die Kalomel-Elektrode.

Setzen wir nun Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon hinzu, so lagert sich dieses in kurzer Zeit in die *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure um. Wenn dabei ein Reduktionsprozeß in der Lösung stattgefunden hätte, wäre zu erwarten, daß die Sauerstoff-Beladung der Elektroden abnehmen und das Potential immer negativer werden sollte. Das Potential bleibt aber während der Umsetzung praktisch konstant.

Um die Schlüssigkeit dieses indirekten Beweises zu erhöhen, habe ich noch eine andere, sehr ähnliche Reaktion in derselben Weise verfolgt, bei welcher tatsächlich gleichzeitig ein Reduktionsprozeß erfolgt, nämlich die Döbnersche Chinolin-Synthese: β -Naphthylamin, Brenztraubensäure und Benzaldehyd geben schon in verdünnter alkohol. Lösung glatt α -Phenyl- β -naphthocinchoninsäure⁸⁾. Der bei der Döbnerschen Chinolin-Synthese freigewordene Wasserstoff tritt, wie besonders Jones und Evans⁹⁾ gezeigt haben, nicht unter Atmosphärendruck auf, sondern wird weit eher von dem Reaktionsprodukt unter Bildung von Tetrahydrochinolinen verbraucht.

⁷⁾ Ich erinnere an die Wasserstoff-Übertragung durch ein in ein Reduktionsmittel getauchtes Palladiumblech bei dem Versuch von Nernst und Lessing, Gött. Nachr. 1902.

⁸⁾ Döbner, Kuntze, A. 249, 109, 129 [1886]; Luzzato, Ciusa, C. 1018, II 1318, G. 44, I 67 [1914].

⁹⁾ Soc. 99, 334 [1911].

Die Versuche wurden in Methylalkohol ausgeführt, der zur Erhöhung der Leitfähigkeit mit Kaliumchlorid gesättigt war. Die Komponenten ändern, jede für sich geprüft oder zu zwei und zwei kombiniert, das Potential der Luft-Elektrode nicht wesentlich. Werden sie aber gleichzeitig in die Lösung gebracht, so beginnt das Elektroden-Potential rasch zu sinken und erreicht innerhalb einiger Stunden einen Minimumwert, der etwa 0.5 Volt unedler als das Anfangs-Potential ist; dann beginnt das Potential wieder zu steigen. Es mag betont werden, daß die absoluten Werte der Potentiale keine Bedeutung haben, da wir es mit einem irreversiblen Prozeß zu tun haben; nur der Sinn und die ungefähre Größe der Änderung sind zu beachten. Der Versuch zeigt uns deutlich, daß es sich hier um einen intermolekularen Reduktionsprozeß handelt.

Ich habe schließlich noch einen anderen, ähnlichen Reduktionsprozeß elektrometrisch verfolgen können, nämlich die Bildung von 2-Methylpyridin-4.6-dicarbonsäure (Uvitonsäure) durch Selbstkondensation von brenztraubensaurem Ammoniak in verd. wäßriger Lösung¹⁰⁾:



Die Reaktion geht bei Zimmertemperatur langsam vor sich, so daß das Potential den Umkehrpunkt erst nach einigen Tagen erreicht. Da das Reaktionsgefäß nicht luftdicht verschlossen war, muß der hineindiffundierende Sauerstoff die Elektroden partiell depolarisiert haben, so daß die Potentiale keineswegs dem wirklichen Wasserstoff-Druck („Reduktionspotential“) der Lösung entsprechen.

Es ist bisher nur von der Reddelienschen Theorie gesprochen worden; betreffs einiger anderer Hypothesen über die Indol-Umlagerung sei auf die Zusammenstellung und Kritik von Hallins¹¹⁾ hingewiesen.

Beschreibung der Versuche.

Acetophenon-*p*-tolil und Phenyl-hydrazin.

I. Diese Verbindungen reagieren miteinander unter Wärmeentwicklung schon bei Zimmertemperatur. 1.05 g Acetophenon-*p*-tolil (nach Reddellien frisch dargestellt) wurden mit 0.75 g Phenyl-hydrazin und etwas Alkohol gemischt und 1 Min. auf 60° erhitzt. Beim Verdünnen mit essigsäure-haltigem Wasser fiel ein gelbes Öl aus, das bald krystallinisch erstarrte. Die Ausbeute war nach dem Trocknen im Vakuum-Exsiccator 1.025 g, betrug also 95% der berechneten. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man das Acetophenon-Phenyl-hydrazon in schwach gelblichen, aus kleinen Nadeln bestehenden Krystallbällen, Schmp. 104°. Beim Aufbewahren zeigt die Substanz die für Verbindungen dieser Art charakteristische Unbeständigkeit und fließt nach wenigen Stunden zu einer braunen Schmiere zusammen.

II. 3 g Acetophenon-*p*-tolil und 2.5 g (1 Mol.) Phenyl-hydrazin-Zinkchlorid wurden im Ölbad bis auf 230° erhitzt. Da keine Reaktion eintrat, wurden die Reagenzien über freier Flamme zusammengeschmolzen und weiter erwärmt, so lange noch eine Ammoniak-Entwicklung zu bemerken war. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze mit Chloroform ausgekocht und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Es wurden 3.8 g

¹⁰⁾ Böttinger, A. 188, 320 [1877]. — Lovén, J. pr. [2] 20, 375 [1888], 47, 173 [1893]. — Suter, H. 20, 580 [1895]. — de Jong, R. 21, 295 [1902].

¹¹⁾ Am. Soc. 44, 1599 [1922].

eines gelblichen, krystallinischen Rückstandes erhalten, der fast reines *Pr*-2-Phenyl-indol¹³⁾ war. Die Verbindung krystallisierte aus Benzol in kleinen Blättchen vom Schmp. 185–186° (korr. 188–189°), gab eine blauviolette Fichtenspan-Reaktion und zeigte in Alkohol oder Benzol die bekannte blaue Fluoreszenz. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Nitrosoderivat dargestellt, dessen Schmp. wir bei 161–162° fanden; Fischer und Schmitt¹³⁾ geben etwa 158° an.

Der Rückstand von der Chloroform-Extraktion wurde in verd. Salzsäure gelöst, die Lösung filtriert und mit Natronlauge alkalisiert. Es fiel ein farbloses, bald erstarrendes Öl aus, das *p*-Toluidin in fast quantitativer Ausbeute darstellte.

Umlagerung von Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon.

I. Zur Darstellung der Verbindung arbeitet man zweckmäßig in verd. Essigsäure. Die fast momentan auskrystallisierende Säure ist ganz rein und die Ausbeute quantitativ. Fischer¹⁴⁾ erzielte die Umlagerung durch Erwärmen mit 10-proz. Salzsäure; sie kann aber auch mit viel gelinderen Mitteln erreicht werden, z. B. mit Eisessig, der mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt ist, oder durch Lösen in kalter 95-proz. Ameisensäure.

3 g Hydrazon und 3,5 g *N*-Benzyl-anilin-Hydrochlorid wurden in Alkohol in der Wärme gelöst und mit 15 ccm 10-proz. Salzsäure versetzt. Die Lösung nimmt hierbei die charakteristische orangefarbene Farbe an, die nach Beendigung der Reaktion in Gelb umschlägt. Nach dem Abkühlen setzten sich gelbliche Krystalle ab, die nach dem Waschen mit etwas Alkohol und Trocknen auf Ton reine *N*-Methyl-indol- α -carbonsäure, Schmp. 210°, waren. In der Mutterlauge konnte, mit Ausnahme von *N*-Benzyl-anilin, keine weitere Verbindung nachgewiesen werden.

Die erwähnten Indole und alle anderen, bei Gegenwart von Aminen erhaltenen Verbindungen wurden stets eingehend mit ganz reinen Körpern verglichen: Schmelzpunkte, Mischprobe, Löslichkeit, Krystallform, Farbenreaktionen usw. sind kontrolliert worden; doch sollen an dieser Stelle, um Raum zu sparen, nicht alle Einzelheiten angeführt werden.

II. Dieselbe Methyl-indol-carbonsäure wird erhalten, wenn man die Umlagerung in Gegenwart von Anilin vornimmt. Die Vervollständigung dieses Beweises durch Umlagerung von Brenztraubensäure-Phenyl-hydrazon in Gegenwart von *N*-Methyl-anilin läßt sich wegen der schlechten Ausbeuten nicht in genügender Schärfe durchführen.

III. Um eventuelle Zwischenkörper als Kondensationsprodukte fassen zu können, habe ich außerdem die Umlagerung von Brenztraubensäure-Methyl-phenyl-hydrazon in Gegenwart von Benzaldehyd vorgenommen. Es trat dabei aber eine Spaltung des Hydrazons ein, so daß als einziges faßbares Produkt Benzaldehyd-Methyl-phenyl-hydrazon¹⁵⁾ erhalten wurde.

Versuche, die Umlagerung in Acetylchlorid oder Essigsäure-anhydrid vorzunehmen und dadurch die Zwischenkörper zu acetylieren, ergaben nur Methyl-indol-carbonsäure.

Umlagerung von Brenztraubensäure-Benzyl-phenyl-hydrazon.

I. 3,5 g Benzyl-phenyl-hydrazin-Hydrochlorid und 2,2 g Natriumacetat wurden mit 10 ccm 50-proz. Essigsäure verrührt. Es entstand eine farblose Emulsion, die sich nach Zusatz von 2,25 g Brenztraubensäure orangegelb färbte. Nach kurzem Erwärmen und Verdünnen mit Wasser erhielt man das Hydrazon als ein schweres Öl, das nicht zur Krystallisation zu bringen war. Zur Umlagerung wurde das von der überstehenden Lösung

¹³⁾ E. Fischer, A. 236, 126 [1886]. ¹⁴⁾ B. 21, 1071 [1888].

¹⁵⁾ B. 17, 559 [1884]. ¹⁶⁾ Elbers, A. 227, 352 [1885].

möglichst befreite Öl mit starker Salzsäure bei Zimmertemperatur angerührt; es verwandelte sich hierbei rasch in eine krystallinische Masse. Durch Umlösen aus 70-proz. Alkohol erhält man aus dieser die *N*-Benzyl-indol- α -carbonsäure in Form fast farbloser Krystallnadelchen, Schmp. 196° (unter Gasentwicklung). Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol.

0.1803 g Subst.: 8.9 ccm N (19°, 783 mm).

$C_{16}H_{13}O_3N$. Ber. N 5.95. Gef. N 5.95.

Die Eisessig-Lösung wird von Natriumnitrit intensiv gelb gefärbt und scheidet mit Wasser ein gelbes Öl aus. Die Verbindung ist in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe löslich; eine Fichtenspan-Reaktion gibt sie nicht.

II. Das aus 7 g Benzyl-phenyl-hydrazin-Hydrochlorid dargestellte Brenztraubensäure-Hydrazon wurde mit 3.2 g *N*-Methyl-anilin (1 Mol.) versetzt und mit Salzsäure behandelt. Einziges faßbares Produkt war die schon oben erwähnte Indolcarbonsäure.

Umlagerung von Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon.

I. Die Verbindung wird zweckmäßiger als nach Fischer¹⁶⁾ folgendermaßen erhalten: 4 g Desoxybenzoin wurden in 6 ccm siedendem Eisessig gelöst und die Lösung mit Wasser (etwa 4 ccm) bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach Zusatz von 2.5 g Phenyl-hydrazin (ber. 2.16 g) wurde 3 Min. unter lebhaftem Umrühren bis fast zum Kochen erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zusetzen von 4 ccm Wasser erstarrte das abgeschiedene Öl zu einer gelblichen Krystallmasse. Ausbeute 5.5 g. Wenn man das Erhitzen unterläßt und die Reaktion nur bei Zimmertemperatur durchführt, erhält man ein rötliches Öl, das wenigstens innerhalb einiger Stunden nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Ich halte das Öl für einen Zwischenkörper¹⁷⁾; denn nach kurzem Erhitzen mit verd. Essigsäure lagert es sich in das Hydrazon um.

Wird dieses Produkt mit kleinen Mengen 10-proz. Salzsäure 1 Min. erhitzt, so entsteht ein bräunliches Öl, das beim Anrühren mit Eisessig in fast quantitativer Ausbeute *Pr*-2.3-Diphenyl-indol, Schmp. 123–123.5°, abscheidet. Es löst sich nach Fischer mit schwach gelber Farbe in konz. Schwefelsäure. Setzt man einen Tropfen konz. Salpetersäure hinzu, so färbt sich die Lösung erst stark grün, dann gelb und schließlich schwach rotbraun. Beim Verdünnen mit Wasser scheiden sich schmutzig-blaßgelbe Flocken aus.

II. 5.5 g Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon und 1 Mol. *N*-Methyl-anilin-Chlorhydrat wurden in siedendem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 15 ccm 10-proz. Salzsäure 1 Min. gekocht. Produkt nur Diphenyl-indol.

III. 5.5 g Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon und 4 g *p*-Brom-anilin wurden in 30 ccm kochendem Alkohol gelöst und 8 ccm 52-proz. Schwefelsäure zugesetzt. Die Umlagerung trat sofort unter starkem Aufkochen ein. Beim Verdünnen mit Wasser fiel ein braungelbes Öl aus. Es wurde in Äther aufgenommen und zur vollständigen Entfernung des Brom-anilins 3-mal mit verd. Schwefelsäure und dann bis zur neutralen Reaktion mit Wasser durchgeschüttelt. Beim Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein Öl, das vollständig halogenfrei ist — ein sicheres Zeichen, daß das Brom-anilin an der Reaktion nicht teilgenommen hat. Das Öl lieferte, mit Eisessig angerührt, Diphenyl-indol vom Schmp. 123°.

¹⁶⁾ A. 286, 126 [1886].

¹⁷⁾ vergl. Bodforss, Ph. Ch. 109, 223 [1924].

Desoxybenzoin-*p*-Bromphenyl-hydrazon.

Zur Ergänzung von III blieb noch zu zeigen übrig, daß das *p*-Bromhydrazon mit Anilin nur Brom-indol gibt. Der Versuch scheiterte aber daran, daß es nicht gelang, das Brom-indol rein und krystallisiert zu erhalten. Es ist offenbar eine nicht sehr beständige Verbindung.

Auch Brunck¹⁸⁾ ist es nicht gelungen, die Verbindung zu erhalten. Ebenso haben Versuche von mir, den Körper auf anderem Wege, nämlich durch Kondensation von Benzoin mit *p*-Brom-anilin¹⁹⁾, zu synthetisieren, zu keinem ganz sicheren Resultat geführt. Ich glaube jedoch festgestellt zu haben, daß bei der Indol-Umlagerung aus dem *p*-Bromphenyl-hydrazon in Gegenwart von Anilin kein Diphenyl-indol entsteht.

1.5 g *p*-Bromphenyl-hydrazin und 1.5 g Desoxybenzoin wurden mit 10 ccm 50-proz. Essigsäure einige Minuten auf 60° erhitzt. Farblose Krystalle, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol, in welchem die Verbindung schwer löslich ist, rein erhalten wurden. Schmp. 138°.

20.64 mg Sbst.: 49.53 mg CO₂, 8.78 mg H₂O. — 10.51 mg Sbst.: 0.725 ccm N (18°, 719 mm).

C₂₀H₁₇N₃Br. Ber. C 65.77, H 4.66, N 7.67.
Gef. „ 65.45, „ 4.77, „ 7.65;

Umlagerung von Desoxybenzoin-Methyl-phenyl-hydrazon.

I. Zur Darstellung des Hydrazons wurden 8.5 g Desoxybenzoin und 5.2 g *asymm.* Methyl-phenyl-hydrazin in 30 ccm heißem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 3 Tropfen Eisessig 1 Min. erwärmt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit essigsäure-haltigem Wasser fiel das Hydrazon als schweres, nicht krystallisierbares Öl aus. Es lagert sich unter dem katalytischen Einfluß von Wasserstoff-Ionen sehr leicht in *Pr*-2.3-Diphenyl-*N*-methyl-indol²⁰⁾ um. Die Reaktion tritt z. B. schon mit kaltem Eisessig ein und ist wahrscheinlich die leichtest verlaufende von allen bekannten Indol-Umlagerungen. Das war auch zu erwarten; nach Fischers Beobachtungen sind nämlich sekundäre Hydrazone der Indol-Reaktion besonders zugänglich, und da außerdem Desoxybenzoin-Phenyl-hydrazon sich leicht umlagert, so war durch Kombination dieser beiden Fälle ein besonders glatt verlaufender Prozeß mit Sicherheit vorauszusehn.

II. 2.7 g öliges (wasserhaltiges) Hydrazon + 1.5 g Anilin-Chlorhydrat wurden durch Anrühren mit Alkohol unter Zusatz kleiner Mengen verd. Salzsäure umgelagert. Die Reaktion verläuft unter spontaner Wärmeentwicklung und Abscheidung einer krystallinischen Substanz. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmilzt das Indol bei 137–137.5°. Ausbeute 2 g. Die Verbindung löst sich in konz. Schwefelsäure farblos auf. Beim Zusatz von konz. Salpetersäure wird die Lösung erst intensiv grün, dann gelb. Setzt man der Schwefelsäure von Anfang an etwas Harnstoff hinzu, so bleibt die grüne Farbe bestehen. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich in beiden Fällen eine stark gelbe Substanz aus. Versetzt man eine Eisessig-Lösung des Indols mit Natriumnitrit, so färbt sich die Lösung ebenfalls stark gelb und gibt mit Wasser gelbe Flocken.

¹⁸⁾ A. 272, 201 [1893].

¹⁹⁾ vergl. Japp, Murray, Soc. 65, 889 [1894]. — Richards, Soc. 37, 978 [1910].

²⁰⁾ Diese Verbindung ist früher auf anderem Wege erhalten worden; vergl. Richards, loc. cit., sowie Bischler und Fireman, B. 26, 1345 [1893].

Potentialmessungen.

Um den allgemeinen Gang der Potential-Änderungen zu zeigen, sei folgender Versuch mitgeteilt: Ein Gefäß mit drei Platin-Elektroden wurde mit 50 ccm eines chlorkalium-haltigen, aceton-freien Methylalkohols beschickt, in welchem 0.9 g Brenztraubensäure und 1.1 g Benzaldehyd gelöst waren; die Potentiale wurden mittels eines mit Chlorkalium-Lösung gefüllten Hebers mit der Normal-Kalomel-Elektrode verbunden. Sobald die Potential-Änderungen keinen Gang mehr zeigten (die stündlichen Schwankungen betragen etwa 0.01—0.02 Volt), so wurden bei der Zeit 0 1.4 g β -Naphthylamin zugesetzt. Die Elektroden sind mit I, II und III bezeichnet (Tabelle 1). Bei dem Zusatz des Naphthylamins ändert sich allerdings die Wasserstoff-ionen-Konzentration der Lösung etwas; daß dieser Änderung jedoch keine irgendwie erhebliche Bedeutung zukommt, zeigen andere Versuche, bei welchen durch Zusatz von Chlorwasserstoff die $[H^+]$ genügend konstant gehalten wurde.

Tabelle 1.

| Zeit in Minuten | E_c I | E_c II | E_c III |
|-----------------|---------|-------------|-----------|
| 0 | + 0.316 | + 0.206 | + 0.146 |
| 1 | + 0.178 | + 0.044 | + 0.056 |
| 5 | + 0.028 | \pm 0.000 | + 0.004 |
| 20 | — 0.048 | — 0.144 | — 0.074 |
| 39 | — 0.080 | — 0.170 | — 0.090 |
| 147 | — 0.166 | — 0.200 | — 0.142 |
| 761 | — 0.244 | — 0.288 | — 0.196 |
| 1405 | — 0.188 | — 0.250 | — 0.178 |
| 2474 | — 0.082 | — 0.130 | — 0.098 |

In Tabelle 2 ist ein ähnlicher Versuch bei der Uvitoninsäure-Synthese zusammengestellt. Die Elektroden waren mit Ferro-ferri-salz-Lösung behandelt und lange Zeit gewaschen worden; dann hatten sie 14 Tage in KCl-Lösung kurzgeschlossen gestanden. Bei der Zeit 0 wurden sie in eine frisch dargestellte Lösung von 1.3 g Brenztraubensäure, 18 ccm $n/1$ -Ammoniak, 1 g Ammoniumsulfat und 6 ccm Wasser schnell eingetaucht.

Tabelle 2.

| Zeit in Stunden | E_c I | E_c II | E_c III |
|-----------------|---------|----------|-------------|
| 0 | + 0.046 | + 0.054 | + 0.044 |
| 1.6 | + 0.024 | + 0.008 | + 0.028 |
| 2.3 | + 0.020 | — 0.010 | \pm 0.000 |
| 6.0 | — 0.060 | — 0.058 | — 0.088 |
| 10.0 | — 0.124 | — 0.126 | — 0.134 |
| 24.0 | — 0.170 | — 0.194 | — 0.204 |
| 30.0 | — 0.182 | — 0.202 | — 0.210 |
| 34.0 | — 0.190 | — 0.210 | — 0.218 |
| 48.5 | — 0.200 | — 0.226 | — 0.226 |
| 60.0 | — 0.204 | — 0.232 | — 0.236 |
| 75.5 | — 0.211 | — 0.238 | — 0.238 |
| 99.0 | — | — 0.246 | — 0.250 |
| 110.0 | — 0.220 | — 0.248 | — 0.252 |

Nach 110 Stdn: fing das Potential an, langsam wieder zu steigen; es wurde aber nicht weiter verfolgt, weil die Lösung sich braun gefärbt hatte, was auf sekundäre Reaktionen hindeutete. Ein blinder Versuch, bei welchem

