

Au point B, une erreur plus importante encore est due au changement de l'électrode de verre (0—9 pH) contre une autre électrode de verre *Beckman* (9—14 pH), changement qui a lieu au pH 9, c'est-à-dire dans la ligne du point d'inflexion B. Ceci permet d'expliquer la médiocrité des résultats obtenus au point B.

Cependant, nous estimons que la différence entre les valeurs de la constante aux points B et M n'est pas suffisante pour nous permettre d'admettre à priori l'existence de deux constantes de dissociation ce qui laisserait supposer que l'acide quinaldique possède deux formes tautomères. Il est donc probable que l'acide quinaldique n'a qu'une constante de dissociation, dont la valeur moyenne est égale à:

$$K_a = 1,1 \cdot 10^{-5}.$$

Cette valeur se rapproche de celle donnée par *Ostwald* et qui est égale à $1,2 \cdot 10^{-5}$.

RÉSUMÉ.

Etude pH-métrique de l'acide quinaldique. Détermination de la constante du couple acide/base (QH/Q^{-1}), $K_a = 1,2 \cdot 10^{-5}$.

Il n'a pas été trouvé d'autre couple. Le chlorhydrate serait donc un acide fort.

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique et de Microchimie de l'Université.

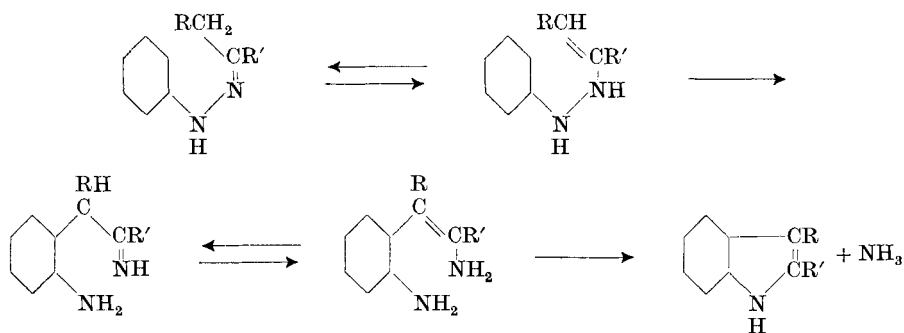
50. Reaktionen mit ^{15}N .

III. Zum Mechanismus der *Fischer'schen* Indolsynthese

von *Klaus Clusius* und *Hermann Rolf Weisser*.

(22. XII. 51.)

1. Zur Erklärung der eigenartigen Synthese von Indolderivaten aus Phenylhydrazonen nach *E. Fischer* nimmt man jetzt gewöhnlich den von *R. Robinson*¹⁾ vorgeschlagenen Reaktionsverlauf an:



¹⁾ *R. Robinson*, *Soc.* **113**, 639 (1918); **125**, 827 (1924).

Zugunsten dieser Annahme spricht die Erfahrung, dass aliphatische ω, ω' -Diamine unter Ammoniakaustritt einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden. Ferner ist die Isolierung eines vielleicht im Sinne des *Robinson'schen* Vorschlags konstituierten Zwischenproduktes zu erwähnen, das kürzlich *Plieninger* beschrieben hat¹⁾.

Im folgenden berichten wir über Versuche mit schwerem Stickstoff, durch welche die *Robinson'sche* Deutung praktisch zur Gewissheit erhoben wird. Dafür wird zunächst in einem vorbereitenden Schritt gezeigt, dass bei der Synthese von α -Methylindol der kernständige Stickstoff des Phenylhydrazons sich im Indolring wiederfindet, während der kernentferntere Stickstoff als Ammoniak austritt. Dieses Ergebnis ist mit dem älteren Befund von *Allen & Wilson* im Einklang, die bei der Synthese von α -Phenylindol ebenfalls den Einbau des kernständigen Stickstoffatoms des Hydrazons in den Indolring nachwiesen; doch haben diese Autoren die isotope Zusammensetzung des abgespaltenen Ammoniaks nicht geprüft²⁾. Im zweiten Schritt zeigen wir bei der Synthese von 2-Aminobenzthiazol, dass vor dem Ringschluss ein Zwischenprodukt auftreten muss, dessen Konstitution einem ω, ω' -Diamin entspricht.

Die Isotopenanalyse erfolgte wieder mit der bandenspektroskopischen Mikromethode³⁾, die weiter entwickelt wurde. Die Arbeit wurde mit eigens für die ¹⁵N-Versuche reservierten und auf einen etwaigen Stickstoffgehalt geprüften Chemikalien ausgeführt. Sehr erleichtert wurden alle Diazotierungen durch den Besitz von 99,9% reinem, markiertem Natriumnitrit (2,50% Na¹⁵NO₂), bei dessen Synthese uns Herr Dipl. chem. *H. Hürzeler* und Frl. *U. Lüthi* freundlichst unterstützten. Alle Umsetzungen wurden zunächst in Blindversuchen durchprobiert.

2. α -Methyl-Indol. Die Synthese des als Ausgangsmaterial dienenden markierten Phenylhydrazins wurde schon beschrieben⁴⁾. 0,3 g C₆H₅ NH¹⁵NH₂ wurden mit 0,3 g Aceton gemischt und 45' im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Mischung wurde mit 1 g trockenem Zinkchlorid versetzt und einige Min. im Ölbad auf 180° erhitzt, nach dem Abkühlen mit 10 cm³ verdünnter Salzsäure (1:3) in einen Rundkolben gespült und das α -Methylindol mit Wasserdampf abgetrieben. Das erst als Öl abgeschiedene Produkt wurde nach dem Erstarren aus wenig Petroläther umkristallisiert (Smp. 59°) und darauf nach *Kjeldahl* in Ammoniumchlorid übergeführt. Aus diesem wurde, wie früher beschrieben, der Stickstoff in Freiheit gesetzt und in Entladerohre zur Isotopenanalyse abgefüllt.

Der Kolbenrückstand von der Indol-Destillation wurde stark alkalisch gemacht und der bei der Synthese abgespaltenen Ammoniak in eine Vorlage mit 5 cm³ 2-n. Salzsäure destilliert. Da das Destillat durch Nebenprodukte der Synthese verunreinigt war, wurde es zur Trockene eingedampft und der Rückstand in einer Mikrowaschflasche mit 2 cm³ kalter konz. Kalilauge versetzt. Darauf konnte bei 0° durch einen mehrstündigen, reinen Wasserstoffstrom das Ammoniak sauber herausgeholt und in 5 cm³ 2-n. Salzsäure

1) *H. Plieninger*, B. **83**, 273 (1950).

2) *C. F. H. Allen & C. V. Wilson*, Am. Soc. **65**, 611 (1943).

3) *M. Hoch & H. R. Weisser*, Helv. **33**, 2128 (1950).

4) *K. Clusius & M. Hoch*, Helv. **33**, 2122 (1950).

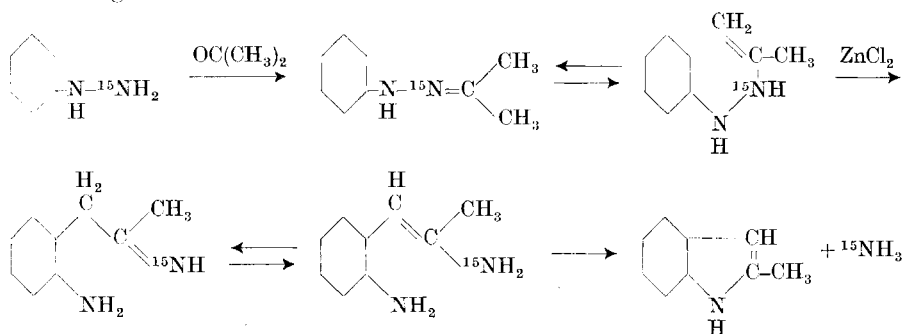
aufgefangen werden. Diese schonende „kalte Destillation“ des Ammoniaks ist eine von uns immer wieder benutzte Reinigungsoperation von Stickstoffproben, die als Ammoniumchlorid vorliegen.

Tabelle 1.
Isotopenanalysen der α -Methylindolsynthese.

Substanz	Durchschnittlicher Gehalt an ^{15}N in Atom-%		Atom-% ^{15}N
	gefunden	berechnet*)	$\frac{\text{berechnet}}{\text{gefunden}}$
$\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ (zur Phenylhydrazinsynthese benutzt)	2,50	—	—
Phenylhydrazin	1,43	1,43 ₅	1,00 ₃
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NH}_2$		$\left(= \frac{0,37 + 2,50}{2} \right)$	
α -Methyl-Indol	0,367	0,37	1,00 ₃
Abgespaltener Ammoniak	2,50	2,50	1,00 ₀

*) Auf den ^{15}N -Gehalt des Natriumnitrits bezogen.

Die Isotopenanalysen sind in Tab. 1 zusammengestellt. Bei der Auswertung muss berücksichtigt werden, dass gewöhnlicher Stickstoff stets 0,37% ^{15}N enthält, wenn man die letzte Häufigkeitsbestimmung von *Nier* zugrundelegt¹⁾. Die Analysen sind mit folgender Formulierung des Reaktionsmechanismus quantitativ im Einklang:



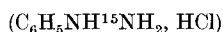
Damit ist gezeigt, dass der kernständige Stickstoff des Phenylhydrazons in den Indolring eintritt, während das andere Stickstoffatom als Ammoniak abgespalten wird. Ein schlüssiger Beweis für den angegebenen Mechanismus, der das intermediäre Auftreten eines Diamins verlangt, ist auf diese Weise allerdings nicht zu erbringen.

3. 2-Aminobenzthiazol. Doch lässt sich diese Lücke schliessen, wenn man die Synthese von 2-Aminobenzthiazol über 1-Phenylthiosemicarbazid mit dem gleichen markierten Phenylhydrazin als

¹⁾ *A. O. Nier*, Phys. Rev. **77**, 789 (1950).

Ausgangsmaterial durchführt. *H. Wieland* hat schon 1913 auf die tiefgehende Parallele dieser Reaktion zur Indolsynthese hingewiesen¹⁾.

Nach *E. Fischer & E. Besthorn*²⁾ wurde 0,85 g Phenylhydrazinhydrochlorid

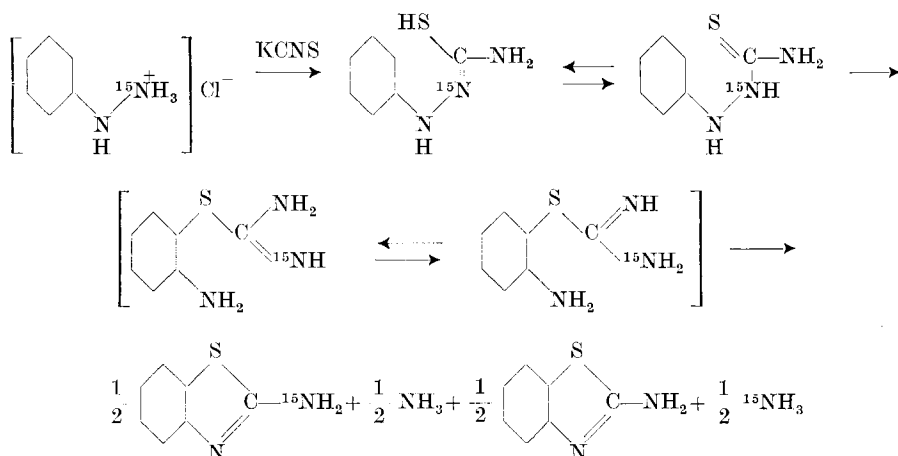


mit 1 g Kaliumrhodanid in 3 cm³ absolutem Alkohol 12 Std. auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erhitzt und die erhaltene Lösung über Nacht der Kristallisation überlassen. Nach dem Abfiltrieren und Auslaugen des Kaliumchlorids aus der Kristallmasse mit kaltem Wasser wurde der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene 1-Phenylthiosemicarbazid (0,3 g) vom Smp. 200–201° erhitzen wir mit 1,5 cm³ Salzsäure (1:1) 10 Std. im Rohr auf 125–130°. Das beim Erkalten abgeschiedene Hydrochlorid des 2-Aminobenzthiazols löste sich leicht in wenig Wasser. Es wurde mit Tierkohle entfärbt und mit Chlorwasserstoffgas erneut gefällt. Nach dem Fällen mit Kalilauge, Umkristallisieren aus heissem Wasser und Trocknen schmolz die freie Base bei 129°.

Aus der Mutterlauge der Semicarbazidspaltung fiel der grösste Teil des in ihr noch enthaltenen 2-Aminobenzthiazols bei der Zugabe von Kalilauge bis zur schwach alkalischen Reaktion aus, da die Base in kaltem Wasser schwer löslich ist. Nach dem Abfiltrieren und Ansäuern mit Salzsäure wurde eingedampft und der Trockenrückstand zur Gewinnung des Ammoniaks einer „kalten Destillation“ unterworfen.

Das erhaltene 2-Aminobenzthiazol wurde ebenso wie ein Teil des 1-Phenylthiosemicarbazids kjeldahlisiert, um alle Schritte der Synthese zu überprüfen. Um keinen Stickstoff zu verlieren, wurde die Reduktion äusserst schonend eingeleitet. Dazu erhitze man 50 mg Substanz ½ Std. mit 4 cm³ konz. Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,7) unter Zusatz von einer Spur roten Phosphors. Dann wurde der Kolbenhals mit Wasser gespült und nach Zugabe von 10 cm³ reiner Schwefelsäure Jodwasserstoff und Jod durch starkes Erhitzen abgetrieben. Schliesslich wurde nach Zusatz einer Spatelspitze Quecksilberoxyd die Mischung auf die gewöhnliche Art zu Ende aufgearbeitet.

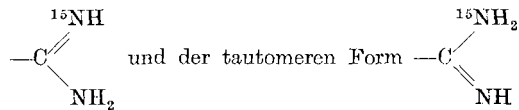
Die Formulierung dieser der Indoldarstellung völlig analogen Synthese verlangt im Sinne *Robinson's* folgende Schritte:



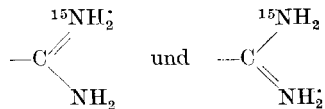
¹⁾ *H. Wieland*, Die Hydrazine (Stuttgart, Verlag F. Enke) 1913, S. 219/220.

²⁾ *E. Fischer & E. Besthorn*, A. **212**, 325, 326 (1882). Die Autoren schreiben Ammoniumrhodanid vor; wir benutzten das Kaliumsalz, um an dieser Stelle nicht unnötig Stickstoff mit der Ammoniumgruppe einzuführen.

Mit diesem Schema sind nun die in Tab. 2 zusammengestellten Isotopenanalysen in der Tat quantitativ im Einklang. Äusserst wichtig ist dabei das in der zweiten Zeile angenommene desmotrope Gleichgewicht, das in der Verschiebung eines Protons zwischen Amid- und Imidgruppe besteht. Es soll sich bei der Reaktions-temperatur rascher einstellen, als die Komponenten durch Ringschluss weiterreagieren. Der energetische Unterschied zwischen dem Diamin mit der Konfiguration



bzw. den mesomeren Formen



ist sicher klein gegen kT , so dass für beide Formen die Cyclisierung gleich schnell erfolgt. Dann müssen die in der letzten Zeile angegebenen Endprodukte sich je zur Hälfte bilden. Nur diese Annahme, die den *Robinson'schen* Mechanismus voraussetzt, ist mit der Deutung der ^{15}N -Analysen widerspruchsfrei verträglich. Dabei ist aus Analogiegründen die beim Ringschluss zum Indol bewiesene Tatsache benutzt, dass das kernständige Stickstoffatom des Hydrazons in den heterocyclischen Ring eingebaut wird.

Tabelle 2.

Isotopenanalysen der 2-Aminobenzthiazolsynthese.

Substanz	Durchschnittlicher Gehalt an ^{15}N in Atom-%		Atom-% ^{15}N berechnet gefunden
	gefunden	berechnet*) aus dem Reaktionsschema S. 403	
$\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ (zur Phenylhydrazinsynthese benutzt) . . . }	2,50	—	—
Phenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NH}_2$	1,43	$1,43_3 \left(= \frac{2,50 + 0,37}{2} \right)$	$1,00_3$
1-Phenylthiosemicarbazid . . .	1,07	$1,08_0 \left(= \frac{2,50 + 2 \cdot 0,37}{3} \right)$	$1,00_8$
2-Aminobenzthiazol	$0,90_3$	$0,90_3 \left(= \frac{2,50 + 3 \cdot 0,37}{4} \right)$	$0,99_8$
Ammoniak	1,40	$1,43_8 \left(= \frac{2,50 + 0,37}{2} \right)$	$1,02_5$

*) Auf den ^{15}N -Gehalt des Natriumnitrits bezogen.

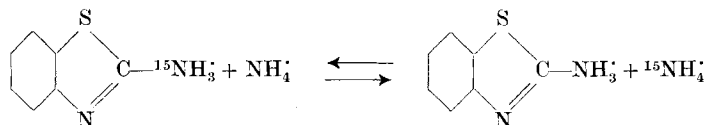
Bei allen Reaktionen mit schwerem Stickstoff muss die Summe der gesamten an der Reaktion teilnehmenden ^{15}N -Atome in den Ausgangs- und Endprodukten dieselbe sein. Ist dies nicht der Fall, so hat man damit einen Hinweis, dass Nebenreaktionen auftreten, die mit der Hauptreaktion mindestens ein Reaktionsprodukt gemeinsam haben. Bei der Tab. 2 führt die Summenbildung auf folgendes Ergebnis:

$$\left. \begin{aligned} \sum ^{15}\text{N}_{\text{Ausgangsprod.}} &= 2,50 + 2 \cdot 0,37 = 3,24 \\ \sum ^{15}\text{N}_{\text{Endprod.}} &= 2 \cdot 0,905 + 1,40 = 3,21 \end{aligned} \right\} \frac{\sum \text{Ausgangsprod.}}{\sum \text{Endprod.}} = 1,00_3$$

Im allgemeinen ist die $\Sigma ^{15}\text{N}$ (Endprodukte) etwas kleiner als die $\Sigma ^{15}\text{N}$ (Ausgangsprodukte), weil alle zufälligen Verunreinigungen, die kjeldahlisierbaren Stickstoff enthalten, nur einen ^{15}N -Gehalt von 0,37% mitbringen können.

Es sei nachdrücklich betont, dass den Analysen nach die Chance des äusseren Stickstoffatoms des Phenylhydrazins, in der Aminogruppe des Endproduktes aufzutreten, genau so gross ist wie die des mit dem Thiocyanat eingeführten Stickstoffs. Diese Tatsache verlangt eindeutig einen hypothetischen Zwischenkörper, in dem diese beiden Stickstoffatome eine gleichwertige Funktion ausüben. Es entfällt durch die Isotopenanalyse jede ersichtliche Möglichkeit eines Mechanismus, bei dem etwa das äussere markierte Stickstoffatom als Ammoniak „irgendwie herausgerissen“ wird, — eine Annahme, die man nach dem Analyseergebnis beim Indol immerhin noch hätte machen können.

4. Wir müssen schliesslich noch den Einwand entkräften, dass ein Austauschgleichgewicht folgender Art besteht:



Falls sich ein derartiges Gleichgewicht mit der Gleichgewichtskonstanten $K = 1$ einstellen sollte, erhielte man ebenfalls die Analysenergebnisse von Tab. 2 und könnte dann über den mutmasslichen Reaktionsmechanismus ebensowenig etwas aussagen wie bei der α -Phenyl-, bzw. α -Methyl-Indolbildung. Aber dieses Gleichgewicht existiert nicht.

Wir erhitzten 23,2 mg gewöhnliches 2-Aminobenzthiazol (1 Mol.) mit 16,6 mg $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (2 Mol.) von 2,50% ^{15}N -Gehalt in 0,15 cm³ HCl (1:1) 10 Std. im Rohr auf 125—130°. Hinterher wurden die Reaktionsteilnehmer wie beschrieben getrennt und aufgearbeitet. Die Isotopenanalyse ergab die in Tabelle 3 zusammengestellten Werte, aus denen einwandfrei hervorgeht, dass die Aminogruppe des Benzthiazols mit Ammoniumionen nicht auszutauschen vermag.

Es ist jedoch zu bemerken, dass der ^{15}N -Gehalt des Ammonchlorids an der Fehlergrenze tiefer liegt, während die Stickstoffanalyse der organischen Verbindung innerhalb der Fehlergrenze

mit dem Wert für die normale Isotopenmischung stimmt. Zum Verständnis dieser Beobachtung verhalf uns die Betrachtung der $\Sigma^{15}\text{N}$. Es ist

$$\left. \begin{array}{l} \Sigma^{15}\text{N vorher} = 2 \cdot 2,50 + 0,37 = 5,37 \\ \Sigma^{15}\text{N nachher} = 2 \cdot 2,42 + 0,38_3 = 5,22_3 \end{array} \right\} \frac{\Sigma^{15}\text{N vorher}}{\Sigma^{15}\text{N nachher}} = 1,02_8$$

Der ^{15}N -Gehalt des Ammoniumchlorids ist also nach der Reaktion merklich niedriger als der Erhöhung des ^{15}N -Gehalts in der organischen Verbindung entspricht. Darin liegt ein Hinweis auf die Bildung von etwas leichtem NH_4Cl aus organischem Material in einer Nebenreaktion.

Tabelle 3.

Austauschversuch der Aminogruppe des 2-Aminobenzthiazols mit Ammoniumionen.

Herkunft	Atom-% ^{15}N gefunden	Atom-% ^{15}N berechnet	
		ohne Austausch	mit Austausch
vor dem Versuch	2,50	—	—
nach dem Versuch	0,37	2,50	$1,79 = \left(\frac{0,37 + 2 \cdot 2,50}{3} \right)$
	2,42		
nach dem Versuch	0,38 ₃	0,37	$1,08 = \left(\frac{0,37 + 1,79}{2} \right)$

Zur Prüfung dieser Vermutung erhitzen wir 100 mg 2-Aminobenzthiazol, das auch beim Erwärmen keine Fällung mit *Nessler's* Reagenz gibt, in 1 cm³ HCl (1:1) 10 Std. im geschlossenen Rohr auf 125—130°. Die Reaktionslösung gab nach dem Abkühlen tatsächlich eine kräftige Reaktion mit *Nessler's* Reagenz, wodurch die Abspaltung von NH_4^+ -Ionen nachgewiesen ist.

Damit ist die Beweiskette für das intermediäre Auftreten eines Diamins bei einer Reaktion vom Charakter der *E. Fischer's*chen Indolsynthese geschlossen.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe von ^{15}N wird gezeigt, dass

1. Bei der α -Methylindolsynthese nach *E. Fischer* das kernständige Stickstoffatom des Hydrazons in das Ringsystem eingebaut, das andere N-Atom als Ammoniak abgespalten wird;

2. bei der Synthese von 2-Aminobenzthiazol aus 1-Phenylthiosemicarbazid ein Zwischenkörper auftritt, der im Sinne der *Robinson's*chen Auffassung als ein Diamin formuliert werden muss.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.