

## Zur Gewinnung von Indol aus Derivaten des Orthotoluidins.

Von J. Mauthner und W. Suida.

(Aus dem Laboratorium für angewandte medicinische Chemie in Wien.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Mai 1886.)

Bei den im Folgenden zu beschreibenden Versuchen sind wir von dem Bestreben geleitet worden, eine möglichst einfache, bequeme und rasch zum Ziele führende Methode der Darstellung von Indol ausfindig zu machen. Es sollte dabei auch besondere Rücksicht auf leichte und billige Beschaffbarkeit des Ausgangsmaterials genommen werden.

Die bisher bekannt gewordenen Methoden <sup>1</sup> der Gewinnung dieses in so vielfacher Richtung interessanten und wichtigen Körpers sind nicht im Stande, den genannten Anforderungen zu entsprechen; die schöne Synthese des Indols von A. Lipp <sup>2</sup> scheint zwar glatt zu verlaufen, dürfte aber ebenfalls dem oben ausgesprochenen Wunsche nach Raschheit und Bequemlichkeit der Durchführung nicht in vollem Masse genügen.

Schon im Jahre 1877 hat Ladenburg <sup>3</sup> in seinen Arbeiten über Condensationsvorgänge in der Orthoreihe die Ansicht ausgesprochen, es müsste möglich sein, von Orthotoluidinderivaten zum Indigblau zu gelangen. Auch bei den Untersuchungen von Baeyer und Caro <sup>4</sup> lieferten Orthotoluidinderivate die beste Ausbeute. Bei dem Umstande, dass Orthotoluidin ein leicht beschaffbares, billiges Material ist, haben wir eine Reihe von

---

<sup>1</sup> Betr. d. Literatur s. Beilstein Handbuch und Lipp Ber. d. D. ch. Ges. XVII. 1067.

<sup>2</sup> L. c.

<sup>3</sup> S. Ber. d. D. ch. Ges. X. 1123.

<sup>4</sup> Ebd. X. 692, 1262.

Derivaten derselben auf ihre Fähigkeit, Indol zu liefern, geprüft, und insbesondere in der bisher noch nicht bekannten Oxal-*o*-toluidsäure eine Substanz gefunden, welche allem Anscheine nach dem gewünschten Zwecke entsprechen dürfte. Trotzdem die Methode, aus ihr Indol zu gewinnen, bis jetzt noch nicht als vollständig ausgebildet betrachtet werden kann, die Versuche in dieser Richtung auch keineswegs abgeschlossen sind, so sehen wir uns dennoch durch die vor kurzem erschienene Mittheilung von Amé Pictet<sup>1</sup> über Bildung von Indolderivaten aus Orthotoluidinabkömmlingen veranlasst, schon jetzt Einiges über den fraglichen Gegenstand mitzutheilen.

Wir haben eine Reihe von theils bekannten, theils neuen Toluidinderivaten und ausser diesen auch einige Abkömmlinge des Anilins auf die Fähigkeit, Indol zu liefern, geprüft. Dabei ergab sich, dass man bei der Destillation mit Zinkstaub aus Phenylglycocol, seinem Ester und Amid Spuren, aus dem Anilid etwas reichlichere Mengen von einem Körper erhält, welcher die Reactionen des Indols zeigt. Dasselbe gilt vom Tartranilid und Succinanilid. Viel günstigere Resultate haben wir bei der Prüfung folgender Orthotoluidinabkömmlinge constatiren können: Acetyl-orthotoluidin, Polyformtoluid, Tolylglycocol, Äthylenditolyldiamin, einer zweiten, bei der Darstellung dieses letzteren aus Äthylenbromid und Orthotoluidin entstehenden Base, ferner Oxal-*o*-toluid und insbesondere Oxal-*o*-toluidsäure. Von diesen Toluidinderivaten sind die vier zuletzt genannten bisher nicht dargestellt worden, wesshalb wir auf ihre Gewinnung und Eigenschaften hier eingehen wollen.

### Äthylenditolyldiamin.

Ähnlich dem Verfahren bei der Darstellung von Äthylendiphenyldiamin haben wir diese Base durch Einwirkung von je 1 Mol. Gew. Äthylenbromid auf 2 Mol. Gew. Orthotoluidin erhalten. Das Gemenge der beiden Flüssigkeiten wurde am Rückflusskühler bis zur Beendigung der Reaction erhitzt, die resultirende gummiartige Masse mit Kalilauge behandelt und das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen.

<sup>1</sup> Ber. d. D. chem. Ges. XIX. 1063.

Der nach dem Abdestilliren des Äthers erhaltene Rückstand liess sich durch Alkohol in zwei Körper trennen. Der leichter lösliche Antheil wurde als schwefelsaures Salz gefällt und ausgewaschen. Eine vorläufige Schwefelsäurebestimmung in dem Sulfat gab folgende Zahlen:

0.2433 Grm. des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0.1639 Grm. Baryumsulfat.

Berechnet	Gefunden
für $C_{16}H_{20}N_2SO_4H_2$	
$SO_4H_2 \dots 28.99\%$	$28.33\%$

Die aus dem Sulfat dargestellte Base ergab nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure folgende Zahlen:

0.3099 Grm. gaben 0.2489 Grm. Wasser und 0.9096 Grm. Kohlensäure;

0.3278 Grm. gaben 35.6 Cc. Stickstoff bei 24.2° C. und 749 Mm. Barometerstand.

Berechnet	Gefunden	
für $C_{16}H_{20}N_2$	I	II
C. . . . 80.00%	80.05%	—
H. . . . 8.33	8.88	—
N. . . . 11.67	—	11.98

Aus heissem, verdünnten Weingeist fällt Athylenditolyldiamin zunächst in der Form feiner Öltröpfchen heraus, die nach einiger Zeit krystallinisch erstarren. In Wasser ist es nahezu unlöslich, in Alkohol und Eisessig leicht löslich, aus diesen Lösungsmitteln durch Wasser fällbar. Aus Ligroïn kann man die Base in grossen rhombischen Tafeln erhalten, die den Schmelzpunkt bei 75—76° zeigen. Mit concentrirter Salpetersäure gibt die Verbindung eine tiefpurpurroth gefärbte Lösung, in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit versetzt, liefert sie eine sich ölig abscheidende Nitrosoverbindung; Eisenchlorid erzeugt beim Erwärmen eine tiefbraune Färbung. In salzsaurer Lösung mit Platinchlorid versetzt liefert die Base ein hellgelb gefärbtes Platindoppelsalz von der Formel  $C_{16}H_{20}N_2 \cdot 2 HCl \cdot PtCl_4$ ;

0·3134 Grm. gaben 0·0922 Grm. Platin.

Berechnet	Gefunden
Pt. . . . 29·96%	29·41%

Mit Zinkstaub erhitzt gibt die Base, wie schon erwähnt, Indol.

### Diäthylenditolyldiamin.

Die bei der Darstellung des eben beschriebenen Körpers erhaltene, in Alkohol schwer lösliche Substanz wurde aus kochendem Alkohol umkrystallisirt und in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 170—171° C. erhalten. Auf Grund der analogen Gewinnung des Diäthylendiphenyldiamins vermutheten wir in dem vorliegenden Körper die in der Überschrift genannte tertiäre Base, was durch die Ergebnisse der Analyse bestätigt wurde:

0·2214 Grm., bei 100° getrocknet, gaben 0·1669 Grm. Wasser und 0·6286 Grm. Kohlensäure.

0·3742 Grm. gaben 36·25 CC. Stickstoff bei 24·0° C. und 750·3 Mm. Barometerstand.

Berechnet für $C_{18}H_{22}N_2$	Gefunden
C. . . . 81·20%	81·10%
H. . . . 8·27	8·77
N. . . . 10·52	10·72

Die salzsaure Lösung auch dieser Base gibt mit Platinchlorid ein hellgelbes, unlösliches Doppelsalz; dieselbe Lösung erzeugt mit Natriumnitrit keine Fällung; die Base gibt mit Salpetersäure keine Rothfärbung und färbt sich auch mit Eisenchlorid nicht dunkelbraun; sie liefert bei der Destillation über Zinkstaub ebenfalls Indol.

### Oxal-o-toluid.

Je 20 Grm. Orthotoluidin wurden mit 13·6 Grm. Oxalsäureäthylester erhitzt, die Masse in verdünnte Salzsäure gegossen, gewaschen und hierauf aus heissem Alkohol umkrystallisirt

wodurch das Toluid in der Form weisser Schuppen gewonnen wurde. Seinen Schmelzpunkt fanden wir auffallender Weise viel niedriger als der des Oxanilids ist, nämlich bei 188—190° C. Eine Stickstoffbestimmung ergab folgende Werte:

0·3975 Grm. gaben 37·9 CC. bei 18·0° C. und 752·6 Mm. Barometerstand.

Berechnet	Gefunden
für $C_{16}H_{16}N_2O_2$	$\underline{\hspace{2cm}}$
N. . . . 10·44%	10·89%

In seinen Eigenschaften schliesst sich das Oxal-*o*-toluid ganz dem Oxanilid an; mit Zinkstaub erhitzt gibt es Indol.

### Oxal-*o*-toluidsäure.

Ebensowenig wie die Darstellung des Oxal-*o*-toluids auf dem Wege gelingt, der zur Gewinnung von Oxanilid führt, ist es bisher gelungen, die Oxal-*o*-toluidsäure in analoger Weise herzustellen, wie die Oxanilsäure. Nachdem sich jedoch gezeigt hatte, dass bei der Einwirkung von Orthotoluidin auf Oxalsäure-äthylester das Oxal-*o*-toluid erhalten werden kann, war es nahe liegend, die Darstellung der Oxal-*o*-toluidsäure in der Weise zu versuchen, dass man das Toluidin auf äthyloxalsaures Kalium einwirken liess. Wir verfahren in folgender Weise:

Je 30 Grm. feingepulvertes äthyloxalsaures Kalium wurden mit 25 CC. (etwas mehr als die theoretische Menge) Orthotoluidin in einem Kölbchen übergossen und das Gemenge in einem Metallbade auf 180—190° C. erhitzt. Die Masse schmilzt nach einiger Zeit, geräth in lebhaftes Schäumen und es entweichen beträchtliche Mengen von Alkohol. Wenn die Reaction beendet ist, wird die Masse fest. Das Reactionsproduct wurde nach dem Erkalten mit Wasser aufgenommen, von etwas Unlöslichem abfiltrirt und zur Darstellung der freien Säure mit Schwefelsäure übersättigt, wodurch ein dichter Krystallbrei abgeschieden wird. Durch zwei- bis dreimaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser wird die Säure in der Form feiner, farbloser Nadeln rein erhalten. Aus den Mutterlängen lassen sich durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther noch beträchtliche Mengen der Säure in

etwas minder reinem Zustande gewinnen. Die Gesamtausbeute beträgt circa 80 Procent der theoretischen Menge.

Die aus Wasser umkrystallisirte Säure enthält ein Molekül Krystallwasser, das im Vacuum über Schwefelsäure entweicht.

0·2902 Grm. der lufttrockenen Substanz verloren 0·0253 Grm. Wasser.

Berechnet	Gefunden
für $C_9H_9NO_3 + H_2O$	
$H_2O \dots 9 \cdot 13\%$	$8 \cdot 72\%$

0·2647 Grm. der wasserfreien Säure gaben 0·1191 Grm. Wasser und 0·5839 Grm. Kohlensäure.

Berechnet	Gefunden
für $C_9H_9NO_3$	
C . . . . 60·39%	60·16%
H . . . . 5·00	5·02

Die Oxal-*o*-toluidsäure löst sich schwer in kaltem Wasser, in heissem Wasser leicht auf; ebenso wird dieselbe von Alkohol ziemlich leicht, von Äther und Chloroform schwieriger, gar nicht von Petroleumäther aufgenommen, unter Wasser erwärmt schmilzt sie zu einem Öl. Wird die krystallwasserhältige Säure längere Zeit auf 100—110° C. erhitzt, so tritt Zersetzung ein. Im Röhrechen erhitzt schmilzt sie ziemlich scharf bei 136—137°, scheinbar auch unter Zersetzung (Gasentwicklung). Die bei 90—100° oder über Schwefelsäure getrocknete Substanz zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt; im Capillarrohr sintert sie bei 130° zusammen und zersetzt sich allmähig unter Erweichen und Schäumen.

Erhitzt man die Säure über freiem Feuer, so tritt reichliche Gasentwicklung ein, das Destillat zeigt schwachen Isonitrilgeruch und besteht der Hauptmasse nach aus Orthotoluidin.

Mit concentrirter Kalilauge erwärmt geht die Säure zunächst in Lösung, nach einiger Zeit tritt plötzlich eine Trübung von ausgeschiedenem Orthotoluidin ein.

Concentrirte Schwefelsäure löst die Säure bereits in der Kälte auf, beim Erwärmen der Lösung stellt sich eine reichliche Entwicklung von Kohlensäure und Kohlenoxyd ein.

In concentrirter Salpetersäure wird die Oxal-*o*-toluidsäure mit rother Farbe leicht gelöst.

Die wässrige Lösung der freien Säure gibt mit den Lösungen zahlreicher Metallsalze Niederschläge; die entstehenden Salze sind nicht immer mit jenen identisch, welche sich durch doppelte Umsetzung aus dem Kaliumsalze der Säure ergeben. Dieses letztere, aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, stellt feine, seiden-glänzende, in Wasser leicht lösliche Nadeln dar, seine Lösungen erzeugen mit Baryum- und Calciumverbindungen weisse Niederschläge der normalen Salze, mit Eisenoxydsalzen gelbe, mit Kupfersalzen je nach den Bedingungen weisse und grüne Niederschläge.

Calciumsalz. In Lösungen der freien Säure durch Fällung mit Chlorcalcium erhalten, stellt dasselbe farblose, schwer lösliche Nadeln dar.

0·3372 Grm., bei 100° getrocknet, lieferten 0·048 Grm. Calciumoxyd.

Berechnet	Gefunden
Ca . . . . 10·10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	10·17 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Baryumsalz. In analoger Weise mittelst Chlorbaryum gewonnen, bildet dasselbe farblose, auch in heissem Wasser schwer lösliche Nadeln, welche 1 Molecül Krystallwasser enthalten, das erst bei etwa 140° entweicht.

0·4479 Grm. des bei 110° getrockneten Salzes lieferten 0·2052 Grm. schwefelsauren Baryt.

Berechnet für $(C_9H_8NO_3)_2 Ba + H_2O$	Gefunden
Ba . . . . 26·41 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	26·93 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

0·4478 Grm. des bei 105° getrockneten Salzes verloren bei 140° 0·0137 Grm. Wasser.

Berechnet für $(C_9H_8NO_3)_2 Ba + H_2O$	Gefunden
H <sub>2</sub> O . . . . 3·52 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	3·05 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

0·4189 Grm. des bei 140° getrockneten Salzes gaben 0·198 Grm. Baryumsulfat.

Berechnet	Gefunden
für $(C_9H_8NO_3)_2Ba$	
Ba . . . . 27·77 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	27·79 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Silbersalz. Dasselbe wird durch Ausfällen einer Lösung der freien Säure mit Silbernitrat in der Form von schwer löslichen, perlmutterglänzenden Blättchen gewonnen, die nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser und Trocknen bei 100° C. folgende analytische Daten lieferten:

0·3074 Grm. gaben	0·1161 Grm. Silber,
0·3070 „ „	0·1153 „ „
0·3650 „ „	0·0921 „ Wasser
	und 0·5061 „ Kohlensäure.

0·4793 Grm. gaben 21·8 CC. Stickstoff bei 10·8° C. und 740·9 Mm. Barometerstand.

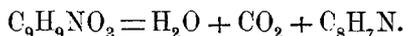
Berechnet	Gefunden			
$C_9H_8NO_3Ag$	I	II	III	IV
C . . . . 37·80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—	—	37·82	—
H . . . . 2·80	—	—	2·81	—
Ag . . . . 37·70	37·77	37·56	—	—
N . . . . 4·90	—	—	—	5·26

Eine Lösung der Säure erzeugt, anders als eine solche des Kaliumsalzes, mit Eisenoxydsalzen einen tief orangegefärbten, im Überschuss der letzteren löslichen Niederschlag. Beim Erwärmen einer derartigen Lösung färbt sich die Flüssigkeit tief rothbraun, unter Auftreten eines intensiven Chinongeruches. Kupfersulfat erzeugt in der Lösung der freien Säure einen bläulich-weissen, Kupferacetat einen gelbgrünen Niederschlag. Quecksilberchlorid gibt weder mit der freien Säure noch mit ihrem Kaliumsalz unlösliche Verbindungen.

### Indol.

Zur Darstellung der eben beschriebenen Säure wurden wir von der Erwartung geleitet, dass dieselbe unter Abspaltung von

Kohlensäure und Wasser Indol zu liefern im Stande sein werde, nach der Gleichung:



In der That kann man durch Erhitzen der Säure mit Zinkstaub leicht Indol gewinnen. Günstigere Resultate scheinen erhalten zu werden, wenn man gewisse Salze der trockenen Destillation unterwirft. So liefert beispielsweise das Kaliumsalz auf diese Weise leicht Indol.

Nach den bisher angestellten Versuchen hat es sich als am zweckmässigsten ergeben, das Baryumsalz der trockenen Destillation zu unterwerfen. Wir sind dabei in folgender Weise verfahren:

Je 10 Grm. des aus der Lösung des rohen Kaliumsalzes kochend heiss durch Chlorbaryum gefällten, hierauf auf dem Wasserbade getrockneten Barytsalzes wurden in kleinen, tubulirten Retorten rasch erhitzt; das Salz schmilzt zum Theile zusammen, es gehen reichlich weisse Dämpfe über, welche sich zu einer gelben, von farblosen Krystallen durchsetzten Flüssigkeit verdichten. Das flüssige Destillat konnte durch Äther vollständig von den Krystallen getrennt werden, welche durch einmaliges Umkrystallisiren aus kochendem Alkohol in der Form farbloser Nadeln rein gewonnen wurden. Diese zeigten den Schmelzpunkt bei 247—248° C., waren in Wasser gar nicht, selbst in kochendem Alkohol nur schwer löslich. Die Analyse ergab folgende Werte:

0·3029 Grm., bei 100° getrocknet, gaben 0·186 Grm. Wasser und 0·834 Grm. Kohlensäure;

0·2523 Grm. gaben 26·9 CC. Stickstoff bei 17·1° C. und 753·8 Mm. Luftdruck.

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	Gefunden	
	I	II
C. . . . 75·00%	75·09	—%
H. . . . 6·66	6·82	—
N. . . . 11·66	—	12·23

Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des Körpers lassen in ihm den von Girard<sup>1</sup> entdeckten, von Lachmann<sup>2</sup> und Neville und Winther<sup>3</sup> genauer studirten Di-*o*-tolyl-Harnstoff erkennen. Seine Entstehung ist wahrscheinlich auf intermediäre Bildung von Orthotolylisocyanat zurückzuführen, welches nach den Versuchen von Neville und Winther bei der Einwirkung von Wasser diesen Harnstoff liefert.

Die ätherische Lösung des flüssigen Antheiles vom Destillat aus dem Oxal-*o*-toluidsauren Baryum wurde zur Entfernung von primären Basen mit verdünnter Schwefelsäure durchgeschüttelt, abgehoben und der Äther abdestillirt. Die rückständige ölige Masse, in Benzol aufgenommen und mit Picrinsäurebenzol versetzt, färbte sich tief dunkelroth und schied auf Zusatz von Petroleumäther reichliche Mengen von dunkelroth gefärbten Nadeln ab.

Diese wurden aus wenig heissem Benzol umkrystallisirt, wobei eine beträchtliche Menge einer noch nicht näher untersuchten gelben, aus Alkohol in schönen Prismen krystallisirenden Verbindung ungelöst zurückblieb. Die aus der Benzollösung erhaltenen Krystalle wurden mit Ammoniak übergossen, hierauf wurde im Dampfstrom übergetrieben. Das milchig getrübt Destillat schied noch während der Operation farblose Blätter von charakteristischem Indolgeruche ab. Dieselben wurden durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt und zeigten den Schmelzpunkt von 51—52° C. Bei der Analyse wurden folgende Werte erhalten.

0·2002 Grm. der im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz gaben 0·6010 Grm. Kohlensäure;

0·2019 Grm. gaben 0·1152 Grm. Wasser und 0·6018 Grm. Kohlensäure;

0·2954 Grm. gaben 31·3 CC. Stickstoff bei 18·8° C. und 752·8 Mm. Barometerstand.

<sup>1</sup> Ber. d. D. chem. Ges. VI. 444.

<sup>2</sup> Ebd. XII. 1349.

<sup>3</sup> Ebd. XII. 2325.

Berechnet für $C_8H_7N$	Gefunden		
	I	II	III
C. . . . 82·05 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	81·87	81·29	—
H. . . . 5·98	—	6·33	—
N. . . . 11·96	—	—	12·06

Der auf die beschriebene Weise erhaltene Körper zeigt vollkommen das Verhalten und die Eigenschaften des Indols; mit Schwefelsäure und einer Spur Natriumnitrit versetzt, scheidet die wässrige Lösung prächtig roth gefärbte Flocken ab, die Dämpfe der kochenden wässrigen Lösung färben mit Salzsäure befeuchtetes Fichtenholz violettroth, Nitroprussidnatrium und Kalilauge<sup>1</sup> ertheilen der Lösung tief violette Farbe, die auf Zusatz von Essigsäure schön blau wird.

Da die Gewinnung der Oxal-*o*-toluidsäure, sowie ihrer Salze eine sehr einfache und glatte Operation ist, so wollen wir unsere Versuche, Indol in reichlicherer Menge aus ihr oder ihren Derivaten darzustellen, durch weitere Modificationen der Methode fortsetzen; die geschilderte Art der Indolbereitung lässt jedoch auch die Möglichkeit offen, aus Derivaten des Orthotoluidins oder seiner Homologen im Kern substituirte Indolkörper zu gewinnen. Diesbezügliche Versuche sind im Gange.

<sup>1</sup> s. E. Legal, Ber. d. D. chem. Ges. XVII. Ref. pag. 503. Centr. f. d. med. Wiss. 1883. 613.