

Über den Austausch der Wasserstoffatome zwischen Pyrrol, Indol, sowie ihren Methylderivaten und Wasser. V. Austausch der Wasserstoffatome zwischen N-Methylindol und Wasser.⁽¹⁾

Von Masao KOIZUMI, Yasukuni KOMAKI und Toshizo TITANI.

(Eingegangen am 28. September 1938.)

Inhaltsübersicht. Die Austauschreaktion der H-Atome zwischen geschmolzenem N-Methylindol und Wasser wird bei 60°C. unter Benutzung verdünnten schweren Wassers untersucht. Das N-Methylindol, das keine ionisierbaren (direkt austauschbaren) H-Atome enthält, führt dementsprechend keine nennenswerte Austauschreaktion aus, solange die H-Ionenkonzentration im damit geschüttelten Wasser unterhalb etwa 0.03 N ($pH \geq 2.5$) bleibt („erste“ Austauschreaktion). Dagegen wenn die H-Ionenkonzentration im Wasser diesen letzteren Wert überschreitet, tritt ziemlich plötzlich eine neue Art der Austauschreaktion auf und ein H-Atom in einem N-Methylindolmolekül wird leicht austauschbar („zweite“ Austauschreaktion). Hauptsächlich aus dem Grunde, dass dieses letztere Verhalten des N-Methylindols sich dem des unsubstituierten Indols bei seiner „zweiten“ Austauschreaktion ähnelt, schliessen wir, dass das H-Atom, das bei der „zweiten“ Austauschreaktion des N-Methylindols austauschbar wird, das in β-Stellung an C-Atom gebundene H-Atom ist. Beim unsubstituierten Indol fanden wir, entsprechend der Austauschreaktion des in α-Stellung befindlichen H-Atoms, die „dritte“ Austauschreaktion bei grösseren H-Ionenkonzentrationen. Aber im vorliegenden Fall mit N-Methylindol können wir, außer der oben angegebenen „zweiten“ Austauschreaktion, keine weitere stufenweise Austauschreaktion ausfindig machen, wenigstens solange die H-Ionenkonzentration unterhalb 3 N ($pH \geq -0.5$) bleibt.

(1) I. Mitteil., dies Bulletin, **13** (1938), 85; II. Mitteil., *ibid.*, **13** (1938), 95; III. Mitteil., *ibid.*, **13** (1938), 298; IV. Mitteil., *ibid.*, **13** (1938), 307.

Einleitung. Im letzten Versuch (IV. Mitteil.) fanden wir, dass das Indol bei 60°C. drei seiner H-Atome in drei Stufen gegen die des damit geschüttelten Wassers austauscht, wenn man die H-Ionenkonzentration im letztern allmählich zunehmen lässt. Dieses eigenartige Verhalten des Indols lässt sich dadurch ermitteln, dass das Austauschäquivalent nk des Indols, das die Summe der Produkte aus der Anzahl n und dem Verteilungsquotient k der einzelnen austauschbaren Arten der H-Atome in einem organischen Molekül darstellt, mit zunehmender H-Ionenkonzentration nicht kontinuierlich sondern stufenweise zunimmt. Die nk -pH-Kurve des Indols zeigt zwei deutliche Sprünge bei zwei bestimmten pH-Werten (vgl. die unterstehende Abb.), nämlich bei $pH = 2.5$ und $pH = 0.5$. Zwischen jedem dieser Sprünge bleibt der nk -Wert unabhängig von pH in Lösung sowie von der Schüttelungsdauer konstant. Dadurch können wir die gesamte Austauschreaktion des Indols in drei Stufen bzw. Arten teilen; die „erste“ Austauschreaktion findet zwischen $pH = 7.0$ und 2.5 statt, die „zweite“ zwischen $pH = 2.5$ und 0.5 und die letzte „dritte“ von $pH = 0.5$ abwärts. Das so gefundene stufenweise Zuwachsen des Austauschäquivalents nk des Indols wird dadurch gedeutet, dass drei H-Atome des Indolmoleküls mit zunehmender H-Ionenkonzentration eines nach dem anderen stufenweise austauschbar wird: bei der „ersten“ Austauschreaktion beteiligt sich das an N gebundene H-Atom, bei der „zweiten“ das an C in β -Stellung gebundene H-Atom und bei der letzten „dritten“ Stufe das an C in α -Stellung gebundene H-Atom an der Austauschreaktion.

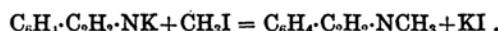
Eine diesähnliche stufenweise Austauschreaktion führt auch Pyrrol und *N*-Methylpyrrol (bei 30°C.) aus, wie wir dies in der I. und II. Mitteil. berichtet haben. Aber in diesen Fällen findet die Austauschreaktion in zwei Stufen statt. Beim unsubstituierten Pyrrol findet die „erste“ Austauschreaktion unterhalb der H-Ionenkonzentration von etwa 0.03 N ($pH \geq 1.5$) statt und dabei wird das eine an N gebundene H-Atom sehr schnell gegen die des Wassers ausgetauscht. Wenn die H-Ionenkonzentration in Lösung diesen letzten Wert überschreitet, tritt die „zweite“ Austauschreaktion ziemlich plötzlich auf und dabei werden alle (vier) Kernwasserstoffatome des Pyrrols gleichzeitig austauschbar. Dagegen führt *N*-Methylpyrrol, das keine ionisierbaren H-Atome enthält, keine wirkliche Austauschreaktion beim pH-Gebiet aus, das ungefähr dem der „ersten“ Austauschreaktion des unsubstituierten Pyrrols entspricht, wohl aber die „zweite“ Austauschreaktion oberhalb der H-Ionenkonzentration von 0.001 N ($pH \leq 3$), wobei alle (vier) Kernwasserstoffatome gegen die des Wassers ausgetauscht werden. Aber, wie man ohne weiteres ersieht, liegt dieser Grenzwert der H-Ionenkonzentration für die „zweite“ Aus-

tauschreaktion des *N*-Methylpyrrol deutlich niedriger als die des unsubstituierten Pyrrols.

Alle diese bisher gefundenen Tatsachen führten uns zum vorliegenden Versuch mit *N*-Methylindol. Diese Verbindung interessiert uns insofern, als ihre Beziehung in chemischer Struktur zum unsubstituierten Indol sich ähnlich wie die des *N*-Methylpyrrols zum unsubstituierten Pyrrol verhält.

Darstellung des Präparates. Das zum vorliegenden Versuch benutzte *N*-Methylindol wurde teils (Versuch 1 bis 8, vgl. die unterstehende Tabelle) von Y. K. und teils (Versuch 9 bis 21) von M. K. nach der Angabe von Herrn Prof. Akabori hergestellt:

Man lässt 7 g. Indol mit 5 g. Kalium in 250 g. gut getrocknetem Dioxan unter Luftabschluss reagieren, und das dadurch gewonnene Indolkalium in derselben Lösung weiter mit 25 g. Methyljodid umsetzen:



Nach der Beendigung der Reaktion wird der grösste Teil des Dioxans durch Destillation unter gewöhnlichem Druck abdestilliert und der zurückgebliebene Anteil wird weiter der Dampfdestillation unterworfen. Das dadurch erhaltene an *N*-Methylindol angereicherte Destillat, das eine gelbe ölige Masse darstellt, wird dann mit Äther extrahiert und aus diesem Extrakt wird das *N*-Methylindol durch die fraktionierte Destillation unter verminderterem Druck abgeschieden. Dabei wurde der unter dem Druck von 20 mm. Hg zwischen 124.8° und 127.8°C. abdestillierte Anteil zum Versuch benutzt.

Austauschversuch. Die Experimentalmethode war im grossen und ganzen dieselbe wie beim letzten Versuch mit Indol, bis auf die Menge der bei einzelnen Versuche benutzten Proben, die im vorliegenden Fall wegen der beschränkten Menge der zur Verfügung gestellten Probe viel weniger war als beim letzten Versuch mit Indol. Ca. 0.8 g. (aber wohl abgewogene Menge) des *N*-Methylindols wird zusammen mit ebenfalls gut abgewogener Menge (etwa 0.15 c.c.) verdünnten schweren Wassers, das durch den Zusatz von verschiedenen Mengen von HCl angesäuert ist, in einem zugeschmolzenen Glasrohr (unter Luftabschluss!) bei 60°C. verschiedene Zeiträume geschüttelt. Bei dieser Temperatur bleibt das *N*-Methylindol während des Versuches vollkommen flüssig, und im Gegensatz zum letzten Versuch mit unsubstituiertem Indol können wir keine Anzeichen für die Polymerisation des *N*-Methylindolmoleküls bemerken. Um das schwere Wasser aus dem so behandelten Reaktionsgemisch abzutrennen, bedienten wir uns folgender zwei Methoden.

Methode a. Das schwere Wasser wird im Vakuum aus dem Reaktionsgemisch auf eine Menge gut entwässerten Calciumchlorids abdestilliert. Das auf diese Weise als das Kristallisationswasser des Calciumchlorids abgetrennte Wasser wird dann, nachdem das Hydrat im Vakuum einige Stunden lang gut abgesaugt worden ist, vom letzteren abdestilliert geschieden, indem wir das Hydrat im Vakuum stark erhitzten.

Methode b. In diesem Fall wird die Abtrennung des Wassers aus dem Reaktionsgemisch ebenfalls durch die Destillation im Vakuum durchgeführt. Aber weil das Wasser nicht wie bei der letzten Methode a auf Calciumchlorid sondern direkt ins leere Gefäß abdestilliert wird, enthält das so gewonnene Destillat noch eine ziemlich beträchtliche Menge *N*-Methylindol. Das abdestillierte Wasser wird deshalb zunächst mit gut getrocknetem Äther kräftig geschüttelt und der dabei ins Wasser mehr oder weniger gelöste Äther durch die Behandlung mit Pumpenöl entfernt.⁽²⁾

Das schwere Wasser, das entweder nach der Methode a oder Methode b von *N*-Methylindol abgeschieden worden, wird immer auf übliche Weise unter Benutzung des alkalischen Kaliumpermanganats sorgfältig gereinigt und erst dann zur Dichtebestimmung verwendet. Die Dichtebestimmung des Wassers führten wir wie bisher mit Hilfe eines kleinen Glasschwimmers aus. Das Austauschäquivalent *nk* des *N*-Methylindols wird dann mittels Gl.(1) errechnet:

$$nk = \frac{M_w}{M_j} \frac{D_a - D_e}{D_e} \quad (1).$$

In dieser Gl. bedeutet *M_w* und *M_j* je die Molzahl des zum Versuch verwendeten schweren Wassers und *N*-Methylindols und *D_a* und *D_e* resp. den Dichteüberschuss des benutzten schweren Wassers gewöhnlichem Wasser gegenüber vor und nach dem Experiment. Die so gewonnenen Versuchsergebnisse mit *N*-Methylindol geben wir in der folgenden Tabelle 1 wieder, wo die Versuchsnr. in der ersten Vertikalreihe die zeitliche Reihenfolge der einzelnen Versuche zeigt.

Zeichnet man das so gefundene Austauschäquivalent *nk* des *N*-Methylindols gegen den pH der damit geschüttelten Lösung, so erhält man die stufenförmige Kurve, die in der nebenstehenden Abb. gezeigt wird. Der Zahlenwert bei jedem kleinen Kreis in der Abb. gibt die Schüttelungsdauer in Stunden an. In derselben Abb. wird auch das Versuchsergebnis mit dem unsubstituierten Indol, das im letzten Versuch erhalten wurde, einge-

(2) Vgl. S. 468 der Arbeit: M. Harada und T. Titani, dies Bulletin, 11 (1936), 465.

Tabelle 1. Austauschäquivalent des *N*-Methylindols bei verschiedenen H-Ionenkonzentrationen.

Versuchs-nr.	Normalität der benutzten Lösung	pH	Schüttelungs-dauer in Std.	<i>nk</i>	Trennungs-methode
4	neutral	7.00	5	0.34	a
7	0.0001 N HCl	4.00	5	0.35	a
8	0.001 N HCl	3.00	5	0.31	b
10	"	"	5	0.23	b
13	"	"	12	0.41	b
16	0.01 N HCl	2.00	20	0.30	b
21	"	"	20	0.26	b
20	0.091 N HCl	1.04	21	1.02	b
9	0.1 N HCl	1.00	5	1.09	b
15	"	"	20	1.00	b
3	0.3 N HCl	0.523	5	0.96	a
5	0.8 N HCl	0.097	5	1.07	a
14	1 N HCl	0.00	5	1.02	b
11	"	"	20	1.26	b
17	"	"	20	1.06	b
2	3 N HCl	-0.523	5	1.26	a
18	"	"	20	1.16	b
19	"	"	21	1.10	b

tragen. Aus dieser Abb. ersieht man ohne weiteres, dass das *N*-Methylindol ebenso wie das unsubstituierte Indol eine stufenweise Austauschreaktion ausführt. Während nämlich die H-Ionenkonzentration in Lösung klein bleibt (kleiner als etwa 0.03 N, vgl. Abb.), ist das gefundene Austauschäquivalent des *N*-Methylindols auch sehr klein und beträgt durchschnittlich $nk \approx 0.30$. Aber wenn die H-Ionenkonzentration in Lösung wächst, so nimmt der Wert des Austauschäquivalents ziemlich plötzlich zu und innerhalb des pH-Gebietes 1.0 bis 0.0 beträgt es durchschnittlich $nk \approx 1.05$, obwohl bei noch grösserer H-Ionenkonzentration eine geringe vergrössernde Neigung des Austauschäquivalents bemerkbar ist. Weil dieses Verhalten des *N*-Methylindols sich der des im letzten Versuch unternommenen stufenweise Austauschreaktion des unsubstituierten Indols ähnelt, nennen wir das erste Gebiet der oben angegebenen Austauschreaktion des *N*-Methylindols, wo das Austauschäquivalent sehr klein bleibt, die „erste“ Austauschreaktion, trotzdem es sich dabei höchstwahrscheinlich um keine wirkliche Austauschreaktion handelt. Dagegen soll das letzte Gebiet, wo das Austauschäquivalent grösser als eins beträgt

und deshalb die Austauschreaktion wirklich stattfinden muss, die „zweite“ Austauschreaktion genannt werden. Der Grenzwert von pH zwischen diesen beiden Arten der Austauschreaktion liegt etwa bei $pH = 1.5$ (0.03 N), wie man dies aus der Abb. ersieht.

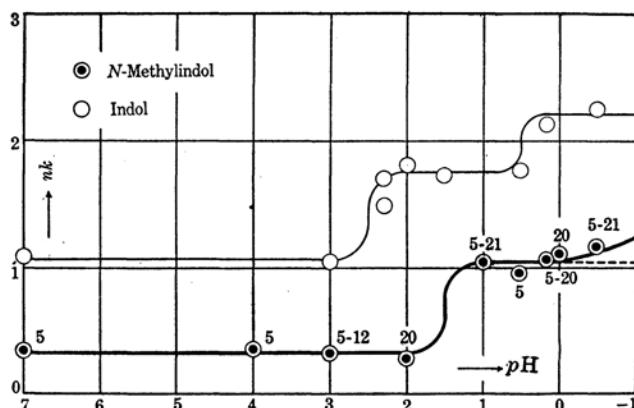


Abb. Abhängigkeit des Austauschäquivalents nk des *N*-Methylindols auf dem pH des damit geschüttelten Wassers und der Schüttelungsdauer.

Ein Spezialversuch. Bei allen in der obigen Tabelle 1 angegebenen Versuche wird das Austauschäquivalent nk aus dem Dichteüberschuss bzw. dem D-Gehalt des zusammen mit *N*-Methylindol geschüttelten schweren Wassers vor und nach dem Experiment unter Benutzung der Gl.(1) bestimmt. Aber bei einem anderen Versuch bestimmten wir dies aus dem anfänglichen Dichteüberschuss D_a des benutzten schweren Wassers sowie dem D-Gehalt des Wassers, das durch die Verbrennung des damit geschüttelten *N*-Methylindols gewonnen wurde. Wir schüttelten 0.0087 Mol (M_w) schweren Wassers, das durch den Zusatz von HCl bis auf 0.8 N angesauert war, zusammen mit 0.00585 Mol (M_i) *N*-Methylindol bei 60°C. etwa fünf Stunden lang. Das dazu benutzte schwere Wasser besass den anfänglichen Dichteüberschuss $D_a = 3312 \gamma$. Dann wurde das schwere Wasser aus dem Reaktionsgemisch nach der Methode b abdestilliert weggemommen und das zurückgebliebene *N*-Methylindol in getrocknetem Luftstrom vollständig bis zum Wasser verbrannt. Nach der gründlichen Reinigung dieses Wassers, erwies es sich um 228 γ ($= D_i$) schwerer als gewöhnliches Wasser. Das Austauschäquivalent nk des *N*-Methylindols wird somit mittels Gl.(2) errechnet:

$$nk = \frac{9D_i}{D_a - 9 \frac{M_i}{2M_w} D_i} \quad (2).$$

In dieser Gl. bedeutet die Anzahl 9 die der gesamten Wasserstoffatome in einem Molekül des *N*-Methylindols. Das aus diese Weise bestimmte Austauschäquivalent des *N*-Methylindols nk beträgt 0.78. Dieser Wert entspricht offensichtlich der „zweiten“ Austauschreaktion, weil die H-Ionenkonzentration (0.8 N) des bei diesem Versuch benutzten schweren Wasser oberhalb des Grenzwertes (0.03 N) für die „zweite“ Austauschreaktion liegt. Vergleicht man deshalb den oben angegebenen Wert (0.78) mit dem Mittelwert (1.05), der bei den Hauptversuchen in Tabelle 1 im Gebiet der „zweiten“ Austauschreaktion gewonnen wurde, so ersieht man, dass der erstere um etwa $1.05 - 0.78 \approx 0.3$ kleiner als der letztere ist. Von diesem Unterschied soll später die Rede sein.

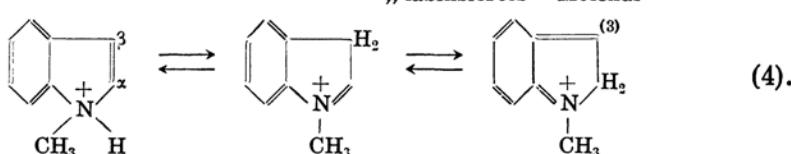
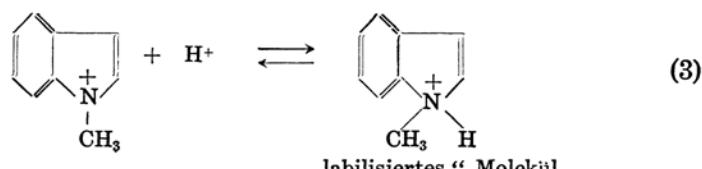
Diskussion. *N*-Methylindol enthält keine ionisierbaren d.h. direkt austauschbaren H-Atome in seinem Molekül. Wir dürfen deshalb den bei der „ersten“ Austauschreaktion gefundenen kleinen Bruchteil des Austauschäquivalents, der durchschnittlich $nk \approx 0.30$ beträgt, wohl auf den konstanten Experimentalfehler zurückführen. Bei der „ersten“ Austauschreaktion handelt es sich demnach um keine wirkliche Austauschreaktion. Bei der „zweiten“ Austauschreaktion erhielten wir dagegen den endlichen Wert des Austauschäquivalents, und dieser beträgt, ausgenommen die um ein wenig gewachsenen Werte bei sehr grossen H-Ionenkonzentrationen, durchschnittlich $nk \approx 1.05$. Wenn wir deshalb den kleinen Bruchteil des Austauschäquivalents ($nk \approx 0.30$), der bei der „ersten“ Austauschreaktion gefunden wurde, auf den konstanten Experimentalfehler zurückführen, so muss das wahre Austauschäquivalent bei der „zweiten“ Austauschreaktion $nk \approx 1.05 - 0.30 \approx 0.75$ betragen. Dieser Wert stimmt aber mit dem Wert von $nk (= 0.78)$, das bei dem oben angegebenen Spezialversuch mit Hilfe des D-Gehaltes des durch die Verbrennung des mit schwerem Wasser behandelten *N*-Methylindols gewonnenen Wassers bestimmt wurde, hinreichend überein.

Der oben gefundene Wert des Austauschäquivalents des *N*-Methylindols bei der „zweiten“ Austauschreaktion ($nk = 0.75$) liegt sehr nahe mit dem des unsubstituierten Indols bei seiner „zweiten“ Austauschreaktion ($nk = 0.69$). Da aber die „zweite“ Austauschreaktion des Indols, wie darauf schon im letzten Versuch hingewiesen wurde, höchstwahrscheinlich um die Austauschreaktion des einen in β -Stellung des Pyrrolkerns an C-Atom gebundenen H-Atoms handelt, so liegt die Annahme nahe, dass bei der „zweiten“ Austauschreaktion des *N*-Methylindols ebenfalls das in β -Stellung an C-Atom gebundene H-Atome gegen die des Wassers ausgetauscht wird. Dieser Schluss wird weiter durch die in der nächsten

Abhandlung zu veröffentlichen Versuche mit α - und β -Methylindol bestätigt.

Beim unsubstituierten Indol fanden wir bei grösserer H-Ionenkonzentration ($pH \leq 0.5$) die „dritte“ Austauschreaktion, bei der es sich höchstwahrscheinlich um die Austauschreaktion des in α -Stellung befindlichen H-Atoms handelt und das diesentsprechende Austauschäquivalent $nk = 0.45$ beträgt. Dagegen konnten wir beim vorliegenden Fall mit *N*-Methylindol keine solche „dritte“ Austauschreaktion herausfinden, mindestens solange die H-Ionenkonzentration in Lösung unterhalb 3.0 N ($pH \geq -1.5$) blieb, der höchsten Konzentration, die wir benutzten. Die bei sehr grossen H-Ionenkonzentrationen gefundene anwachsende Neigung des Austauschäquivalents des *N*-Methylindols dürfen wir lieber auf die von der Unstabilität dieser Verbindung in konzentrierter saurer Lösung herrührende minimale Zersetzung zurückführen. Vergleicht man weiter die nk - pH -Kurve des *N*-Methylindols mit der des unsubstituierten Indols (vgl. die Abb.), so ersieht man ohne weiteres, dass der Grenzwert der H-Ionenkonzentration für die „zweite“ Austauschreaktion des *N*-Methylindols höher als der des unsubstituierten Indols liegt. Allen diesen Tatsachen nach erscheinen die Kernwasserstoffatome des Pyrrolrings des *N*-Methylindols viel schwieriger austauschbar bzw. reagierbar als die des unsubstituierten Indols zu sein. Derselben Ursache können wir vielleicht die in der vorliegenden Arbeit bemerkte Tatsache zuschreiben, dass das *N*-Methylindol im Gegensatz zum in der letzten Arbeit untersuchten unsubstituierten Indol auch bei ziemlich grossen H-Ionenkonzentrationen keine Anzeichen für Polymerisation aufweist.

Gemäss der Annahme, mit der wir die stufenweise Austauschreaktion von Pyrrol, *N*-Methylpyrrol sowie Indol zu erklären versuchten, können wir für die stufenweise Austauschreaktion des *N*-Methylindols folgende zwei Reaktionen in Betracht ziehen:



(3) Das chemische Verhalten des Indols zeigt, wie darauf schon in der letzten Mitteilung IV hingewiesen wurde, dass diese letzte Form der Umwandlung nur sehr schwer stattfinden kann.

Gemäss dieser Annahme können wir deshalb wohl erwarten erstens, dass das *N*-Methylindol ebenso wie beim unsubstituierten Indol ausserhalb der „zweiten“ noch die „dritte“ (um das α -H-Atom handelte) Austauschreaktion aufweisen wird, und zweitens, dass die „zweite“ Austauschreaktion des *N*-Methylindols, wie das *N*-Methylpyrrol dem unsubstituierten Pyrrol sich gegenüber verhält, bei kleineren H-Ionenkonzentrationen als beim unsubstituierten Indol stattfinden wird. Aber in Wirklichkeit konnten wir gegen diese beiden Erwartungen keine „dritte“ Austauschreaktion beobachten und weiter liegt der Grenzwert der H-Ionenkonzentration für die „zweite“ Austauschreaktion des *N*-Methylindols deutlich höher als die für das unsubstituierte Indol. Daraus folgt ohne weiteres der Schluss, dass die Kernwasserstoffatome des Pyrrolrings im *N*-Methylindolmolekül viel schwieriger austauschbar sind als die des unsubstituierten Indols und für dieses dem Pyrrolderivat entgegengesetzte Verhalten des Indolderivats der angesetzte Benzolring im Indolmolekül eine massgebende Rolle spielen muss. Obwohl wir von diesem dirigierenden Effekt des Benzolrings auf die Austauschbarkeit der Pyrrolkernwasserstoffatome augenblicklich keine sichere Kenntnis haben,⁽⁴⁾ liegt doch die Vermutung nahe, dass dieser Effekt mehr in der tautomeren Umwandlungsreaktion (4) als in der Salzbildungsreaktion (3) zu suchen sein dürfte.

Zum Schluss möchten wir der Nippon Gakujutsu-Shinkohkai (der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der wissenschaftlichen Forschungen) sowie der Hattori-Hohkohkai (der Hattori-Stiftung) für ihre finanzielle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit unseren besten Dank aussprechen. Wir sind auch Herrn Prof. Akabori für seine freundlichen Ratschläge und Hilfe bei der Bereitung des in vorliegender Arbeit notwendigen Präparates zu herzlichem Dank verpflichtet.

*Siomi-Institut für physikalische
und chemische Forschung
und
Physikalisch-chemisches Laboratorium
der Kaiserlichen Universität zu Osaka.*

(4) Die Versuchsergebnisse des Pyrrols und des Indols bzw. des *N*-Methylpyrrols und des *N*-Methylindols können wir nicht ohne weiteres miteinander vergleichen, weil die Arbeitstemperatur beim Pyrrol und *N*-Methylpyrrol einerseits ($30^{\circ}\text{C}.$) und die beim Indol und *N*-Methylindol anderseits ($60^{\circ}\text{C}.$) miteinander nicht gleich ist.