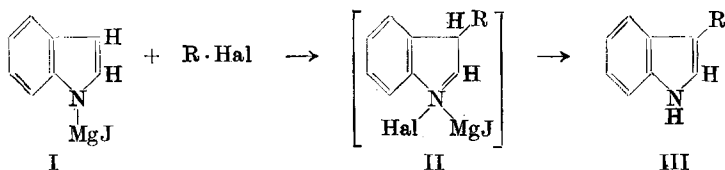


133. Toshio Hoshino: Über das *N*-Oxyisopropyl-indol*)[Aus der Organisch-chemischen Abteilung des Technischen Instituts
Tokyo-Meguroku-Ookayama]

(Eingegangen am 18. März 1952)

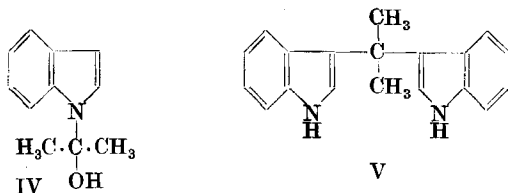
Bei der Reaktion von Indolylmagnesiumjodid mit Carbonylverbindungen entstehen *N*-Indol-Derivate, wie durch die Bildung von *N*-Oxyisopropyl-indol aus Indolylmagnesiumjodid und Aceton bewiesen werden konnte. *N*-Oxyisopropyl-indol zerfällt leicht wieder in Indol und Aceton; der Mechanismus dieser „Dissoziation“ wird diskutiert.

Vor 20 Jahren haben wir eine Mitteilung „Über eine neue Synthese von Indoleninen“ veröffentlicht¹⁾, in der wir annahmen, daß bei der Reaktion zwischen Indolylmagnesiumjodid (I) und Alkylhalogenid sich zuerst durch 1,4-Addition ein Indolenin (II) bildet, aus dem beim Zersetzen mit Wasser ein Indol-Derivat (III) entsteht



Diese Annahme hat sich durch die Isolierung stabiler β,β -Dialkyl-indolenin-Derivate beweisen lassen. Mit Hilfe dieser Methode konnten wir Eserin synthetisieren²⁾.

Seit 1924 haben wir zahlreiche Erfahrungen über die Reaktionen von Indolylmagnesiumjodid mit anderen Verbindungen als Halogen-Verbindungen, z. B. mit Estern oder Carbonyl-Verbindungen gesammelt. Auf Grund dieser Erfahrungen nehmen wir an, daß bei der Reaktion zwischen Indolylmagnesiumjodid und Carbonyl-Verbindungen *N*-Indol-Derivate als Hauptprodukte entstehen. So sollte bei der Reaktion mit Aceton *N*-Oxyisopropyl-indol (IV) erhalten werden; demgegenüber wird in der früheren Literatur³⁾ lediglich berichtet, daß sich Di- β -indolyl-dimethyl-methan (V) in schlechter Ausbeute bildet.



Durch vorsichtiges Arbeiten konnten wir nun tatsächlich, wie erwartet, das *N*-Oxyisopropyl-indol (IV) in guter Ausbeute (über 75 % d. Th.) erhalten.

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland zu seinem 75. Geburtstag in dankbarer Erinnerung an die Münchener Zeit. T. Hoshino.

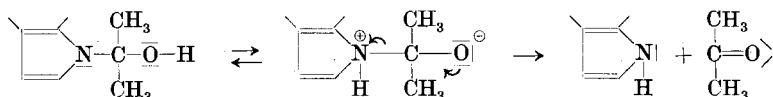
¹⁾ T. Hoshino, A. 500, 35 [1933].

²⁾ T. Hoshino u. T. Kobayashi, Proc. Imp. Acad. Japan, 11, 418 [1935]; A. 536, 143 [1938]. ³⁾ R. Majima u. M. Kotake, B. 55, 3868 [1922].

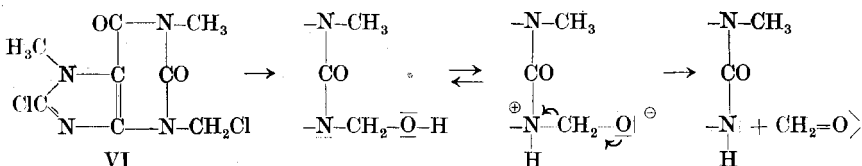
R. Majima und M. Kotake³⁾ hatten das Reaktionsgemisch mit Dampf destilliert. Da aber das *N*-Oxyisopropyl-indol, wie im Versuchsteil beschrieben wird, eine sehr labile Verbindung ist, dürfte es bei der Wasserdampfdestillation fast vollständig in Indol und Aceton gespalten und dabei ein wenig Di- β -indolyl-dimethyl-methan als Nebenprodukt gebildet worden sein.

N-Oxyisopropyl-indol zerfällt bereits beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur langsam in Indol und Aceton. Der Verlauf dieser Zersetzung ist so zu denken, daß zunächst das Proton vom Sauerstoffatom zum Stickstoffatom wandert, wodurch die Bindung zwischen Stickstoff- und Kohlenstoffatom gelockert wird und schließlich aufgeht.

Der angenommene Mechanismus läßt sich durch die folgenden Elektronenformeln wiedergeben:



Eine analoge Erscheinung beobachteten E. Fischer und F. Ach⁴⁾ bereits im Jahre 1906 beim Kochen des 8-Chlor-1.7-dimethyl-3-chlormethyl-xanthins (VI) mit Wasser. Nach ihren Angaben wird das in der Seitenkette dieser Dihalogen-Verbindung stehende, leicht bewegliche Chloratom beim Kochen mit Wasser als HCl abgespalten; das so entstandene *N*-Oxymethyl-Derivat zerfällt gleichzeitig in 8-Chlor-1.7-dimethyl-xanthin und Formaldehyd. Der Verlauf dieser Reaktion dürfte dem oben angenommenen entsprechen.



Es ist auch bekannt, daß Methylol-Harnstoff in Wasser leicht in Harnstoff und Formaldehyd zerfällt. Der Verlauf ist der vorstehend formulierte. Wir halten es für richtig, diese Zerfallsreaktion nicht als Zersetzung, sondern als Dissoziation zu bezeichnen⁵⁾.

Beschreibung der Versuche

N-Oxyisopropyl-indol (IV)⁶⁾: Indolylmagnesiumjodid wird aus Äthylmagnesiumjodid (aus 2.4 g Magnesium und 16 g Äthyljodid in 24 ccm Äther) und 5.9 g Indol dargestellt. Unter Eiskühlung und Umrühren setzt man zu der Grignard-Lösung 10 ccm Aceton in 10 ccm Äther tropfenweise zu; während der Reaktion entsteht ein grau gefärbter Niederschlag. Man läßt 20 Min. bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann 30 Min. auf dem Wasserbad.

⁴⁾ B. 39, 423 [1906] (C. 1906 I, 827).

⁵⁾ Seit 1949 haben wir über die thermische Dissoziation der Harnstoff-, Carbinam-säureester-Bindung usw. kinetische Versuche angestellt. Vergl. dazu: On the thermal dissociation of organic compounds; (1) The urea linkage: T. Hoshino, T. Mukaiyama u. H. Hoshino, Journ. Amer. chem. Soc. 74, 3097 [1952].

⁶⁾ Dieser Versuch wurde von uns bereits im Jahre 1926 durchgeführt; vergl. auch Anm. 3).

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, durch Zusatz von Eis und verd. Essigsäure zersetzt und ausgeäthert und die Äther-Lösung über Calciumchlorid getrocknet. Beim vorsichtigen Verdampfen des Äthers kristallisiert das *N*-Oxyisopropyl-indol (IV) in farblosen, schönen Nadelchen aus. Es hat einen schwachen, aber charakteristischen Geruch, der von dem des Indols deutlich verschieden ist. Die Substanz löst sich leicht in Alkohol, Benzol, Chloroform, Eisessig und Schwefelkohlenstoff. Sie läßt sich aus Kohlenstofftetrachlorid, Äther oder Petroläther (Sdp. 50–60°) umkristallisieren und schmilzt rein bei 85–86°; bei etwa 127° zersetzt sie sich unter Aufschäumen. Die Ausbeute beträgt über 75% (6.4 g).

$C_{11}H_{13}ON$ (175.2) Ber. C 75.38 H 7.48 N 8.00 1 akt. H
Gef. C 75.05 H 7.76 N 8.19, 1.04, 0.92 akt. H⁷⁾

Das Vorhandensein von nur einem aktiven Wasserstoffatom schließt die Konstitution eines β -Oxyisopropyl-indols aus und stützt die Annahme, daß das *N*-Oxyisopropyl-indol (IV) vorliegt.

Mischt man auf einer Tonplatte das *N*-Oxyisopropyl-indol mit Indol, so schmilzt das Gemisch sofort.

Auffallenderweise dissoziiert das *N*-Oxyisopropyl-indol beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur allmählich in Indol und Aceton. Nach 6 Monate langem Stehen im Reagensglas hatte sich die Substanz vollkommen verflüssigt. In der Flüssigkeit konnten Indol, Aceton und wenig Di- β -indolyl-dimethyl-methan (V; aus Alkohol Schmp. 165 bis 166°) nachgewiesen werden. Kocht man eine Lösung von *N*-Oxyisopropyl-indol in Kohlenstofftetrachlorid einige Stunden, so kristallisiert beim Abkühlen kein *N*-Oxyisopropyl-indol, sondern eine geringe Menge Di- β -indolyl-dimethyl-methan (V) aus; in der Mutterlauge lassen sich Indol und Aceton nachweisen.

134. Senji Utzino und Toshio Yoneya: Über das Verhalten der Acyl-*d,l*-lysine gegenüber Nieren-Enzym*)

[Aus dem Institut für Medizinische Chemie der Medizinischen Fakultät der Universität Kyoto, Japan]

(Eingegangen am 18. März 1952)

α -Chloracetyl- ϵ -benzoyl-*d,l*-lysin wird bei pH 7.0 im Gegensatz zu ϵ -Acylamino-*n*-capronsäuren sowie α -Acyl- ϵ -benzoyl-*d,l*-lysinen von Schweinenieren-Enzym angegriffen. Über die enzymatische Spaltung des α -Chloracetyl- ϵ -benzoyl-*d,l*-lysins in die optischen Antipoden wurden die Dihydrochloride des *d*- bzw. *l*-Lysins gewonnen. Als Zwischenprodukt auf dem Wege zum *l*-Lysin wurde ϵ -Benzoyl-*l*-lysin isoliert.

In Übereinstimmung mit den Angaben von I. A. Smorodinzew¹⁾ sind von der Schule Neubergs^{2,3)} und dann auch von H. Kimura im hiesigen Institut⁴⁾ Untersuchungen über die durch Enzyme bewirkte asymmetrische Spaltung der Acyl-*d,l*-aminosäuren angestellt worden. Neuerdings haben J. P.

⁷⁾ Die Bestimmung wurde in Amyläther bei Zimmertemperatur durchgeführt.

*) Meinem sehr verehrten Lehrer, Geheimrat Professor Dr. H. Wieland, zum 75. Geburtstag gewidmet. S. Utzino.

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 124, 123 [1923].

²⁾ C. Neuberg u. K. Linhardt, Biochem. Ztschr. 147, 372 [1924].

³⁾ C. Hoppert, Biochem. Ztschr. 149, 510 [1924].

⁴⁾ Journ. Biochem. 10, 207, 225 [1929].