

## 77. Friedrich Weygand und Ekkehard Richter: Über den Amin- austausch bei der Indolsynthese nach Bischler

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 12. Januar 1955)

Bei der Bischlerschen Indolsynthese aus Phenacyl-anilin und Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ] unter dem katalytischen Einfluß von Anilin-hydrobromid bei  $180^\circ$  findet eine Verteilung des  $^{14}\text{C}$ -markierten Phenylrestes auf das entstehende 2-Phenyl-indol und das überbleibende Anilin statt, die einer vollständigen Gleichverteilung bei den verwendeten Mol.-Verh. Phenacylanilin:Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ] = 1:0.5, 1:1 und 1:2 entspricht. Dasselbe gilt für die Synthese von 6- $^{82}\text{Br}$ -2-phenyl-indol aus Phenacyl-*m*-brom-anilin und *m*- $^{82}\text{Br}$ -anilin mit *m*-Brom-anilin-hydrobromid als Katalysator.

Schon bei  $100^\circ$  wird der Anilinrest des Phenacyl-anilins gegen Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ] mit Anilin-hydrobromid als Katalysator ausgetauscht.

Die Bischlersche Indolsynthese<sup>1)</sup> kann in ihrer praktischen Bedeutung der Indolsynthese nach E. Fischer fast an die Seite gestellt werden, ihr Mechanismus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Erstmals erhielt R. Möhlau<sup>2)</sup> ein Phenyl-indol beim Erhitzen von Phenacylbromid mit Anilin. E. Fischer<sup>3)</sup> erkannte es als 2-Phenyl-indol, nachdem L. Wolff<sup>4)</sup> die Verbindung als 3-Phenyl-indol angesprochen hatte. Zunächst entsteht aus den Komponenten das Phenacyl-anilin, das unter den verschiedenartigsten Reaktionsbedingungen in 2-Phenyl-indol überführbar ist (s. weiter unten). Das 2-Phenyl-indol kann aus dem Phenacyl-anilin nicht durch „direkten“ Ringschluß (Wasserabspaltung) hervorgehen, denn dabei müßte das 3-Phenyl-indol resultieren. Diesen Widerspruch versuchte A. Bischler<sup>5)</sup> aufzuklären, der sich eingehend mit der Bildung von 2-Aryl-indolen befaßte. Er gab folgende Erklärung:

Das Phenacyl-anilin (I), das aus Phenacylbromid und Anilin entsteht, geht zunächst mit Anilin eine Kondensation zu einem Diamin (IIa, IIb) ein, wonach diese Vorstellung „Diamintheorie“ genannt wird<sup>6)</sup>. Das Diamin soll nun Ringschluß zum 2-Phenyl-indol (III) erleiden, wobei das zuerst in Reaktion getretene Anilin wieder abgespalten wird. Das Stickstoffatom des 2-Phenyl-indols entstammt also demjenigen Anilinmolekül, das die Kondensation mit der Carbonylgruppe des Phenacyl-anilins einging.

Um seine Hypothese zu bekräftigen, erhitze Bischler Phenacyl-anilin mit kernsubstituierten Anilinen, z. B. 10 Moll. *p*-Toluidin, und isolierte nur das vom *p*-Toluidin abgeleitete 5-Methyl-2-phenyl-indol (IV). Bischlers Versuchsergebnisse entsprachen also seinen Erwartungen.

<sup>1)</sup> Vergl. die – allerdings nicht erschöpfenden – Ausführungen von P. L. Julian, E. W. Meyer u. H. C. Printy in R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. III, J. Wiley & Sons, New York 1952.

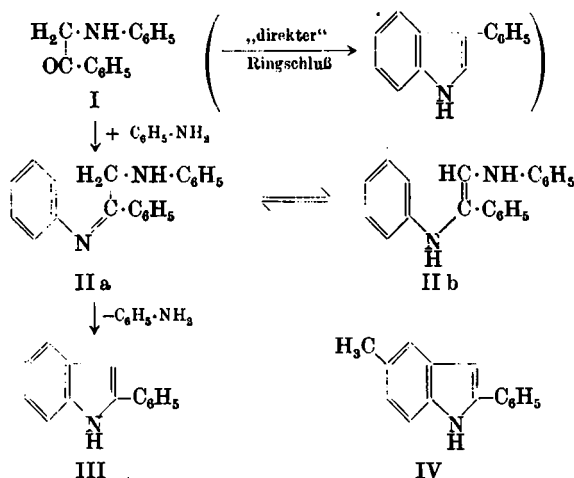
<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 171 [1881]; 15, 2480 [1882].

<sup>3)</sup> E. Fischer u. Th. Schmitt, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1071 [1888].

<sup>4)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 123 [1888]. <sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2860 [1892].

<sup>6)</sup> A. F. Crowther, F. G. Mann u. D. Purdie, J. chem. Soc. [London] 1948, 58.

Die Hypothese von Bischler schließt in sich ein, daß das Phenacyl-arylammin mit dem „zugesetzten“ Arylamin quantitativ zu dem Diamin reagiert, worauf die Indolbildung erfolgt; denn fände die Diaminbildung immer



nur zu einem geringen Teil statt und folgte ihr unmittelbar die Arylaminabspaltung und Indolbildung, so müßte das jeweils abgegebene „ursprüngliche“ Arylamin – wie die Arylaminkomponente des Phenacyl-arylammins der Einfachheit halber weiterhin genannt werden soll – nach und nach frei werden und nun selbst als „zugesetztes“ Arylamin reagieren. Es müßten dann zwei verschiedene Indole entstehen, nämlich das vom „zugesetzten“ und das vom „ursprünglichen“ Arylamin abgeleitete. Daß Bischler diese Betrachtung übergang, läßt sich nur durch seine Versuchsergebnisse erklären. Er verwendete bei seinen Versuchen stets einen großen Überschuß von „zugesetztem“ Arylamin, weshalb die Menge des mit dem „ursprünglichen“ Arylamin korrespondierenden Indols nur gering sein konnte, falls es sich überhaupt gebildet hatte. Es konnte daher leicht unbeachtet bleiben. Aus Bischlers Arbeit ist allerdings nicht zu entnehmen, ob er nach diesen Indolen gesucht hat. Beim Nacharbeiten der Versuche wurde das vom „ursprünglichen“ Arylamin abgeleitete Indol etwa 50 Jahre später gefunden<sup>6,7)</sup>.

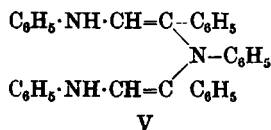
Eine entscheidende Beobachtung machten F. R. Japp und T. S. Murray<sup>8)</sup> kurz nach der Veröffentlichung der Synthese von 2.3-Diphenyl-indol durch A. Bischler und P. Fireman<sup>9)</sup>. Sie erhielten das Diphenyl-indol aus Desylanilin (= 1-Phenylamino-1-phenyl-acetophenon) durch Kochen mit Anilin nur dann, wenn sie etwas Mineralsäure zusetzten. Sie folgerten, daß das von Bischler und Fireman benutzte Desylanilin nicht vollständig von dem bei der Herstellung mitentstandenen Anilin-hydrobromid befreit worden war. Ähnlich fanden später N. Campbell und R. C. Cooper<sup>10)</sup> Spuren von Brom-

<sup>7)</sup> P. E. Verkade u. E. F. J. Janetzky, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **62**, 763, 775 [1943].

<sup>8)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2638 [1893]; J. chem. Soc. [London] **65**, 889 [1894].

<sup>9)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1336 [1893]. <sup>10)</sup> J. chem. Soc. [London] **1935**, 1208.

wasserstoffsäure für die Bildung von 2-Phenyl-indolen, z.B. 7-Methyl-2-phenyl-indol, unerlässlich. In Unkenntnis der Arbeit von Japp und Murray<sup>8)</sup> sowie Campbell und Cooper<sup>10)</sup> mußten Verkade und Janetzky<sup>7)</sup> beim Versuch, 2-Phenyl-indol nach den Angaben Bischlers darzustellen, dieselbe Erfahrung machen. Beim Kochen von reinem Phenacyl-anilin mit Anilin trat keine Reaktion ein. Das Ausgangsmaterial wurde zurückgewonnen. Dagegen haben Crowther, Mann und Purdie<sup>6)</sup> angegeben, daß sich reines Phenacyl-anilin mit Anilin zu einem Triamin (V) kondensiert, das sehr beständig und nicht in ein Indolderivat überführbar ist.

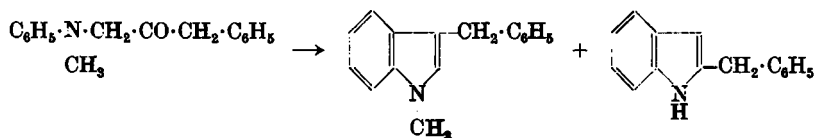
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \\ \text{V} \end{array}$$


Reines Phenacyl-anilin ist nach den zuletzt genannten Autoren im Gegensatz zu Möhlhaus und Bischlers Feststellung bemerkenswert beständig, kann bei Zimmertemperatur 18 Monate der Luft ausgesetzt und unter vermindertem Druck destilliert werden, ohne eine Veränderung zu erleiden. Wird es aber mit Spuren von Hydrohalogeniden verschiedener Arylamine kurze Zeit erhitzt, so geht es in 2-Phenyl-indol über. Somit ist verständlich, daß 2-Aryl-indole durch Erhitzen von Bromketonen mit einem Überschuß von Arylamin dargestellt werden können, da das zuerst entstehende Arylaminoketon von der äquivalenten Menge Arylamin-hydrobromid, das die Indolbildung katalysiert, begleitet wird<sup>6)</sup>.

Für das Eintreten der Indolbildung ist also die Anwesenheit katalytischer Mengen Säure unbedingt erforderlich.

Mit Bischlers Auffassung vom Reaktionsverlauf (Diamintheorie) läßt sich nicht ohne weiteres in Einklang bringen, daß sie auch ohne Anwesenheit des zur Diaminbildung notwendigen Arylamins stattfinden kann. Bereits Möhlau<sup>2)</sup> hatte derartige Bildungsweisen beschrieben, nämlich die trockene Destillation von Phenacyl-anilin, das Erhitzen seines Hydrochlorids mit Phosphorpentachlorid auf 100° oder monatelanges Aufbewahren an der Luft. Die erste Methode konnte von Verkade und Janetzky<sup>7)</sup> unter Zusatz einer geringen Menge Salzsäure reproduziert werden, über die zweite findet sich keine weitere Angabe in der Literatur, die dritte schließlich konnte bei der vorliegenden Untersuchung mit rohem Phenacyl-anilin bestätigt werden. Es fällt auf, daß Bischler in diesen Bildungsweisen von 2-Phenyl-indol keinen Einwand gegen den von ihm aufgestellten Mechanismus gesehen hat.

Wie schon erwähnt wurde, fanden Verkade und Janetzky<sup>7)</sup> sowie Crowther und Mitarbb.<sup>8)</sup> neben dem vom „zugeetzten“ auch das vom „ur-



sprünglichen“ Amin abgeleitete Indol. Ferner wurde von P. L. Julian und J. Pikel<sup>11)</sup> beim Versuch der Darstellung von 2-Benzyl-indol aus 1-Phenyl-

<sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. 55, 2105 [1933].

methylamino-3-phenyl-propanon mit Anilin im Überschuß und etwas Salzsäure erstmals ein durch „direkten“ Ringschluß entstandenes Indol, das 1-Methyl-3-benzyl-indol, neben dem erwarteten 2-Benzyl-indol gefunden.

Die Autoren stellten den Widerspruch ihrer Ergebnisse mit denjenigen von Bischler ausdrücklich fest, während Meisenheimer und Mitarbb.<sup>12)</sup> dazu keine Stellung nahmen, als sie bei der Einwirkung von *N*-Methyl-anilin auf Monochloraceton 1.3-Dimethyl-indol erhielten. Verkade und Janetzky<sup>7)</sup> sowie Crowther, Mann und Purdie<sup>6)</sup> bestätigten später die von Julian und Piki<sup>11)</sup> gemachte Beobachtung an anderen Beispielen.

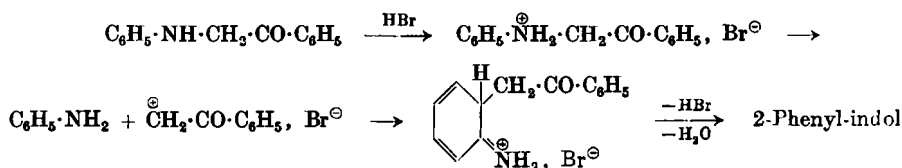
Trotz ihrer Mängel blieb Bischlers Erklärung der Indolbildung lange Jahre unwidersprochen<sup>13,14)</sup>, bis im letzten Jahrzehnt verschiedene Arbeitsgruppen erneut an das Studium dieser Indolsynthesen herangingen<sup>11,15,16,6)</sup>.

#### Der Mechanismus von Verkade und Janetzky

Verkade und Mitarbb. haben in umfangreichen Untersuchungen über die Bildung von Indolen aus Arylaminoketonen berichtet<sup>17)</sup>. Sie halten es für wahrscheinlich, daß bei der Bildung von 2-Aryl-indolen „unter Umlagerung“ zuerst durch intramolekulare Wanderung des Phenacyl- oder sonstigen Keton-Restes vom Stickstoff der Arylamin-komponente in eine *o*-Stellung ein *o*-Amino-arylketon entsteht, das unter Abspaltung von Wasser in das 2-Aryl-indol übergeht. Ein auch möglich erscheinender intermolekularer Verlauf soll hierbei die gleichzeitige Bildung von 2-Aryl-indolen, die sich vom zugesetzten Arylamin ableiten, erklären. Zunächst soll das Arylaminoketon durch die Halogenwasserstoffsäure, die in freier Form oder als Arylamin-hydrochlorid vorhanden sein muß, in Arylamin und Halogenketon gespalten werden, worauf die Kondensation mit dem „ursprünglichen“ oder „zugesetzten“ Arylamin in *o*-Stellung und daraufhin Wasserabspaltung erfolgt.

#### Der Mechanismus von Crowther, Mann und Purdie<sup>6)</sup>

Dieser Vorschlag zur Erklärung der Bischler-Reaktion, der unabhängig von dem von Verkade und Janetzky im gleichen Jahr gemacht wurde, deckt sich im wesentlichen mit diesem, nur ist er moderner formuliert. Z.B. soll bei der Bildung von 2-Phenyl-indol aus Phenacyl-anilin mit Anilin-hydrochlorid als Katalysator der erste Schritt im Auftreten des Phenacyl-anilinium-Kations bestehen, welches in Anilin und Phenacyl-



<sup>12)</sup> J. Meisenheimer, L. Angermann, O. Finn u. E. Vieweg, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1744 [1924].

<sup>13)</sup> C. Hell u. H. Cohen, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 866 [1904].

<sup>14)</sup> H. H. Strain, J. Amer. chem. Soc. **51**, 269 [1929].

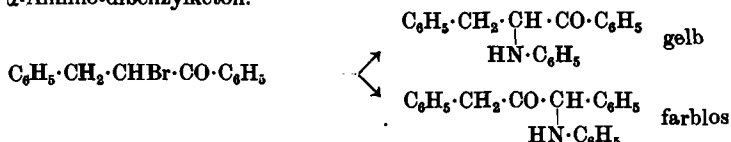
<sup>15)</sup> P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani u. W. Cole, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1203 [1945]. <sup>16)</sup> F. Brown u. F. G. Mann, J. chem. Soc. [London] **1948**, 847, 858.

<sup>17)</sup> E. F. J. Janetzky u. P. E. Verkade, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **64**, 129 [1945]; **65**, 691, 905 [1946]; P. E. Verkade u. E. F. J. Janetzky, ebenda **64**, 139 [1945]; P. E. Verkade, J. Lieste u. W. Meerburg, ebenda **65**, 897 [1946]; P. E. Verkade u. J. Lieste, ebenda **65**, 912 [1946]; E. F. J. Janetzky, P. E. Verkade u. W. Meerburg, ebenda **66**, 317 [1947].

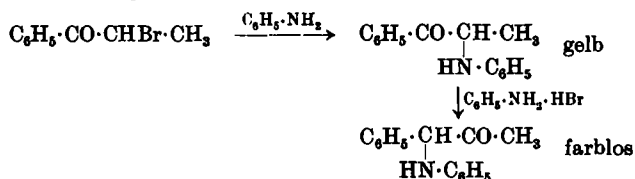
Kation gespalten wird. Letzteres lagert sich wieder an das Anilin, das in einer mesomeren Grenzform reagiert, unter Bildung des *o*-substituierten Kations an<sup>18)</sup>. Dieses gibt nun ein Proton ab und geht über *o*-Amino-acetophenon in 2-Phenyl-indol über.

## Der Mechanismus von Brown und Mann

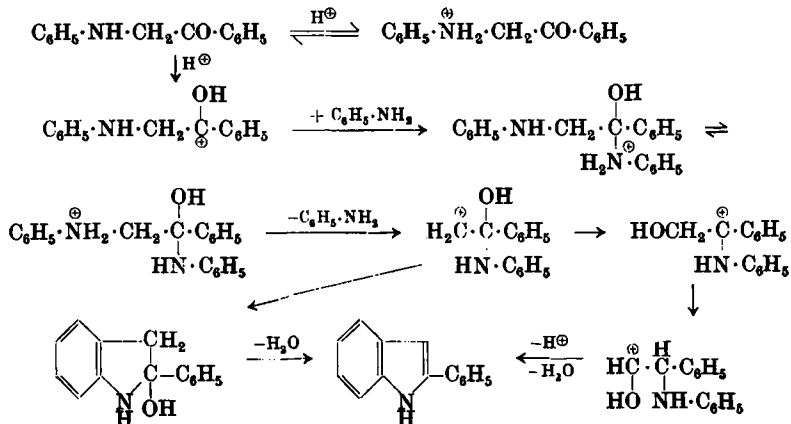
Diese Vorstellungen verdanken ihre Anregung Versuchen von S. N. McGeoch und T. S. Stevens<sup>19)</sup> bzw. Julian und Mitarbb.<sup>15)</sup>, wonach das 1-Brom-1-benzyl-acetophenon beim viertägigen Erhitzen mit 2 Moll. Anilin auf 60° ein Gemisch zweier verschiedener Phenacyl-arylamine liefert, nämlich das gelbe 1-Benzyl-phenacyl-anilin und das farblose  $\alpha$ -Anilino-dibenzylketon.



Eine Isomerisierung muß bei der Darstellung stattgefunden haben. F. Brown und F. G. Mann<sup>20)</sup> fanden weitere Beispiele dieser Art. Auch schon R. M. Cowper und T. S. Stevens<sup>21)</sup> haben über derartige Isomerisierungen berichtet. Ferner hatten schon Julian und Mitarbb.<sup>15)</sup> am  $\alpha$ -Brom-propio-phenon mit Anilin nicht nur das gelbe 1-Methyl-phenacyl-anilin, sondern auch das farblose 1-Phenylamino-1-phenyl-aceton erhalten, das durch Isomerisierung aus der gelben Verbindung unter dem Einfluß von Anilin-hydrobromid hervorgeht.



Für den Verlauf dieser Isomerisierung haben Brown und Mann<sup>20)</sup> Vorstellungen entwickelt, die, auf die Bildung von 2-Phenyl-indol aus Phenacylanilin in Gegenwart von Anilin und katalytischen Mengen Anilin-hydrobromid angewandt, folgendermaßen formuliert werden können.



<sup>18)</sup> Ein evtl. entstandenes *p*-substituiertes Kation würde wahrscheinlich weitere komplizierte Umwandlungen erleiden und könnte für die Bildung der Nebenprodukte verantwortlich sein. <sup>19)</sup> J. chem. Soc. [London] 1985, 1032.

<sup>20)</sup> J. chem. Soc. [London] **1948**, 847, 858.      <sup>21)</sup> J. chem. Soc. [London] **1947**, 1041.

Phenacyl-anilin kann ein Proton am Stickstoff anlagern, aber auch am Sauerstoff. Für den Fortgang der Reaktion ist die Salzbildung am Stickstoff belanglos. Durch Reaktion mit Anilin und Abspaltung des „ursprünglichen“ Anilins bildet sich ein Kation, das sich über 2-Oxy-2-phenyl-2.3-dihydro-indol in das 2-Phenyl-indol verwandelt oder das sich zunächst zum  $\alpha$ -Anilino-phenyl-acetaldehyd-Kation isomerisiert, das durch „direkten“ Ringschluß in 2-Phenyl-indol übergeht.

Wie man erkennt, tritt bei dieser Vorstellung ganz wie bei Bischler ein „Diamin“ auf, das allerdings noch 1 Mol. Wasser enthält. Ferner ist die Bischler noch nicht bekannt gewesene  $H^+$ -Ionen-Katalyse berücksichtigt. Während bei Bischler nun das „ursprüngliche“ Amin erst beim Indolringschluß abgespalten wird, soll dies nach Brown und Mann schon vorher geschehen, was durch die experimentell gesicherten Isomerisierungsreaktionen begründet wird.

### Eigene Untersuchungen

Wir haben durch Verwendung von Anilin- $[^{14}C]$  und  $m$ - $^{82}$  Brom-anilin Einblick in den Verlauf der Bischlerschen Indolsynthese zu gewinnen versucht und haben zunächst die Bildung von 2-Phenyl-indol aus Phenacyl-anilin in Gegenwart von Anilin- $[^{14}C]$  und katalytischen Mengen Anilin-hydrobromid, sowie die Bildung von 6-Brom-2-phenyl-indol aus Phenacyl- $m$ -brom-anilin in Gegenwart von  $m$ - $^{82}$ Brom-anilin und etwas  $m$ -Brom-anilin-hydrobromid näher untersucht. Wir wählten diese Kombinationen, um bei den beiden Paaren nicht verschiedenartig substituierte Verbindungen verwenden zu müssen und trotzdem etwas über den Reaktionsverlauf aussagen zu können. Das im Phenacyl-anilin vorhandene „ursprüngliche“ und „zugesetzte“ Amin sind also chemisch gleich, durch die radioaktive Markierung aber unterschieden. So konnte leicht durch Messung der Radioaktivität ermittelt werden, in welchen Verhältnissen sich „ursprüngliches“ und „zugesetztes“ Amin in den Endprodukten nach Ablauf der Synthese befanden.

Es wurde z. B. 1 Mol. Phenacyl-anilin mit 1 Mol. Anilin- $[^{14}C]$  und 0.02 Mol. Anilin-hydrobromid einige Minuten in ein auf  $180^{\circ}$  vorgeheiztes Bad gebracht<sup>22)</sup>. Sodann wurde das 2-Phenyl-indol isoliert und aus den Mutterlaugen durch Wasserdampfdestillation Anilin wiedergewonnen, das als Benzoyl-anilin zur Messung kam. Bei den Versuchen mit Phenacyl- $m$ -brom-anilin wurde analog verfahren. Alle Messungen wurden auf die Aktivität von Benzoyl-anilin- $[^{14}C]$  bzw. Benzoyl- $m$ - $^{82}$ brom-anilin bezogen, die aus dem „zugesetzten“ Anilin- $[^{14}C]$  bzw.  $m$ - $^{82}$ Brom-anilin hergestellt worden waren.

Die Ergebnisse der Versuche zeigt Tafel 1. Man erkennt, daß bei verschiedenen Mol.-Verh. (Phenacyl-anilin:Anilin = 1:0.5, 1:1 und 1:2) die Aktivität des isolierten 2-Phenyl-indols praktisch genau einer vollständigen Gleichverteilung entspricht, d. h. beim Verhältnis 1:1 hat das 2-Phenyl-indol genau die halbe mol. Aktivität wie das eingesetzte Anilin- $[^{14}C]$  usw. Auch beim Versuch mit Phenacyl- $m$ -brom-anilin und  $m$ - $^{82}$ Brom-anilin ergibt sich das gleiche Bild.

<sup>22)</sup> Reaktionsbedingungen nach Crowther und Mitarbb.<sup>6)</sup>, die sich auch zur Darstellung von 6-Brom-2-phenyl-indol bewährten. Nach den Vorschriften von Verkade und Mitarbb. gelang diese Synthese nicht.

Tafel I: Versuchsergebnisse

Phenacyl- anilin Moll.	Anilin- <sup>14</sup> C Moll.	Anilin- hydrobromid Moll.	Reaktions- zeit bei 180° Min.	Aktivität in % (Benzoyl-anilin- <sup>14</sup> C) als Standard = 100%)		Aktivität in % ber. für	
				2-Phenyl- indol	Benzoyl- anilin aus Versuch	Gleichverteilung	nach e-Funktion
1	1	0.02	9	52.1	39.9	50	37
1	1	0.02	9	51	46.4	50	37
1	1	0.01	5	46.7		50	37
1	2	0.02	9	65.5	61.8	67	61
1	0.5	0.02	9	35.0	25.6	33	14
Phenacyl- m-brom- anilin	m- <sup>32</sup> Brom- anilin	m-Brom- anilin- hydrobromid		(Benzoyl-bromanilin als Standard = 100%) 6-Brom-2- phenyl-indol	Benzoyl- bromanilin	6-Brom- 2-phenyl- indol	Benzoyl- bromanilin
1	1	0.05	5	47.8	37.1	50	37

Damit ist definitiv bewiesen, daß bei der Bischler-Synthese ein vollständiger Ausgleich zwischen „ursprünglichem“ und „zugewetztem“ Amin eintritt.

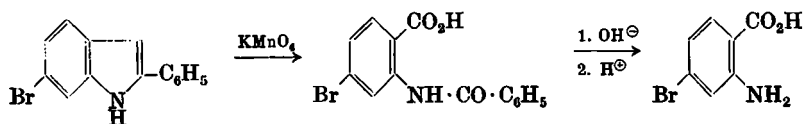
Würde sich die Reaktion streng nach dem von Bischler angegebenen Mechanismus abspielen, würde sich also das Phenacyl-anilin mit 1 Mol. radioaktivem Anilin zuerst vollständig zu einem Diamin verbinden, aus dem dann bei der Indolbildung das ursprüngliche Amin abgespalten würde, so müßte das isolierte 2-Phenyl-indol die gleiche molare Aktivität haben wie das eingesetzte Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ]. Dies ist nicht der Fall. Würde andererseits das zugewetzte Anilin nicht reagieren, so würde das entstandene 2-Phenyl-indol nichtradioaktiv sein. Wenn schließlich die Reaktion über ein Diamin verlief, das im Gleichgewicht mit dem Phenacyl-anilin steht, und nur das zugewetzte Anilin im 2-Phenyl-indol erschiene, so müßte das bei Reaktionsbeginn entstandene 2-Phenyl-indol die gleiche Aktivität haben wie das „zugewetzte“ Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ]. Sodann würde das nichtradioaktive Anilin das radioaktive verdünnen und die Aktivität des Phenylindols müßte progressiv abnehmen und zwar nach einer e-Funktion. Die danach berechneten Werte sind ebenfalls in Tafel I aufgenommen. Wie man sieht, kann die Reaktion nicht nach diesem Schema verlaufen.

Die molare Aktivität des nach der Reaktion aus den Mutterlaugen durch Wasserdampfdestillation wiederisolierten Anilins-[ $^{14}\text{C}$ ] bzw. *m*- $^{82}\text{Brom}$ -anilins ist deutlich zu tief, ber. nach der Gleichverteilung<sup>23)</sup>.

Wir konnten ferner noch zeigen, daß schon bei etwa 100° zwischen Phenacyl-anilin (1 Mol.), Anilin-[ $^{14}\text{C}$ ] (1 Mol.) und 0.05 Moll. Anilin-hydrobromid innerhalb weniger Minuten ein Aminaustausch stattfindet, indem wir Phenacyl-anilin isolieren konnten, das zu 59 % und in einem zweiten Versuch zu 32 % ausgetauscht hatte (vollständiger Austausch = 100 % gesetzt). Dies zeigt eindeutig, daß der 2-Phenyl-indol-Bildung ein Aminaustausch vorgelagert ist, wodurch die vollständige Gleichverteilung bei der 2-Phenyl-indol-Bildung erklärt wird.

Man kann sich den Austausch über das Phenacyl-Kation (Verkade, Crowther, Purdie und Mann) oder nach Brown und Mann über das Kation vorstellen. Dasselbe gilt für die Ringschlußreaktion zum 2-Phenyl-indol. Zweifelsohne spielt das zu dem Phenacyl-anilin zugefügte Anilin neben den katalytischen Mengen Anilinsalz eine wichtige Rolle bei der Bischlerschen Indolsynthese, weshalb wir einem modifizierten Bischler-Mechanismus<sup>15,16)</sup> den Vorzug geben.

Für das aus Phenacyl-*m*-brom-anilin und *m*-Brom-anilin erhaltene 6-Brom-2-phenyl-indol wurde der Konstitutionsbeweis durch Oxydation und Verseifung zur 4-Brom-2-amino-benzoesäure (Schmp. und Misch.-Schmp. 221–222°) geführt.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir bestens für Unterstützung.

<sup>23)</sup> Die Ursache dafür ist noch unklar.



## Beschreibung der Versuche

1. *m*-<sup>82</sup>Brom-anilin: Nitrobenzol wurde nach H. L. Wheeler und B. W. McFarland<sup>24</sup>) mit <sup>82</sup>Br<sub>2</sub> bromiert. Das aus Alkohol umkristallisierte <sup>82</sup>Brom-nitrobenzol (Schmp. 52°) wurde nach W. Zimmermann u. D. P. Cuthbertson<sup>25</sup>) mit Zinn und Salzsäure in 90-proz. Ausb. zu *m*-<sup>82</sup>Brom-anilin reduziert. Die Reinigung erfolgte durch Vak.-Destillation; Schmp. 17°.

2. *N*-Benzoyl-*m*-<sup>82</sup>brom-anilin (Standardpräparat): Die Darstellung erfolgte nach F. B. Dains und R. N. Harger<sup>26</sup>) und die Reinigung durch zweimaliges Umkristallisieren aus reinem Alkohol. Farblose Spieße bis zu 1 cm Länge; Schmp. 135°.

3. Phenacyl-*m*-brom-anilin: Durch Zusammengießen der eiskalten Lösungen von mol. Mengen *m*-Brom-anilin und Bromacetophenon in Alkohol. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol (zweimal) farblose Kristalle vom Schmp. 140°; Lit.<sup>27</sup>) 137°; Ausb. 76% d.Theorie.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ONBr (290.2) Ber. C 57.93 H 4.13 N 4.82 Gef. C 58.08 H 4.24 N 4.82

4. 6-<sup>82</sup>Brom-2-phenyl-indol: 0.025 Mol nichtradioaktives Phenacyl-*m*-brom-anilin, 0.025 Mol *m*-<sup>82</sup>Brom-anilin und 0.00013 Mol nichtradioaktives *m*-Brom-anilin-hydrobromid wurden 5 Min. in einem auf 180° vorgeheizten Phosphorsäurebad in einem offenen Rundkolben zur Reaktion gebracht. Die auf etwa 100° an der Luft abgekühlte Schmelze wurde mit dem ihr etwa gleichen Volumen Benzol einmal aufgekocht und abkühlen gelassen. Nach der Kühlung mit fließendem Wasser wurde das bräunliche Produkt abgesaugt, mit kaltem Benzol gut gewaschen und zweimal aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 188°.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>NBr (272.1) Ber. C 61.78 H 3.70 N 5.14 Br 29.48

Gef. C 61.79 H 3.71 N 5.13 Br 29.66

Zur Aufarbeitung der Mutterlauge wurde die benzolische Lösung nach dem Absaugen des 6-Brom-2-phenyl-indols einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Durch Benzoylierung wurde das Bromanilin in *N*-Benzoyl-*m*-brom-anilin übergeführt, das aus Alkohol umkristallisiert wurde; Schmp. 136°. Die im Destillationskolben zurückgebliebene Masse, aus der kein krist. Produkt zu erhalten war, war radioaktiv.

Die Aktivitätsmessungen an *N*-Benzoyl-*m*-<sup>82</sup>brom-anilin (Standard), 6-<sup>82</sup>Brom-2-phenyl-indol und *N*-Benzoyl-*m*-<sup>82</sup>brom-anilin (aus Wasserdampfdestillat gewonnen) sind in Tafel I aufgeführt. Der Standard zeigte z.B. zur Meßzeit 766 Imp./Min./mg. Die Messung erfolgte auf Schälchen mit 1.8 qcm Oberfläche und einem dünnen Fensterzählrohr mit dem Meßgerät FH 44 von Frieseke & Hoepfner, Erlangen-Bruck.

Ausbeutestimmung durch radioaktive Verdünnungsanalyse: Einem wie unter 4. beschriebenen Versuch zur Synthese von 6-Brom-2-phenyl-indol, der mit nicht-radioaktivem Material ausgeführt worden war, fügte man nach dem Aufkochen der Schmelzflüssigkeit mit Benzol, wobei alles in Lösung ging, eine bestimmte Menge 6-<sup>82</sup>Brom-2-phenyl-indol hinzu und bestimmte die Radioaktivität des isolierten, radioaktiv verdünnten 6-Brom-2-phenyl-indols. So ergab sich eine Ausb. von 20.3% an 6-Brom-2-phenyl-indol, ber. auf Phenacyl-*m*-brom-anilin.

## Konstitutionsbeweis für 6-Brom-2-phenyl-indol

a) *N*-Benzoyl-4-brom-2-amino-benzoesäure: 2.2 g 6-Brom-2-phenyl-indol vom Schmp. 179° wurden mit 400 ccm 5-proz. Natronlauge unter Zutropfen einer Lösung von 5 g Kaliumpermanganat in 400 ccm Wasser bei Zimmertemperatur oxydiert. 1 Stde. nach Beendigung der Permanganatzugabe wurde der Permanganatüberschuß mit Methanol zerstört. Nach dem Filtrieren und dem Ansäuern mit Salzsäure kristallisierte beim Stehenlassen über Nacht im Eisschrank die *N*-Benzoyl-4-brom-2-amino-benzoe-

<sup>24</sup>) Amer. chem. J. 19, 366 [1897].

<sup>25</sup>) Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 205, 40 [1932].

<sup>26</sup>) J. Amer. chem. Soc. 40, 562 [1918].

<sup>27</sup>) F. Kunczell, Ber. dtsch. chem. Ges. 80, 573 [1897].

säure aus. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol + Wasser 234–235°; feine farblose Nadeln. Ausb. 0.2 g (7.7% d.Th.). Durch Ausführen der Oxydation bei 80° ließ sich die Ausbeute auf 20% verbessern.

$C_{14}H_{10}O_3NBr$  (320.1) Ber. C 52.46 H 3.14 N 4.37 Br 24.95

Gef. C 52.56 H 3.13 N 4.48 Br 25.17

b) 4-Brom-2-amino-benzoesäure: Zur Entbenzoylierung wurden 0.2 g der *N*-Benzoylverbindung mit 20 ccm 10-proz. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Ansäuern mit Salzsäure ausgefallene Benzoesäure wurde abfiltriert, worauf nach Zugabe von Natriumacetat die 4-Brom-2-amino-benzoesäure ausfiel. Schmp. nach Umkristallisieren aus Wasser 221°; Lit.<sup>28)</sup> 222°; Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 221° bei 221°; lange farblose Nadeln. Der Schmp. der isomeren 6-Brom-2-amino-benzoesäure liegt bei 136°<sup>29)</sup>.

$C_7H_6O_2NBr$  (216.1) Ber. C 38.91 H 2.80 N 6.46 Br 37.00

Gef. C 39.01 H 2.83 N 6.54 Br 37.20

5. 2-Phenyl-[indol- $^{14}C$ ]: 4.22 g Phenacyl-anilin vom Schmp. 98° (0.02 Mol), 3.72 g frisch dest. Anilin- $^{14}C$  (0.04 Mol, Aktivität ~0.5 mC/Mol) und 0.035 g Anilin-hydrobromid (0.002 Mol) wurden 5 Min. in einem auf 180° vorgeheiztes Phosphorsäurebad in einem offenen Rundkolben zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelzflüssigkeit mit einem gleichen Volumen Benzol aufgeköcht. Das beim Abkühlen auskristallisierende 2-Phenyl-indol wurde abgesaugt, mit Benzol gewaschen und zweimal aus Benzol umkristallisiert. Schöne, farblose Kristalle vom Schmp. 189°.

$C_{14}H_{11}N$  (193.2) Ber. C 87.01 H 5.73 N 7.24 Gef. C 86.69 H 5.66 N 7.37

Analog wurden die in Tafel I aufgeführten Versuche mit verschiedenen Mol.-Verh. ausgeführt.

Die Aufarbeitung der benzol. Mutterlauge erfolgte durch Wasserdampfdestillation. Das übergegangene Anilin wurde benzoyliert, worauf das *N*-Benzoyl-anilin- $^{14}C$  bis zur konstanten Radioaktivität aus Äthanol umkristallisiert wurde; Schmp. 165°.

Als Standardpräparat wurde aus dem zum Einsatz gelangten Anilin- $^{14}C$  die *N*-Benzoyl-Verbindung verwendet.

Amin austausch zwischen Phenacyl-anilin und Anilin- $^{14}C$ : 1.89 g Anilin- $^{14}C$  (0.02 Mol), 4.3 g Phenacyl-anilin (0.02 Mol), und 0.1 g Anilin-hydrobromid wurden in einem Rundkolben 5 Min. in einem auf 100° vorgeheiztem Phosphorsäurebad zusammengeschmolzen. Nach dem Erkalten wurde mit dem dreifachen Volumen Alkohol versetzt. Das beim Aufbewahren über Nacht ausgeschiedene Phenacyl-anilin wurde abgesaugt und noch 4 mal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. bei 98°. Nach der Ausführung der radioaktiven Messung wurde es nochmals umkristallisiert und wieder gemessen, wobei sich die Aktivität praktisch nicht mehr verändert hatte.

Meßergebnisse in „unendlich dicker Schicht“:

Phenacyl-[anilin- $^{14}C$ ] als Standard 1040 Imp./Min.

Phenacyl-anilin vom Austauschversuch 308 Imp./Min. (= 59% Austausch; bei 100-proz. Austausch sollten 520 Imp./Min. gemessen werden).

Messung der Radioaktivität der  $^{14}C$ -Verbindungen: Auf ein Zählrohr vom Typ FHZ 15 (Friescke & Hoepfner, Erlangen-Bruck) mit 1.6 bis 2 mg/qcm Glimmerfolie, dessen Zählrohrfenster nach oben gestellt ist, wird eine kreisrunde Aluminiumscheibe von 5 mm Dicke mit dem gleichen Durchmesser gesetzt, wie sie das Zählrohr oben hat. Die Scheibe trägt in der Mitte eine Bohrung von z.B. 1.0 cm Ø. Auf der Unterseite ist die Bohrung durch eine Lupolanfolie von z.B. 0.9 mg/qcm verschlossen. Die Folie läßt sich leicht aufkleben. Das zu messende Präparat wird in fein gepulverter Form eingefüllt und mit einem kleinen Glasstempel leicht festgedrückt. Bei dem Einfüllen liegt die Aluminiumscheibe auf einer Glasplatte. Die Messung erfolgt in „unendlich dicker Schicht“. Die Meßwerte sind bei verschiedenen Füllungen der gleichen Verbindung gut reproduzierbar. Wichtig ist, daß die verwendete Folie gleichmäßig dick ist.

<sup>28)</sup> A. Claus u. W. Scheulen, J. prakt. Chem. [2] 48, 200 [1891].

<sup>29)</sup> P. Friedländer, S. Bruckner u. G. Deutsch, Liebigs Ann. Chem. 388, 23 [1912].