

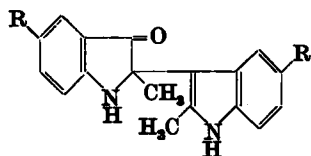
150. Hans-Joachim Teuber und Gerhard Staiger: Reaktionen mit Nitrosodisulfonat, X. Mitteil.<sup>1)</sup>: Oxydation einiger Indole<sup>2)</sup>

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 24. März 1955)

2-Methyl-indol wird durch Kalium-nitrosodisulfonat in bimolekulare Indoxylderivate umgewandelt. In saurer Lösung entsteht die Verbindung  $C_{18}H_{16}ON_2$ , die auch mit Wasserstoffperoxyd oder Persäuren erhältlich ist. 2,5-Dimethyl-indol reagiert analog. Unter neutralen Bedingungen geht 2-Methyl-indol in ein sauerstoffreicheres, blaues chinoides Produkt über; auch 2-Phenyl-indol liefert eine blaue Substanz. In saurer Lösung bildet 2-Phenyl-indol kein Indoxyl sondern 3-Oximino-2-phenyl-indolenin, das auch mit Salpetriger Säure bereitete werden kann und die Eigenschaften eines Zwitterions besitzt.

2-Methyl-indol wird durch Kalium-nitrosodisulfonat in Abhängigkeit vom  $p_H$ -Wert der Reaktionslösung in ein gelbes bzw. blaues Indoxylderivat umgewandelt, in dem zwei Indolkerne verknüpft sind. Bei  $p_H$  3.5–4 entsteht zu 95 % d. Th. die gelbe Verbindung  $C_{18}H_{16}ON_2$  vom Schmp. 211–212° (I), die bereits von O. Baudisch und A. Hoschek<sup>3)</sup> durch Autoxydation und von B. Witkop und Mitarbeitern<sup>4)</sup> durch die Einwirkung von Peressigsäure auf 2-Methyl-indol gewonnen worden ist. Auch mit Hilfe von Wasserstoffperoxyd und Dioxan als Lösungsmittel entsteht I. Die Identität der nach unserem Verfahren hergestellten Verbindung I mit dem Produkt der Persäure-Oxydation folgt u. a. aus dem gleichen Misch-Schmp., Absorptions- und Infrarotspektrum. Die Oxydation in  $\beta$ -Stellung des Indolgerüsts entspricht der Erwartung.



I: R = H  
II: R = CH<sub>3</sub>

Aus dem durch Fischer-Reaktion bereiteten 2,5-Dimethyl-indol entsteht mit Kalium-nitrosodisulfonat die analoge Verbindung  $C_{20}H_{20}ON_2$ , hellgelbe Prismen vom Schmp. 159–160° (II). Der Stoff kristallisiert ebenso wie I unmittelbar aus der Reaktionslösung.

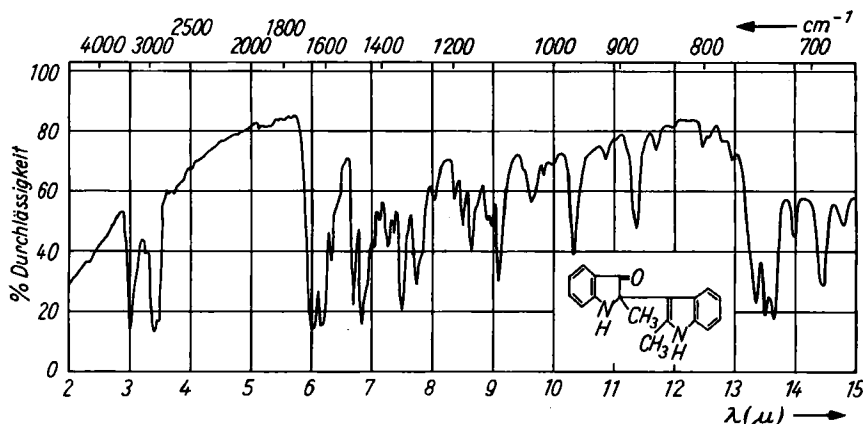
<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: Chem. Ber. 88, 828 [1955].

<sup>2)</sup> Teil der Diplomarbeit von G. Staiger, Heidelberg 1953. Es war ursprünglich beabsichtigt, die vorliegenden Ergebnisse in größerem Zusammenhang zu veröffentlichen. Durch die Publikation von L. Horner und K. Sturm (Chem. Ber. 88, 329 [1955]), in der die Einwirkung des Fremyschen Radikals auf aromatische Amine behandelt wird (vergl. H.-J. Teuber u. G. Jellinek, Chem. Ber. 87, 1841 [1954]), sehen wir uns jedoch gezwungen, unsere Beobachtungen schon jetzt mitzuteilen.

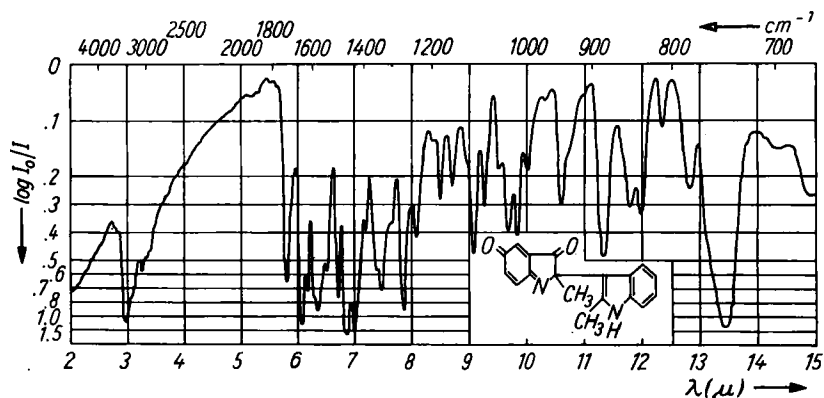
<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2579 [1916].

<sup>4)</sup> B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. 558, 98 [1947]; B. Witkop u. J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. 73, 713 [1951].

Oxydiert man 2-Methyl-indol unter neutralen Bedingungen, so erhält man eine blaue, amorphe oder mikrokristalline Substanz, deren Analysen darauf hindeuten, daß pro Indolmolekül ein Sauerstoffatom aufgenommen wird. Die Formel  $C_{18}H_{14}O_2N_2$  eines Dimeren wird durch die Molekulargewichtsbestimmung gestützt. Die offenbar chinoide Verbindung, deren Infrarotspektrum



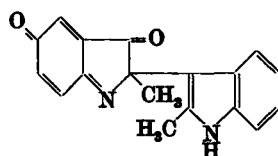
Abbild. 1. Infrarotspektrum des gelben Oxydationsprodukts (I) aus 2-Methyl-indol. Paraffin-Einbettung



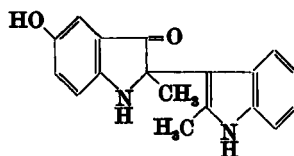
Abbild. 2. Infrarotspektrum des blauen Oxydationsprodukts (III) aus 2-Methyl-indol. Kaliumbromid-Einbettung

in Abbild. 2 wiedergegeben ist, wird durch Dithionit zu einem gelben, kristallinen Stoff reduziert, dessen Absorptionsspektrum dem Spektrum von I auffallend ähnelt (Abbild. 3); es unterscheidet sich von diesem durch die Verschiebung der Maxima um etwa 50 bzw. 5–10 mµ nach längeren Wellen, ein Effekt, der durch das Vorhandensein einer phenolischen Oxygruppe bedingt sein könnte. Auch die Infrarotspektren lassen die Verwandtschaft der beiden Stoffe erkennen.

Wir diskutieren für die blaue und gelbe Substanz – vorerst arbeitshypothetisch – die Strukturen III und IV.



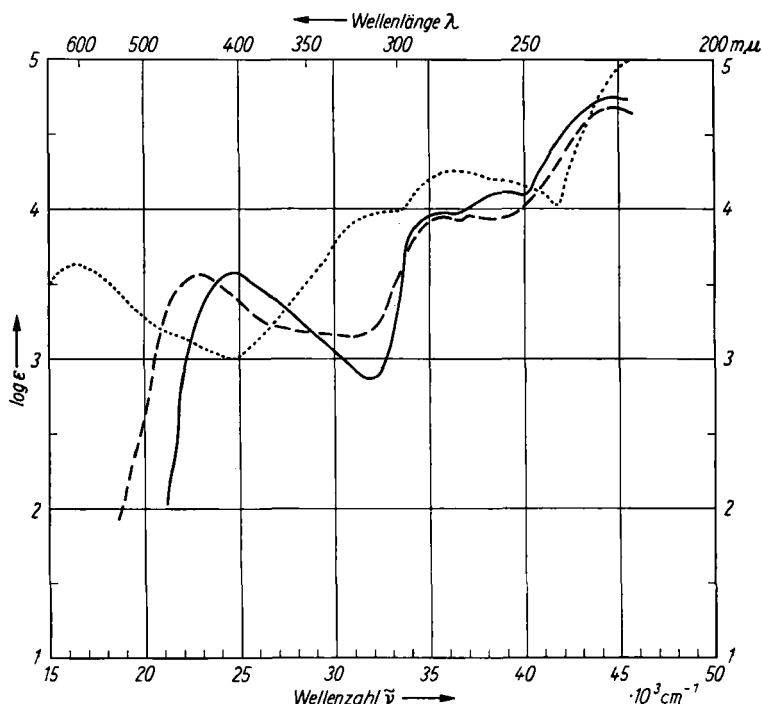
III



IV

Für den Eintritt eines Sauerstoffs in *para*-Stellung zum Indol-Stickstoff spricht die Beobachtung, daß aus 2,5-Dimethyl-indol bisher kein blaues Oxydationsprodukt gewonnen werden konnte, obwohl z.B. 2-Phenyl-indol ein solches, und zwar in kristalliner Form, liefert.

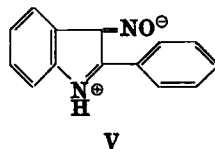
Auch das polarographische Verhalten stützt die Chinonimin-Formel III. Der für das Halbwellenpotential der Verbindung III gefundene Wert von 679 Millivolt stimmt mit dem am Chinonanil beobachteten von 678 Millivolt überein.



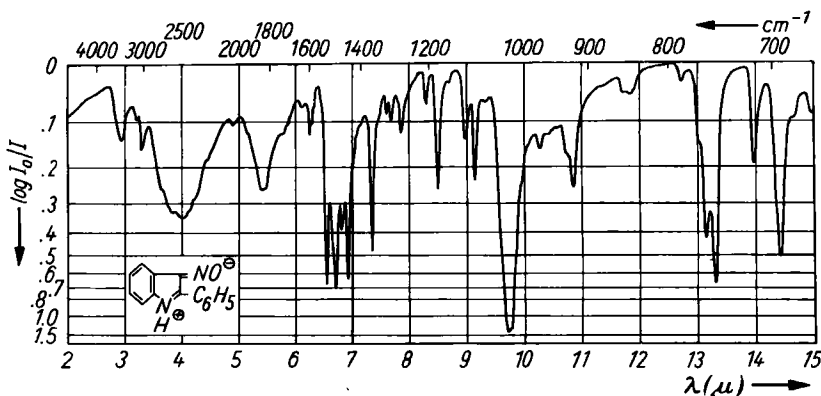
Abbild. 3. Absorptionsspektrum (in Dioxan) des gelben Oxydationsprodukts (I) aus 2-Methyl-indol ———, des entsprechenden blauen Oxydationsprodukts (III) ·····, des durch Reduktion des blauen Körpers erhaltenen gelben Stoffs (IV) (zweimal aus Äther umgelöst) - - - - -

Das Infrarotspektrum des blauen Oxydationsprodukts aus 2-Methyl-indol (Abbild. 2) zeigt außer einer starken NH-Bande bei  $2.96\ \mu$  zwei Carbonylfrequenzen bei  $5.82$  und  $6.07\ \mu$ , von denen man die eine versuchsweise der in  $\beta$ -Stellung befindlichen CO-Gruppe, die andere dem Chinoncarbonyl zuordnen könnte. Dabei ist allerdings zu beachten, daß die CO-Absorption von I im festen Zustand bei  $6.02$ – $6.15\ \mu$  liegt (Abbild. 1), während Chinonanil ebenfalls hauptsächlich bei  $6.07\ \mu$  und Indigo erst bei  $6.14\ \mu$  absorbiert. Immerhin verschwindet im Infrarotspektrum des Reduktionsproduktes von III die eine Carbonylbande, so daß nur mehr eine einzige Frequenz bei  $5.96\ \mu$  (mit langwelliger Schulter bei  $6.05\ \mu$ ) übrig bleibt. In der starken Bande bei etwa  $3\ \mu$  könnten sich sowohl NH- als auch OH-Schwingungen überlagern.

2-Phenyl-indol geht in essigsaurer Lösung – wohl unter gleichzeitiger Zersetzung des Oxydationsmittels – zu 81 % d. Th. in 3-Oximino-2-phenyl-indolenin (V) vom Zers.-Schmp.  $278$ – $279^\circ$  über. Die auch mit Salpetriger Säure<sup>5)</sup> erhältliche Verbindung V ist als Zwitterion zu formulieren. Die Infrarot-Absorptionsbanden um  $4$  und  $5.5\ \mu$ <sup>6)</sup> (Abbild. 4) beweisen dies. Der hohe Schmelzpunkt und die Schwerlöslichkeit des Stoffs in organischen Mitteln sind damit in Übereinstimmung. Mit Peressigsäure geht 2-Phenyl-indol bereits ohne Katalysator – C. Mentzer und Y. Berguer<sup>7)</sup> verwenden einen Zusatz von Ammoniummolybdat – in guter Ausbeute in Benzoyl-anthränilsäure über.



Indol liefert mit Nitrosodisulfonat ein tiefdunkelrotes, in organischen Lösungsmitteln schwer lösliches Produkt, Tryptamin unter geeigneten Bedingungen eine blaurote Substanz, die wir gegenwärtig untersuchen.



Abbild. 4. Infrarotspektrum von 3-Oximino-2-phenyl-indolenin (V). Kaliumbromid-Einbettung

<sup>5)</sup> R. Möhlau, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 2487 [1882]; E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **236**, 134 [1886]; E. Fischer u. Th. Schmitt, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1073 [1888]; M. Spica u. F. Angelico, Gazz. chim. ital. **29** II, 51 [1899]; N. Campbell u. R. C. Cooper, J. chem. Soc. [London] **1935**, 1208.

<sup>6)</sup> Vergl. B. Witkop, J. B. Patrick u. H. M. Kissmann, Chem. Ber. **85**, 949 [1952].

<sup>7)</sup> C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **234**, 627 [1952]; C. Mentzer, D. Molhou u. Y. Berguer, Bull. Soc. chim. France, Mém. **17**, 782 [1950].

## Beschreibung der Versuche

2-Methyl-2-[2-methyl-indolyl-(3)]-indoxyl (I) aus 2-Methyl-indol:

a) 393 mg (3 mMol) 2-Methyl-indol (Schmp. 59°), gelöst in 55 ccm Aceton + 35 ccm 2 n Essigsäure, wurden mit 2.1 g Kalium-nitrosodisulfonat in 120 ccm Wasser + 45 ccm  $m/6$   $\text{KH}_2\text{PO}_4$  umgesetzt ( $p_{\text{H}}$  3.5–4). Nach 1 Min. färbte sich die Mischung rot, nach 5–10 Min. trübte sich die Lösung, und es fiel ein ockerfarbenes, kristallines Produkt aus. Nach  $1/3$  stdg. Stehenlassen bei 0° wurde der Stoff abgesaugt: 390 mg. Durch mehrfaches Umlösen aus Aceton + Wasser, Methanol + Wasser und aus Methanol allein erhielt man gelbe Prismen vom Schmp. 211–212°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ON}_2$  (273.3) Ber. C 78.23 H 5.84 N 10.14

Gef. C 78.50, 77.98 H 5.94, 5.65 N 10.02, 10.00

Mit einem Präparat, das nach B. Witkop<sup>4)</sup> aus Methylindol mit Peressigsäure bereitet und ebenfalls aus Methanol umkristallisiert war, wurde ein Misch-Schmp. von 211° gefunden.

b) Die Lösung von 200 mg 2-Methyl-indol in 30 ccm Dioxan wurde mit einigen ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und verschlossen einige Tage stehen gelassen. Die Lösung färbte sich allmählich gelb, und beim Verwässern kristallisierten gelbe Prismen vom Schmp. 206–208° (Misch-Schmp.).

Blaues Oxydationsprodukt (III) aus 2-Methyl-indol: Bei der Umsetzung von 262 mg (2 mMol) 2-Methyl-indol, die in 40 ccm Aceton gelöst waren, mit 1.4 g Kalium-nitrosodisulfonat, gelöst in 100 ccm Wasser + 30 ccm  $m/6$  Phosphatpuffer ( $p_{\text{H}}$  7), wurde eine Rotfärbung beobachtet, die allmählich in Tiefblau überging. Nach etwa 1 Stde. trübte sich die Lösung, und es fiel ein blaues, amorphes Produkt aus, das nach Abkühlen auf 0°, Zusatz von 75 ccm Wasser und 5 stdg. Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Die gewonnenen 185 mg waren leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform und Äther, schwer löslich in Benzol und Petroläther. Der Stoff konnte noch nicht einwandfrei kristallin erhalten werden. Die Analysenwerte des Rohprodukts fielen etwas zu hoch aus, was durch eine geringe Beimengung der Verbindung  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ON}_2$  bedingt sein könnte. Der Stoff ist säureempfindlich.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$  (290.3) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65

Gef. C 75.38, 75.31 H 5.42, 5.30 N 9.85, 9.43

Mol.-Gew. (ebullioskopisch in Aceton) 340

Durch Natriumdithionit, das in wenig Wasser gelöst war, wurde die methanolische oder acetonische Lösung der blauen Substanz unter Gelbfärbung reduziert. Als bald fiel ein gelbes Pulver aus, das aus Chloroform, Äther oder Benzol umkristallisiert werden konnte. Die gelben Kristalle enthielten häufig wechselnde Mengen Lösungsmittel (z.B. Chloroform) und schmolzen verschieden zwischen 180° und 266°. Möglicherweise war die Substanz noch nicht einheitlich. Beim Umkristallisieren trat leicht Zersetzung ein.

2.5-Dimethyl-2-[2.5-dimethyl-indolyl-(3)]-indoxyl (II) aus 2.5-Dimethyl-indol: 3 g 2.5-Dimethyl-indol (Schmp. 110°) wurden in 400 ccm Aceton gelöst und mit der Hälfte der Lösung von 12 g Kalium-nitrosodisulfonat + 3 g Kaliumdihydrogenphosphat in 750 ccm Wasser versetzt. Zu der nach 5 Min. roten Mischung wurde das dritte Viertel und nach weiteren 5 Min. das letzte Viertel der Lösung des Oxydationsmittels zugefügt. Harztropfen, die sich abschieden, wurden allmählich fest; dann kristallisierten Prismen und Nadeln. Das grüngelbe Produkt wurde nach mehreren Stunden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet: 1.4 g vom Schmp. 158°, zu denen durch Aufarbeiten der Mutterlauge mit Chloroform weitere 0.45 g hinzukamen. Nach wiederholtem Umlösen aus etwa 30 Tln. heißem Methanol lag der Schmp. des dann hellgelben Stoffs bei 159–160°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2$  (304.4) Ber. C 78.85 H 6.62 N 9.20 Gef. C 78.54 H 6.61 N 9.17

Mit einem Puffer aus 2 Tln.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 1 Tl.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  oder mit  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  allein färbte sich ein Ansatz nach einigen Minuten violettrot, dann grün und schließlich bräunlich. Ein blauer Stoff wurde nicht isoliert.

3-Oximino-2-phenyl-indolenin(V) aus 2-Phenyl-indol: Die Lösung von 386 mg (2 mMol) 2-Phenyl-indol (Schmp. 187°) in 120 ccm Aceton wurde mit der Lösung von 1.4 g Fremyschem Salz in 60 ccm Wasser + 60 ccm  $m/6$   $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 40 ccm 2 *n* Essigsäure versetzt. Im Verlauf von 1–2 Std. ging die violette Farbe der Mischung zunächst in Rot, dann in Gelb über, und nach 24 Std. war ein gelber Niederschlag entstanden, dessen Menge durch Zusatz von 100 ccm Wasser und Eiskühlung vergrößert wurde. Die isolierten, feinkristallinen 360 mg gingen durch Umlösen aus Essigester in goldgelbe prismatische Nadeln über, die bei 277° (Zers.) schmolzen. Sie lösten sich schwer bis sehr schwer in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Toluol, Petroläther, etwas leichter in siedendem Aceton oder Essigester. Aus diesen beiden Lösungsmitteln wurde der Stoff zur Analyse umkristallisiert. Schmp. danach 278–279° (Zers.) (Lit.-Angaben: Schmp. 258° (Zers.) nach Umkristallisieren aus Anilin und Eisessig; ferner 280° (Zers.)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_2$  (222.2) Ber. C 75.65 H 4.54 N 12.61 Gef. C 75.37 H 4.71 N 12.51

Blaues Oxydationsprodukt aus 2-Phenyl-indol: Die Lösungen von 193 mg 2-Phenyl-indol in 70 ccm Aceton und von 1.4 g Kalium-nitrosodisulfonat in 80 ccm  $m/6$   $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 30 ccm *n* Natriumacetat wurden vereinigt und bei 20° stehen gelassen. Im Verlauf von 15 Std. färbte sich die Mischung zunächst rot, dann intensiv blau. Nach 48 Std. wurden die ausgefallenen dunkelblauen Kristalle und dunkelroten, schollenartigen Blättchen abgesaugt: 100 mg vom Schmp. 200–205° (Zers.). Möglicherweise handelt es sich um zwei verschiedene Produkte.

Benzoyl-anthranilsäure aus 2-Phenyl-indol: 1 g 2-Phenyl-indol wurde in 40 ccm warmem Eisessig gelöst. Bei 20° wurden 5 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugesetzt. Man ließ dann 3 Tage verschlossen stehen. Danach wurde zum Sieden erhitzt und Wasser bis zur Trübung zugegeben. In der Kälte kristallisierten 0.92 g Benzoyl-anthranilsäure, die aus Methanol + Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. und Misch-Schmp. 178°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$  (241.2) Ber. C 69.70 H 4.59 N 5.80 Gef. C 69.66 H 4.65 N 6.01

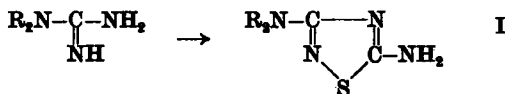
# 151. Joachim Goerdeler und Marianne Willig<sup>1)</sup>: Über 1.2.4-Thiodiazole, IV. Mitteil.<sup>2)</sup>: *N*-Chlor-*N'*,*N'*-dialkyl-guanidine und 3-Dialkyl-amino-5-amino-1.2.4-thiodiazole

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 25. März 1955)

Aus isolierten *N*-Chlor-*N'*,*N'*-dialkyl(bzw. diphenyl)-guanidinen oder unmittelbar aus Dialkyl-guanidinen wurden durch Umsetzung mit Rhodanionen oder Dirhodan einige 3-Dialkyl(bzw. Diphenyl)-amino-5-amino-1.2.4-thiodiazole hergestellt.

Amidine können mit Rhodanverbindungen in 5-Amino-1.2.4-thiodiazole verwandelt werden<sup>3)</sup>. Es lag uns daran, festzustellen, in welchem Umfang auch amidinähnliche Verbindungsklassen hierzu befähigt sind. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit *N,N*-disubstituierten Guanidinen, deren Umsetzung in der skizzierten Art zu den entsprechend substituierten 3,5-Diamino-1.2.4-thiodiazolen führen sollte:



<sup>1)</sup> Diplomarb. Bonn 1953.

<sup>2)</sup> III. Mitteil.: J. Goerdeler u. F. Bechlars, Chem. Ber. 88, 843 [1955]; zugleich VI. Mitteil. über *N*-Halogen-amidine. <sup>3)</sup> J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954].