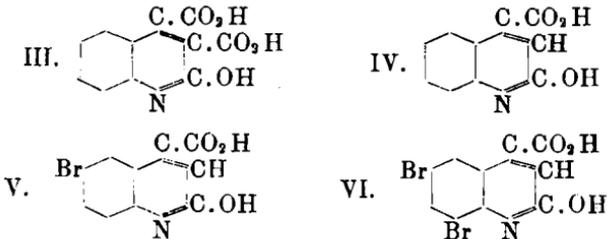
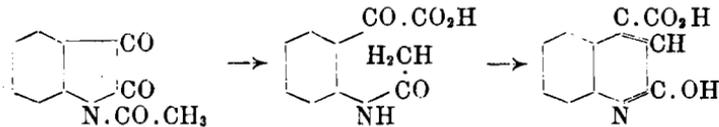


Wir haben diese Beobachtung noch etwas weiter verfolgt und geprüft, ob auch andre Carbonsäuren mit stark aktivem Methyl in α -Stellung zum Carboxyl, z. B. Malonsäure, beim Erhitzen mit Isatinen unter Bildung von α -Oxy-cinchoninsäuren reagieren. Das geschieht in der Tat, nur vollzieht sich die Synthese in diesem Fall unter gleichzeitiger Abspaltung eines Carboxyls: statt der erwarteten α -Oxy-chinolin- β,γ -dicarbonsäure (III) liefert Isatin,

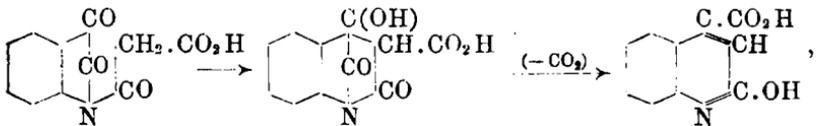


mit Malonsäure und etwas Eisessig erhitzt, α -Oxy-cinchoninsäure (IV), *p*-Brom-isatin *p*-Brom- α -oxy-cinchoninsäure (V), 5,7-Dibrom-isatin *o,p*-Dibrom- α -oxy-cinchoninsäure (VI).

Von diesen war bisher nur die α -Oxy-cinchoninsäure (IV) bekannt. Ein Vergleichspräparat davon verschafften wir uns nach dem Verfahren von Camps¹⁾, indem wir *N*-Acetyl-isatin mit verdünnter Natronlauge erwärmten. Dabei wird unter Wasseraufnahme *N*-Acetyl-isatinsäure gebildet, die sich durch Wasserabspaltung in anderer Richtung in das Chinolinderivat verwandelt:



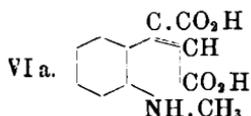
Wir glaubten anfänglich, unsere α -Oxy-cinchoninsäure-Synthese in ähnlicher Weise formulieren zu können:



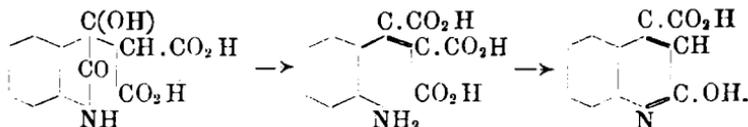
fanden aber dann, daß *N*-Methyl-isatin, bei dem eine derartige Formulierung ausgeschlossen ist, ebenso glatt wie die nicht am N substituierten Isatine mit Malonsäure reagiert unter Bildung einer Säure

¹⁾ Ar. 237, 687 [1899].

$C_{11}H_{11}O_4N$, die wir nach unseren bisherigen Beobachtungen als [*o*-Methylamino-phenyl]-fumarsäure (VIa) ansprechen möchten.



Wir schließen daraus, daß die Synthese mit der Addition von Maloussäure an das Keton-Carbonyl des Isatins beginnt und dann folgendermaßen weiter verläuft:

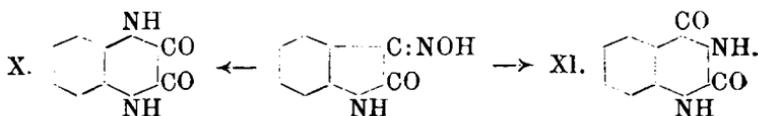


Die überraschende Leichtigkeit, mit der sich im vorliegenden Fall der Übergang des Pyrrolringes in ein andres cyclisches System vollzieht, hat uns veranlaßt zu versuchen, ob sich nicht auch beim Isatoxim (VII) eine ähnliche Umwandlung erreichen ließe. Es schien uns nicht ausgeschlossen, daß es sich über sein Hydrat, die *o*-Aminophenyl-glyoximsäure (VIII), hinweg zu Indazol-carbonsäure (IX) isomerisieren lassen würde:



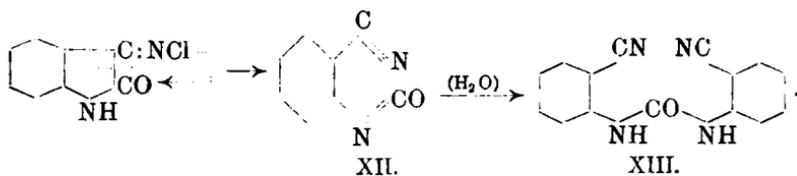
Alle unsere darauf hinielenden Bemühungen waren aber umsonst. Isatoxim wird weder durch verdünnte Mineralsäuren, noch durch Alkalilauge, noch durch anhaltendes Kochen mit Acetanhydrid in diesem Sinne verändert; Lösungen von Isatinsäure-oxim, wie man sie aus einer Lösung von Isatin in überschüssigem Alkali durch Hydroxylamin-chlorhydrat erhält, scheiden beim Ansäuern immer wieder nur Isatoxim ab.

Schließlich haben wir die Umwandlung des im Isatoxim vorhandenen in ein andres Ringsystem noch mit Hilfe der Beckmannschen Umlagerung zu erreichen versucht, die der Theorie nach entweder zu einem Chinoxalin (X) oder zu einem Chinazolin (XI) hätte führen können:

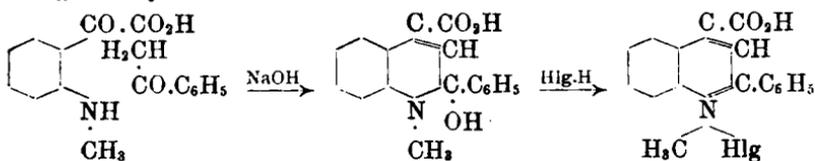


Der Verlauf der Reaktion entsprach aber dieser Erwartung nicht. Sie vollzog sich vielmehr beim Isatoxim ebenso wie bei den von

Werner und Piguet untersuchten Monoximen cyclischer Diketone unter Ringsprengung und lieferte *o*-Cyanphenyl-isocyanat (XII) bzw. *o,o'*-Dicyan-carbanilid (XIII):



Ein näheres Eingehen auf diese und einige andre Umwandlungen des Isatoxims möchten wir indessen einer späteren Mitteilung vorbehalten und heute nur noch erwähnen, daß wir, im Besitz eines bequemen Verfahrens zur Darstellung von *N*-Methyl-isatin, auch das Verhalten einer alkalischen *N*-Methyl-isatinsäure-Lösung gegen Ketone $\text{R.CO.CH}_2\text{.R}$ zu studieren begonnen haben. Wir hofften, durch diese Modifikation der bekannten Cinchoninsäure-Synthese von Pfitzinger direkt α -substituierte Cinchoninsäure-Alkylhalogenide zu bekommen, aus Acetophenon z. B. α -Phenyl-cinchoninsäurehalogenmethylat:



haben diese aber aus dem Reaktionsgemisch bisher noch nicht in reiner Form abscheiden können. Rein erhielten wir dagegen bei obigem Versuch eine Säure $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$, die ihrer Zusammensetzung nach aus einem Mol. *N*-Methyl-isatin und zwei Mol. Acetophenon durch Austritt von zwei Mol. Wasser entstanden, und wie ihr unter den gleichen Bedingungen aus *p*-Brom-*N*-methyl-isatin gewonnenes Analogon durch eine leuchtend rote Farbe ausgezeichnet ist. Leider bildet sie sich nur in so geringer Menge, daß wir auf weitere Versuche damit einstweilen verzichten mußten.

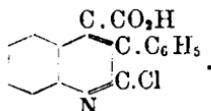
Experimentelles.

I. Konstitution der Isaphensäure:

Isaphensäure = β -Phenyl- α -oxy-cinchoninsäure.

Isaphensäure bereiteten wir uns in genauem Anschluß an die Vorschrift von Gysae l. c.; 10 g Isatin lieferten uns etwa 9 g davon mit allen von ihm angegebenen Eigenschaften (aus Eisessig weiße Krystallblätter vom Schmp. 294—296°). Sie stimmten darin vollkommen

überein mit einem Vergleichspräparat von β -Phenyl- α -oxy-cinchoninsäure, das wir nach Hübner aus Phenylessigsäure-anhydrid und Isatin gewonnen hatten. Zur größeren Sicherheit verwandelten wir beide Säuren nach Gysae in β -Phenyl- α -chlor-cinchoninsäure,



Je 2 g wurden mit 10 g Phosphortrichlorid + 3 g Phosphorpentachlorid auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, bis sie sich gelöst hatten, dann das Ganze in Eiswasser eingetragen. Dabei fiel ein allmählich erstarrendes Öl aus, das in warmer Sodalauge gelöst, wieder ausgefällt und nach dem Trocknen aus Benzol umkrystallisiert wurde. So erhielten wir im einen wie im andren Fall farblose Kryställchen, die von etwa 200° an zu sintern begannen, bei 220° geschmolzen waren und sich mit einem Vergleichspräparat, aus β -Phenyl- α -chlor-cinchoninsäurechlorid durch Kochen mit Natriumbicarbonatlösung dargestellt¹⁾, vollkommen identisch erwiesen.

0.1661 g Sbst.: 0.4141 g CO₂, 0.0604 g H₂O. — 0.1906 g Sbst.: 8.2 ccm N (18°, 743 mm).

C₁₆H₁₀O₂NCl Ber. C 67.71, H 3.55, N 4.95.

Gef. » 67.99, » 4.01, » 4.86.

II. α -Oxy-cinchoninsäuren aus Isatinen und Malonsäure.

Isatin und Malonsäure: α -Oxy-cinchoninsäure, C₁₀H₇O₃N (IV).

15 g Isatin wurden mit 16 g Malonsäure und etwa 30 ccm Eisessig zwei Tage lang am Steigrohr auf dem Wasserbad erhitzt. Das Gemisch ging dabei unter ständiger Gasentwicklung in eine braune, breiige Masse über. Sie wurde mit etwas Alkohol aufgeköcht, heiß abgesaugt und wiederholt mit heißem Alkohol nachgewaschen. Auf dem Filter blieben schließlich 6.3 g α -Oxy-cinchoninsäure als graues Krystallpulver zurück. Das gesamte Filtrat davon dampften wir auf dem Wasserbade zur Trockne, nahmen den schwarzen, krystallinischen Rückstand mit warmer Sodalösung auf, kochten einige Stunden mit Tierkohle und fällten nach dem Filtrieren siedendheiß mit Salzsäure aus.

So erhielten wir noch weitere 8.2 g α -Oxy-cinchoninsäure als gelblichweißes Krystallmehl, dem sich beim Erkalten etwas regeneriertes Isatin beimischte. Wir konnten die Säure aber durch Lösen in verdünntem, wäßrigem Ammoiak leicht davon befreien.

Bei öfterer Wiederholung der Synthese fanden wir übrigens, daß ihr Verlauf ohne Nachteil für das Endergebnis erheblich beschleunigt werden kann, indem man sie bei mehr als 100° zu Ende führt:

¹⁾ cf. Hübner, l. c.

Wir erhitzen z. B. 30 g Isatin mit 32 g Malonsäure und 50 ccm Eisessig erst zwei Stunden auf dem Wasserbad, danach sechs Stunden auf 120° und erhielten so einen festen, braunen Krystallkuchen, der mit Alkohol verrieben und scharf abgesaugt 30 g rohe und 27 g durch Umfällen gereinigte α -Oxy-cinchoninsäure ergab.

α -Oxy-cinchoninsäure wird von den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln nur schwierig aufgenommen. Aus viel heißem Wasser erhielten wir sie in feinen, weißen, im Schwefelsäurebade unerschmelzbaren Nadelchen, zogen es aber vor, sie für die Analyse durch wiederholtes Umfällen zu reinigen. Schließlich wurde sie bei 120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.2210 g Subst.: 0.5173 g CO₂, 0.0739 g H₂O. — 0.1903 g Subst.: 12.3 ccm N (21°, 750 mm).

C₁₀H₇O₃N. Ber. C 63.46, H 3.73, N 7.42.

Gef. » 63.84, » 3.74, » 7.27.

Um unsere Säure mit Sicherheit als α -Oxy-cinchoninsäure zu identifizieren, verwandelten wir sie in den Methyl- und Äthylester und in α -Chlor-cinchoninsäure. Alle drei Derivate stimmten in ihren Eigenschaften vollkommen mit Kontrollpräparaten aus α -Oxy-cinchoninsäure überein, die wir uns nach der Methode von Camps bereitet hatten.

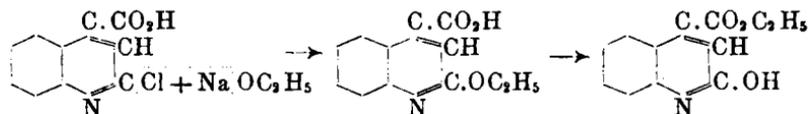
α -Oxy-cinchoninsäure-methylester: 2 g Säure wurden mit 20 ccm Methylalkohol + 2 ccm SO₂H₂ auf dem Wasserbade erhitzt, bis sie sich völlig gelöst hatten. Der Ester schied sich bei sehr reinem Ausgangsmaterial schon in der Wärme in Nadeln, in der Regel aber erst nach dem Abkühlen in bräunlichen Krystallkörnern ab, die beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser in weiße, seideglänzende Nadeln vom Schmp. 242—243° übergingen.

0.2205 g Subst. (bei 120° getrocknet): 0.5251 g CO₂, 0.0928 g H₂O. — 0.1616 g Subst.: 9.8 ccm N (21°, 752 mm).

C₁₁H₉O₃N. Ber. C 64.99, H 4.47, N 6.91.

Gef. » 64.95, » 4.71, » 6.84.

α -Oxy-cinchoninsäure-äthylester ist bisher nur durch Umagerung von α -Äthoxy-cinchoninsäure (aus α -Chlor-cinchoninsäure und Natriumäthylat) dargestellt worden¹⁾:



Bequemer gewinnt man ihn aber auf dieselbe Weise wie den Methylester durch mehrstündiges Kochen der Säure mit äthylalkoholischer Schwefelsäure. Er krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weißen Nadelchen, die von 175° an sintern und um 203° sich zersetzen.

¹⁾ cf. Königs, B. 16, 2152 [1883]; Camps, l. c.

0.1992 g Sbst.: 0.4833 g CO₂, 0.0975 g H₂O.

C₁₂H₁₁O₃N. Ber. C 66.33, H 5.11.

Gef. » 66.17, » 5.48.

p-Brom-isatin und Malonsäure: α -Oxy-*p*-brom-cinchoninsäure, C₁₀H₆O₃NBr (V).

Wir erhielten diese Säure in fast theoretischer Ausbeute, als wir 4.5 g *p*-Brom-isatin (gewonnen durch Vermischen einer siedend-heißen Lösung von 15 g Isatin in 450 ccm Eisessig mit 16 g Brom in 50 ccm Eisessig, Erkaltenlassen und Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Alkohol; rote Nadeln vom Schmp. 247—248°) mit einem Überschuß von Malonsäure (4 g) in 8 ccm Eisessig zwei Tage lang bei Wasserbad-Temperatur miteinander reagieren ließen. Nach dem Absaugen und Auswaschen mit kaltem Eisessig bildete sie eine graue Krystallmasse, unschmelzbar im Schwefelsäurebade und kaum löslich in heißem Wasser und den meisten der gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel. Wir brachten sie deshalb in Form ihres Äthylesters zur Analyse, in den wir sie durch mehrstündiges Erwärmen mit der 15-fachen Menge äthylalkoholischer Schwefelsäure leicht überführen konnten. Er krystallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadelchen und zersetzt sich bei etwa 220°.

0.1934 g Sbst.: 0.3470 g CO₂, 0.0640 g H₂O.

C₁₂H₁₀O₃NBr. Ber. C 48.64, H 3.40.

Gef. » 48.93, » 3.70.

5.7-Dibrom-isatin und Malonsäure: *o,p*-Dibrom- α -oxy-cinchoninsäure, C₁₀H₅O₃NBr₂ (VI).

Ein Gemisch von 4.5 g Dibrom-isatin¹⁾, 4.5 g Malonsäure und 9 ccm Eisessig hatte nach zweitägigem Erwärmen auf dem Wasserbad 3 g der neuen Säure abgeschieden; durch Eindampfen der Mutterlaugen ließen sich noch weitere 1.5 g davon gewinnen. Die Rohsäure wurde für die Analyse durch Umfällen gereinigt und einige Stunden bei 125° getrocknet. Sie bildete danach ein gelblich-weißes Pulver, das beim Erhitzen auf dem Platinblech allmählich verkohlte, ohne sich zu verflüssigen.

0.1794 g Sbst.: 0.2279 g CO₂, 0.0279 g H₂O.

C₁₀H₅O₃NBr₂. Ber. C 34.63, H 1.45.

Gef. » 34.64, » 1.74.

¹⁾ Von früheren Versuchen her (A. 377, 114 [1910]) noch vorhanden.

N-Methyl-isatin und Malonsäure: Säure $C_{11}H_{11}O_4N$
 ([*o*-Methylamino-phenyl]-fumarsäure VIa?).

Das *N*-Methyl-isatin für unsere Versuche gewannen wir wie Friedländer¹⁾ durch Methylieren von Isatin mit Dimethylsulfat in wäßriger Lösung: 15 g wurden, in 80 ccm zehnprozentiger Natronlauge gelöst, mit einem Überschuß (24 g) des Methylierungsmittels zwei Stunden auf der Maschine geschüttelt und der Niederschlag nach dem Absaugen und Auswaschen wiederholt aus 25-prozentigem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute etwa 10 g.

16 g *N*-Methyl-isatin erwärmten wir mit 11 g Malonsäure und 20 ccm Eisessig zwei Tage auf 100°. Da das Reaktionsgemisch danach auch bei längerem Stehen in der Kälte klar blieb, verdünnten wir es mit 100 ccm Wasser, engten stark ein und überließen die von einer geringen amorphen Fällung abfiltrierte Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst. Sie hinterließ bei völligem Eindunsten derbe, schwach bräunliche Krystalle in fast theoretischer Ausbeute, die durch öfteres Umkrystallisieren aus der fünffachen Menge heißen Wassers leicht entfärbt werden konnten und, auf dem Wasserbad getrocknet, nach vorherigem Sintern bei 163—164° schmolzen.

0.1835 g Sbst.²⁾: 0.4048 g CO_2 , 0.0908 g H_2O . — 0.2004 g Sbst.: 11.3 ccm N (24°, 736 mm).

$C_{11}H_9O_3N$. Ber. C 64.99, H 4.47, N 6.91.

$C_{11}H_{11}O_4N$. » » 59.70, » 5.01, » 6.34.

Gef. » 60.06, » 5.45, » 6.28.

5 g Säure wurden durch mehrstündiges Kochen mit 40 ccm methylalkoholischer Schwefelsäure esterifiziert. Zur Isolierung des Esters verdünnten wir mit Wasser, filtrierten von einem geringen schleimig-amorphen Niederschlag ab und ätherten nach Zusatz von Ammonsulfat wiederholt aus. Beim Verdunsten der vereinigten Auszüge blieb er in farblosen, schiefwinkligen Prismen zurück, die, noch einmal aus Äther umkrystallisiert, bei 131—132° schmolzen. Nach den Analysenresultaten war unter den angewandten Bedingungen nur ein Mono-methylester entstanden:

0.1796 g Sbst. (einen Tag lang im evakuierten Exsiccator getrocknet): 0.4044 g CO_2 , 0.0932 g H_2O . — 0.1785 g Sbst.: 9.5 ccm N (18°, 736 mm).

¹⁾ B. 44, 3101 [1911]. Wir wurden auf die betreffende Notiz erst nach Abschluß unserer Arbeit durch die Veröffentlichung von Kohn und Osterseher (M. 34, 787 [1913]) aufmerksam gemacht.

²⁾ Bei 100° getrocknet, da sie sich bei 125° in noch nicht näher untersuchter Weise verändert. Eine Probe, 4 Stunden auf diese Temperatur erhitzt, war zu einer glasigen Masse zusammengesintert, schmolz ganz allmählich von 150° an und löste sich nur noch zum Teil in siedendem Wasser; sie enthielt 61.41 % C und 5.00 % H.

$C_{12}H_{13}O_4N$. Ber. C 61.24, H 5.57, N 5.97.

Gef. » 61.41, » 5.81, » 6.02.

Bei einem Versuch, α -Oxy-cinchoninsäure in soda-alkalischer Lösung durch einen Überschuß von Dimethylsulfat in die Säure $C_{11}H_{11}O_4N$ oder obigen Methylester zu verwandeln, erhielten wir sie unverändert wieder zurück.

III. a) *N*-Methyl-isatin und Acetophenon: Säure $C_{25}H_{21}O_3N$.

5 g *N*-Methyl-isatin lösten wir in 20 ccm 33-prozentiger Kalilauge, fügten dazu 40 ccm Alkohol und 20 g Acetophenon und erwärmten das Ganze zwei Tage lang auf dem Wasserbade. Dann verdünnten wir mit 150 ccm Wasser, engten zur Entfernung des Alkohols auf die Hälfte ein und säuerten nach dem Erkalten die von neutralen Bestandteilen (Acetophenon und dessen Kondensationsprodukten) durch Ausäthern befreite, dunkelrote Lösung mit Essigsäure an. Sie gab einen harzigen, schwarzbraunen Niederschlag, der beim Auskochen mit absolutem Alkohol die neue Säure als leuchtend rotes Krystallpulver zurückließ. Der alkoholische Auszug setzte beim Verdunsten nur ein schwarzes, amorphes Harz ab; alle Versuche, durch Jodwasserstoff daraus das erwartete Jodmethylat der α -Phenyl-cinchoninsäure abzuscheiden, waren erfolglos.

Die Ausbeute an Säure beträgt unter den angewandten Bedingungen etwa 1.5 g. Sie ist praktisch unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, schwer löslich in siedendem Eisessig (1 g braucht etwa 250 ccm davon) und wird daraus als blutrotes Krystallmehl (Schmp. 240—242° unter völliger Zersetzung) erhalten. Die nachfolgenden Analysen stammen von Präparaten mehrerer verschiedener Versuche.

0.1678 g Sbst.: 0.4817 g CO_2 , 0.0810 g H_2O . — 0.1875 g Sbst.: 0.5364 g CO_2 , 0.0895 g H_2O . — 0.1839 g Sbst.: 0.5281 g CO_2 , 0.0876 g H_2O . — 0.1736 g Sbst.: 0.4983 g CO_2 , 0.0852 g H_2O . — 0.1580 g Sbst.: 0.4538 g CO_2 , 0.0793 g H_2O . — 0.2042 g Sbst.: 6.8 ccm N (18°, 737 mm). — 0.2064 g Sbst.: 6.8 ccm N (16°, 737 mm).

$C_{25}H_{21}O_3N$. Ber. C 78.29, H 5.52, N 3.66.

Gef. » 78.29, 78.02, 78.32, » 5.40, 5.34, 5.33, » 3.73.

78.28, 78.33, 5.49, 5.62, 3.71.

b) 5-Brom-*N*-methyl-isatin und Acetophenon: Säure

$C_{25}H_{20}O_3NBr$.

5-Brom-*N*-methyl-isatin war, als wir mit der vorliegenden Untersuchung beschäftigt waren, noch nicht bekannt. Wir stellten es uns teils aus 5-Brom-isatin durch Schütteln mit Dimethylsulfat und

Alkali, teils durch Bromieren von *N*-Methyl-isatin in siedendem Eisessig (auf 16 g Methyl-isatin 250 ccm) dar und erhielten es aus 50-prozentigem Alkohol in feinen, roten, bei 172—173° schmelzenden Nadeln.

0.1711 g Subst. (aus 5-Brom-isatin): 0.2826 g CO₂, 0.0432 g H₂O. —
0.1809 g Subst. (aus *N*-Methyl-isatin): 0.3009 g CO₂, 0.0473 g H₂O.

C₉H₆O₂NBr. Ber. C 44.99, H 2.52.

Gef. » 45.05, 45.35, » 2.92, 2.86.

3.6 g davon wurden mit 10 g Acetophenon in 10 ccm 30-prozentiger Kalilauge + 20 ccm Alkohol gelöst und wie vorhin weiter verfahren. Die Ausbeute an Säure betrug 0.8 g. Sie bildete nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig ein rotes, bei 253—254° schmelzendes Krystallpulver.

0.1651 g Subst.: 0.3925 g CO₂, 0.0625 g H₂O.

C₂₅H₂₀O₃NBr. Ber. C 64.91, H 4.36.

Gef. » 64.83, » 4.25.

Das für unsere Versuche erforderliche Isatin haben uns die Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning auf unsere Bitte in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt. Es sei ihnen hier nochmals herzlichst dafür gedankt.

52. E. Schmitz: Versuche über die Haftfestigkeit der Arsensäure am aromatischen Kern.

[Aus der Chemischen Abteilung des Georg Speyer-Hauses zu Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 7. Januar 1913.)

Schon bald nachdem man begonnen hatte, das Atoxyl oder amino-phenylarsinsaures Natrium, NH₂ C₆H₄.AsO₃HNa + 4H₂O, therapeutisch zu verwenden, wurde von mehreren Seiten¹⁾ darauf hingewiesen, daß es unmöglich ist, wäßrige Lösungen dieses Salzes auf dem üblichen Wege durch einstündiges Erhitzen auf 100° zu sterilisieren, da unter diesen Umständen ein Teil der Substanz zersetzt wird.

Diese Beobachtung, die im hiesigen Institut bestätigt wurde, war deshalb besonders bemerkenswert, weil Ehrlich und Bertheim²⁾ festgestellt hatten, daß die freie Arsanilsäure sich durch hervorragende

¹⁾ Fournneau, C. 1907, II, 1008. — Monferrino, C. 1908, II, 1897. Condussio, C. 1909, II, 1488.

²⁾ B. 40, 3293 ff. [1907].