

läßt sich mit Platin und Wasserstoff zum gesättigten Tetrahydro-bicyclobetulol  $C_{15}H_{28}O$  bezw. zum gesättigten Tetrahydro-bicyclobetulen  $C_{15}H_{28}$  reduzieren.

2. Das Bicyclo-betulol läßt sich über das Chlorid z. T. in das Bicyclo-dehydrobetulen  $C_{15}H_{22}$ , z. T. in einen isomeren festen tricyclischen Alkohol überführen. Dieses acetylierbare Tricyclo-betulol vom Schmp. 147—148° ist der erste bekannte feste Sesquiterpenalkohol der Zusammensetzung  $C_{15}H_{24}O$ .

3. Das Betulylchlorid  $C_{15}H_{23}.Cl$  ist ein Gemenge von Körpern von bi- und tricyclischem Typus, die bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol ein Gemisch von Bi- und Tricyclobetulen  $C_{15}H_{24}$  liefern.

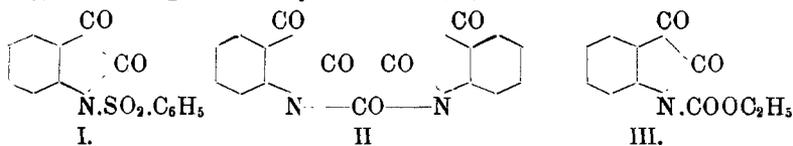
Breslau, Technische Hochschule, Anfang Januar 1918.

#### 41. Gustav Heller: Synthesen in der Isatin-Reihe. Definierte enzymatische Synthese.

[Mitteilung aus dem Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 1. Dezember 1917.)

Isatinnatrium läßt sich bequem zur Herstellung von Derivaten des Isatins verwenden, da die Reaktion bei Gegenwart von Benzol meist bei gewöhnlicher oder wenig erhöhter Temperatur verläuft<sup>1)</sup>. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid entsteht dabei das von Suida<sup>2)</sup> aus Isatin und Essigsäureanhydrid erhaltene *N*-Acetyl-isatin. In analoger Weise bildet sich mit Benzolsulfochlorid Benzolsulfon-isatin (I.), mit Phosgen Carbonyl-bis-isatin (II.). Beide Substanzen öffnen



mit Alkali den Ring, und die entstehenden Säuren sind in freiem Zustande beständig; die Derivate müssen also als *N*-Abkömmlinge aufgefaßt werden.

Sehr bemerkenswert in ihren Eigenschaften ist die bei der Einwirkung von Chlorkohlensäureester auf Isatinnatrium entstehende Verbindung, der *N*-Isatinkohlensäureester (III.), welcher isomer ist

<sup>1)</sup> Vergl. B. 40, 1292, 1295 [1907].    <sup>2)</sup> B. 11, 585 [1878].

mit dem ebenfalls gelben, sehr nahe schmelzenden Isatogensäureester<sup>1)</sup>. (Bei den Methylestern sind die Differenzen größer). Wie Acetyl-isatin bildet das Kohlensäure-Derivat ein Dioxim, welches in alkalischer Lösung leicht in  $\beta$ -Isatoxim übergeht.

Beim einstündigen Erhitzen des Isatin-Kohlensäureesters mit Wasser wurde eine Substanz erhalten, die vier Wasserstoffatome mehr enthält, als die zum Ester gehörige Säure. Dieselbe Verbindung entsteht auch glatt beim 24-stündigen Stehen des Esters mit 50-prozentiger Schwefelsäure oder rauchender Salzsäure bei Zimmertemperatur, sowie durch Einwirkung von Reduktionsmitteln, wie Zinkstaub und Essigsäure. Sie gibt keine Indopheninreaktion, löst sich als Carbonsäure leicht in verdünnter Soda und oxydiert sich bemerkenswerterweise beim Stehen der alkalischen Lösung durch den Luftsauerstoff zu Isatinsäure; unter Luftabschluß kann die Alkalisalzlösung dagegen ohne Veränderung auf dem Wasserbade erhitzt werden.

Man konnte annehmen, daß die Bildung der Säure derart verläuft, daß sich der Ester verseift und der abgespaltene Alkohol in zweiter Linie auf die Carbonsäure einwirkt und dabei oxydiert wird. Eine solche Wirkung ist bekanntlich häufig beobachtet worden, und sie erfolgt besonders leicht unter Mitwirkung des Sonnenlichtes. Diese ist hier nicht erforderlich, denn die Umsetzung mit 50-prozentiger Schwefelsäure geht ebenso gut im Dunkeln vonstatten.

Das Filtrat von der Einwirkung der Schwefelsäure auf den Ester wurde destilliert; die in diesem Falle erwartete Essigsäure hatte sich aber nicht gebildet; dagegen ließ sich Aldehyd mit ammoniakalischer Silberlösung nachweisen. Der in gleicher Weise erhaltene Isatin-kohlensäure-methylester liefert bei der Verseifung Formaldehyd, welcher als *p*-Nitrophenylhydrazon nachgewiesen wurde.

Die Herkunft der beiden weiteren Wasserstoffatome konnte nicht ermittelt werden; auch die Möglichkeit, daß ein Teil des Isatin-kohlensäureesters zur Bildung von Nebenprodukten verwandt wurde, traf nicht zu, da die Säure stets einheitlich und die Ausbeute nahezu quantitativ war.

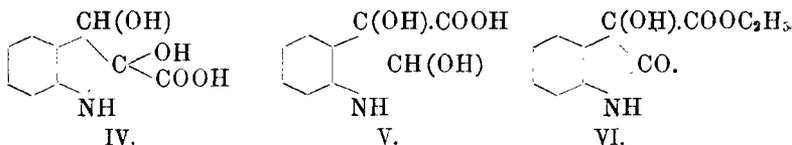
Es zeigte sich nun, daß der Reaktionsverlauf ein anderer ist; als der Isatin-kohlensäureester in alkoholischer Lösung erhitzt wurde, bildete sich ein Ester, welcher gegenüber dem Ausgangskörper schon vier Wasserstoffatome mehr enthielt; die Wasserstoff-Aufnahme ist also ein primärer Vorgang.

Beim Erhitzen von Isatin-kohlensäuremethylester in methylalkoholischer Lösung war die Reaktion die gleiche und hier ließ sich der

<sup>1)</sup> A. Baeyer, B. 14, 1741, [1881]; 15, 55, 780 [1882]; Pfeiffer, A. 411, 151 [1917].

gebildete Formaldehyd in reichlicher Menge als *p*-Nitrophenylhydrazon abscheiden. Bei der Bildung des neuen Esters ist gleichzeitig Umlagerung erfolgt, denn durch vorsichtige Verseifung konnte dieselbe Säure erhalten werden, andererseits aber auch diese durch Esterifikation in den Ester übergeführt werden.

Was nun die Konstitution der erhaltenen Säure anbetrifft, so kommen, da die Carboxylgruppe nicht am Stickstoff haft n kann, nur zwei Möglichkeiten in Betracht, welche durch die Formeln IV und V ausgedrückt sind. Der Versuch, aus dem von Kalb<sup>1)</sup> dargestellten



Dioxindol- $\beta$ -carbonsäureester (VI.) durch Reduktion die in Frage stehende Säure zu erhalten, führte nicht zum Ziele. Wenn auch die  $\alpha$ -Ketongruppe des Isatins im allgemeinen nicht reduzierbar ist, so sollte doch bei der großen Bildungstendenz der neuen Säure in diesem Falle Wasserstoff addiert werden, falls das Symbol V Geltung besäße.

Daß nur die Formel IV eines  $\alpha$ -Oxy- $\alpha$ -carboxy- $\beta$ -oxy-dihydro-indols in Betracht kommt, ergibt sich ferner aus folgender Überlegung: Nach Kalb wird beim Erhitzen seines Esters mit Alkali oder auch beim längeren Stehen Kohlensäure abgespalten und Dioxindol gebildet, während die vorliegende Säure unter den gleichen Bedingungen schon durch den Luftsauerstoff in Isatinsäure übergeführt wird. Bei eintretender Oxydation sollte aber aus dem Symbol V ebenfalls Dioxindol entstehen. Außerdem oxydieren sich alle Oxysäuren der Indolreihe, welche die Carboxylgruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoff enthalten, beziehungsweise ihre Ester in alkalischer Lösung beim Stehen. Der Indoxanthinsäureester<sup>2)</sup> geht dabei in Anthranilsäure über, die Indoxylsäure gibt Indigo und der Isatogensäureester<sup>3)</sup> Azobenzoesäure, mit Soda daneben auch Isatin. Auch die weiter unten beschriebene Umformung der Säure durch Oxydation steht mit der  $\alpha$ -Stellung der Carboxylgruppe in Einklang.

Die Dioxy-dihydro-indol-carbonsäure gibt, wie die Säuren der Zuckergruppe, infolge der beiden benachbart stehenden Hydroxyle mit Phenylhydrazin in wäßriger Lösung beim Erwärmen ein Phenylhydrazid und beim Erhitzen für sich ein lactonartiges Anhydrid, welches leicht wieder Wasser aufnimmt.

<sup>1)</sup> B. 44, 1463 [1911].

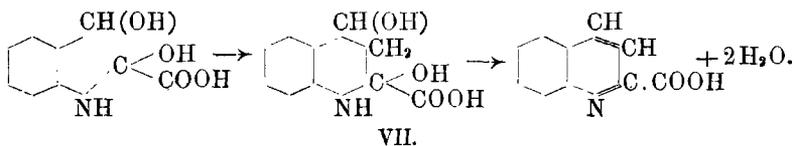
<sup>2)</sup> B. 15, 776 [1882].

<sup>3)</sup> B. 15, 55 [1882].

Es wurde auch geprüft, wie der veresterte Oxalsäurerest sich nach seinem Eintritt in das Isatinmolekül verhält, und es zeigte sich, daß die freie Beweglichkeit der Gruppe nicht mehr in dem Maße vorhanden war, denn eine Verseifung unter Wasserstoff-Aufnahme findet in der Kälte nicht mehr statt; dagegen konnte durch Erhitzen mit Alkohol die analoge Umlagerung und Reduktion erzielt werden.

Eine sehr merkwürdige Reaktion erleidet die Dioxy-dihydro-indolcarbonsäure unter der oxydierenden Einwirkung von saurer Bichromatlösung in der Hitze. Die Analyse der in ziemlich guter Ausbeute entstehenden und leicht rein gewinnbaren Verbindung und ihres Methylsters ergab, daß ein Eintritt von  $\text{CH}_2$  in das Molekül erfolgt, eine Erscheinung, für die unter diesen Bedingungen wohl kein Analogon vorliegt. Man konnte, da nun einmal eine Abnormität vorhanden war, an eine Methylierung denken. Dagegen sprach die Tatsache, daß die alkalische Lösung der Säure von Kaliumpermanganat auch in der Hitze schwer angegriffen wird; dadurch wurde es wahrscheinlich, daß  $\text{CH}_2$  in den Ring eingetreten war. In der Tat gelang es, aus der Verbindung in ziemlich glatt verlaufender Reaktion durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor zwei Moleküle Wasser abzuspalten und Chinaldinsäure zu erhalten.

Für die Entstehung und Formulierung des Oxydationsproduktes ergibt sich somit folgendes Bild und die Formel eines 2-Oxy-2-carboxy-4-oxy-tetrahydro-chinolins:



Durch Erhitzen der Dioxysäure mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat tritt als Zwischenprodukt eine um nur ein Molekül Wasser ärmere Säure auf. Für die Formel dieser Oxy-dihydro-chinaldinsäure sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden; Versuche zur Aufklärung sind noch nicht angestellt worden.

Zu dem Übergang des Dihydro-indolringes in das hydrierte Chinolinderivat findet sich eine verwandte Erscheinung in der früher von mir und P. Wunderlich<sup>1)</sup> zum ersten Male beobachteten Ringerweiterung, aus der Indol- in die Chinolinreihe mittels eines mit Sauerstoff verbundenen Kohlenstoffatoms. Unter der Einwirkung von sal-

<sup>1)</sup> B. 47, 1619 [1914].

petriger Säure geht  $\alpha$ -Cyan-dihydro-indol- $\alpha$ -carbonsäureamid in 2-Oxy-chinolin-3-carbonsäureamid über:



Während hier die zunächst gebildete Carboxylgruppe sich neben den Stickstoff einschleibt, tritt in diesem neuen Falle eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe an anderer Stelle in den Ring ein, ein Zeichen, wie leicht das fünf-gliedrige System zur Ringerweiterung geneigt ist. Die Reaktion erfolgt jedenfalls so, daß Moleküle der Dihydro-indol-carbonsäure gespalten und die Spaltstücke zur Ringerweiterung verwandt werden. Ob hier nun primär noch wasserstoffhaltige Bruchstücke als Bausteine in die nicht angegriffenen Moleküle eintreten, oder ob Kohlendioxyd einwirkt und Reduktion erfährt, ist nicht zu entscheiden, doch dürfte letzterer Fall wahrscheinlicher sein. Jedenfalls ist es wohl denkbar, daß die Tendenz zur Bildung der hydrierten Form, welche zur Entstehung des Dihydro-indolderivates führt, dem Molekül noch innewohnt und seine Umformungen beeinflusst, so daß die Reduktionswirkung sich auch auf die zweite Umwandlung erstreckt.

Beide Reaktionen, die Bildung der Oxy-dihydro-indol-carbonsäure und die Ringerweiterung unter so eigenartigen Verhältnissen, erinnern an den organischen Aufbau unter der Einwirkung von Enzymen.

Man mag die Vorgänge bei der enzymatischen Synthese deuten, wie man will; jedenfalls muß eine Anlagerung der katalytisch oder induzierend wirkenden Substanzen an Kohlensäure, Formaldehyd oder irgendwelche Aufbauprodukte stattfinden (vergl. meine Darlegungen über Reaktionsschwingung<sup>1)</sup>), worauf die Umformung und Wiederlösung des neu entstandenen Moleküls vom Enzym oder der katalytisch wirkenden Substanz erfolgt. Charakteristisch ist für diese Art von Synthese das Eintreten von manchmal komplizierten Reaktionen, die mit den gewöhnlichen Hilfsmitteln des Laboratoriums nur schwer zu erreichen sind.

Unter diesen Voraussetzungen ist es verständlich und kann als Bestätigung der Vorstellung gelten, daß der Fall existieren muß, bei dem ein Substituent in ein Molekül eintritt und dieselben oder ähnliche Verhältnisse herbeiführt, wie eine nur sich anlagernde Substanz von Enzymcharakter. In beiden Fällen äußert sich die Wirkung in der Leichtigkeit, mit der das Molekül Umformungen erleidet, die ihm sonst fremd sind. Man könnte solche Reaktionen als definierte enzymatische Synthesen bezeichnen.

<sup>1)</sup> A 332, 300 [1904].

Im weiteren Sinne gehören diese Fälle unter die eigenartigen Wirkungen der Reaktionsschwingung; ihrem Wesen nach sind sie wohl so zu deuten, daß zwei Moleküle oder Reste sich mit einander vereinigen, deren Schwingungsverhältnisse auf einander nicht abgestimmt sind. Infolgedessen vermögen schon gelinde wirkende Einflüsse einen stabileren Zustand herbeizuführen, der aber das Hinzutreten von Atomen oder vielleicht auch von Gruppen erfordert, die in ungewöhnlichen Reaktionen den umgebenden Molekülen entnommen werden.

Die Indolderivate haben an und für sich wenig Neigung, in Dihydro-indolderivate überzugehen. So lassen sich Indole durch Zinn und Salzsäure oder gar nur elektrolytisch in Dihydro-indole überführen; etwas leichter erfolgt Wasserstoff-Anlagerung bei den sauerstoffhaltigen Verbindungen, wie Isatin, aber dabei bleibt das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom von der Wasserstoff-Zufuhr ausgeschlossen. Hier befähigt also der Eintritt der Carbäthoxygruppe das Isatin, bei der nachfolgenden Einwirkung von Säure eine bei gewöhnlicher Temperatur verlaufende mit Aufnahme von vier Wasserstoffatomen verbundene Umformung zu erleiden.

Wie man sieht, hat auch hier Säure eine aktivierende Wirkung, in ähnlicher Weise, wie bei manchen aus tierischen oder pflanzlichen Organen gewonnenen, an und für sich wenig wirksamen Stoffen, sogenannten Profermenten, die dadurch in stark aktive Enzymlösungen übergehen. Ferner ergibt sich, daß nicht für alle Hydrierungsprozesse eine eigene Reduktionskatalyse anzunehmen ist.

Für die enzymatischen Vorgänge in den organischen Prozessen ist es ferner charakteristisch, daß die Synthesen durch eine Reihe von Zwischenprodukten verlaufen, die sehr reaktionsfähig sind. Auch auf diese Verhältnisse wird durch den vorliegenden Fall einiges Licht geworfen; denn er zeigt, wie vorhin schon erwähnt, daß die Tendenz zur Bildung eines hydrierten Systems auch der entstandenen Dioxidihydro-indol-carbonsäure noch eigentümlich ist und somit den weiteren Aufbau beeinflußt.

Die Eigenschaften, die hier der Carbäthoxygruppe zukommen, dürften im Leben der Pflanze auch der Kohlensäure eigentümlich sein, und es würde so ein Weg gekennzeichnet sein, der zahlreiche Alkaloide liefern kann und der von den häufig vorkommenden Verbindungen der Indol- und Indigoreihe über die Dihydro-indol-carbonsäuren in die Chinolinreihe führt. Zugleich ergibt sich daraus, daß die synthetische Kraft, die man für die Pflanze dem Chlorophyll und Enzymen zuschreibt, unter Umständen auch der Kohlensäure zukommt.

Die Versuche sind mit Hrn. Fritz Baumgarten ausgeführt worden.

---

*N*-Acetyl-isatin.

Die Verbindung bildet sich aus Isatin-natrium in Benzol und Acetylchlorid bei gewöhnlicher Temperatur. Sie wird durch Auskochen mit Benzol und Eindampfen gewonnen und aus Benzol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war 141°.

0.1582 g Sbst.: 10.1 ccm N (15°, 759 mm).

$C_{10}H_7O_3N$ . Ber. N 7.41. Gef. N 7.47.

## Benzolsulfon-isatin (I.)

1 Molekül Isatin-natrium wurde mit der dreifachen Menge Benzol und 1 Molekül Benzolsulfochlorid  $\frac{1}{4}$  Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, wobei die Farbe nach gelbrot umschlägt. Nach dem Erkalten und Filtrieren wird einige Male mit Wasser bei 60—70° ausgezogen, um Isatin zu entfernen. Die in guter Ausbeute restierende Substanz wurde wiederholt aus Aceton umkrystallisiert und so in hellgelben, schiefen Prismen vom Schmp. 186.5—187° erhalten.

0.1761 g Sbst.: 0.3757 g  $CO_2$ , 0.0495 g  $H_2O$ . — 0.1185 g Sbst.: 5.0 ccm N (17°, 758 mm).

$C_{14}H_9O_4NS$ . Ber. C 58.54, H 3.10, N 4.88.  
Gef. » 58.19, » 3.12, » 4.89.

Die Verbindung ist leicht löslich in Eisessig, heißem Benzol und Alkohol und gibt grünblaue Indophenreaktion; durch Kochen mit Wasser erfolgt Spaltung. In verdünntem Alkali löst sich die Substanz mit schwach gelber Farbe, dabei bildet sich Benzolsulfon-isatinsäure, welche beim Ansäuern ausfällt und aus Aceton nach Zugabe von Benzol in farblosen, langen Nadeln krystallisiert, die sich gegen 170° dunkel färben und gegen 200° schmelzen.

## Carbonyl-bis-isatin (II.)

Zu der Suspension von einem Molekül Isatin-natrium in der dreifachen Menge Benzol wurde  $\frac{1}{2}$  Mol. einer 20-prozentigen Phosgenlösung in Toluol zugegeben. Die Reaktion tritt in der Kälte ein und wird durch halbstündiges Erwärmen auf 50—60° vollendet. Die filtrierte Substanz wird vorsichtig mit Wasser ausgezogen und zweimal aus Aceton krystallisiert, wobei lange, gelbe Nadeln erhalten werden, welche sich gegen 180° dunkel färben und sintern und gegen 218° unter Aufblähen schmelzen; leicht löslich in heißem Eisessig, schwer in Benzol und Alkohol. Durch längeres Kochen mit Eisessig oder Wasser wird die Substanz unter Isatinbildung gespalten. Gibt lebhafte, violette, dann blaue Indophenreaktion. Natriumäthylat wirkt nicht ein.

0.1274 g Sbst.: 0.2975 g CO<sub>2</sub>, 0.0318 g H<sub>2</sub>O. — 0.0506 g Sbst.: 4.0 ccm N (19°, 744 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 63.75, H 2.50, N 8.75.

Gef. » 63.69, » 2.77, » 8.85.

Die Verbindung wird von wäßrigem Alkali leicht gelöst unter Bildung von Carbonyl-bis-isatinsäure, welche nach dem Ansäuern allmählich auskrystallisiert, sich gegen 125° dunkel färbt und gegen 250° schmilzt. Die alkalische Lösung wird durch Erhitzen nicht verändert.

### Isatin-kohlensäure-äthylester (III.)

Gleiche Moleküle Isatin-natrium in der 7-fachen Menge Benzol und Chlor-kohlensäure-äthylester wurden eine Stunde auf 40—45° erwärmt und dann warm abgesogen. Das Filtrat wurde mit Ligroin versetzt, worauf sich die Substanz in gelben, schiefen Prismen abschied, die durch Lösen in kaltem Aceton und Zugabe von Ligroin umkrystallisiert wurden. Der Schmelzpunkt ist 117°; die Ausbeute betrug 4.5 g aus 6.8 g Isatinnatrium. Die Verbindung ist leicht löslich, auch in heißem Ligroin; sie gibt dunkelgrüne, dann blaue Indopheninreaktion. Verdünntes Alkali löst leicht mit gelber Farbe, die alsbald verblaßt; beim Ansäuern entweicht Kohlendioxyd, und es krystallisiert Isatin aus.

0.1719 g Sbst.: 0.3807 g CO<sub>2</sub>, 0.0670 g H<sub>2</sub>O. — 0.1694 g Sbst.: 10.4 ccm N (19.5°, 747 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 60.27, H 4.11, N 6.39.

Gef. » 60.40, » 4.33, » 6.88.

### Isatin-kohlensäure-äthylester-dioxim.

2.2 g Ester werden in 20 g Alkohol eingetragen und eine konzentrierte, mit Soda neutralisierte Lösung von 2½ Mol. salzsaurem Hydroxylamin zugegeben. Der Ester löst sich sofort; nach 24 Stunden wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, worauf das Dioxim sich ausscheidet. Die Ausbeute betrug 70 % des angewandten Esters. Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, schwer in Äther, Benzol, Ligroin, wird aus Aceton unter Zugabe von Ligroin umkrystallisiert und bildet fast farblose Nadeln vom Schmp. 145° unter Gasentwicklung. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid eine blutrote Färbung.

0.1330 g Sbst.: 0.2572 g CO<sub>2</sub>, 0.0553 g H<sub>2</sub>O. — 0.1248 g Sbst.: 19.7 ccm N (25°, 751 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 53.01, H 4.42, N 16.87.

Gef. » 52.74, » 4.62, » 17.31.

Das Dioxim wird von verdünnter Soda langsam aufgenommen. Die alkalische Lösung geht beim 24-stündigen Stehen in β-Isatoxim

über, welches mit Essigsäure sich ausscheidet und durch Vergleich und Analyse identifiziert wurde.

0.1378 g Sbst.: 0.2997 g CO<sub>2</sub>, 0.0508 g H<sub>2</sub>O. — 0.0887 g Sbst.: 13.3 ccm N (21°, 756 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 59.26, H 3.70, N 17.28.  
Gef. » 59.32, » 4.10, » 16.97.

#### *α*-Oxy-*α*-carbäthoxy-*β*-oxy-dihydro-indol.

Wird der Isatin-kohlensäure-äthylester mit der 5-fachen Menge absoluten Alkohols eine Stunde rückfließend erhitzt und nach dem Erkalten mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, so erfolgt alsbald Krystallisation. Man löst in wenig Äther, gibt Ligroin zu und verjagt den Äther größtenteils auf dem Wasserbade, worauf sich beim Stehen die neue, um vier Wasserstoffatome reichere Verbindung in blättrigen, farblosen Krystallen vom Schmp. 67° abscheidet. Sie ist leicht löslich und gibt keine Indopheninreaktion, nach längerem Stehen nur sehr schwache Blaufärbung; von verdünntem Alkali wird sie ziemlich rasch aufgenommen.

0.1533 g Sbst.: 0.3296 g CO<sub>2</sub>, 0.0783 g H<sub>2</sub>O. — 0.1452 g Sbst.: 0.3126 g CO<sub>2</sub>, 0.0740 g H<sub>2</sub>O. — 0.1092 g Sbst.: 5.8 ccm N (15°, 755 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 59.19, H 5.83, N 6.28.  
Gef. » 58.64, 58.72, » 5.67, 5.66, » 6.18.

#### Isatin-kohlensaures Methyl.

Die Darstellung erfolgt in ganz analoger Weise und auch die Isolierung. Die in guter Ausbeute erhaltene Substanz krystallisiert in blättrigen, goldgelben Krystallen, welche bei 170° unter Dunkel-färbung und Gasentwicklung schmelzen und im allgemeinen leicht löslich sind, schwer in Äther und Ligroin.

0.1159 g Sbst.: 0.2492 g CO<sub>2</sub>, 0.0361 g H<sub>2</sub>O. — 0.1051 g Sbst.: 6.3 ccm N (15°, 743 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 58.54, H 3.42, N 6.83.  
Gef. » 58.64, » 3.46, » 6.83.

Das ebenfalls in gleicher Weise durch Umlagerung und Wasserstoff-Aufnahme erhaltene *α*-Oxy-*α*-carbomethoxy-*β*-oxy-dihydro-indol krystallisiert aus Äther und Ligroin in vierseitigen Prismen vom Schmp. 85°.

0.1388 g Sbst.: 0.2888 g CO<sub>2</sub>, 0.0641 g H<sub>2</sub>O. — 0.1683 g Sbst.: 0.3530 g CO<sub>2</sub>, 0.0774 g H<sub>2</sub>O. — 0.1037g Sbst.: 6.0 ccm N (14°, 751 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 57.42, H 5.26, N 6.70.  
Gef. » 56.75, 57.20, » 5.13, 5.11, » 6.69.

$\alpha$ -Oxy- $\alpha$ -carboxy- $\beta$ -oxy-dihydro-indol (IV.).

1 g Isatin-kohlensäure-äthylester wurde mit der 6-fachen Menge Wasser auf dem Dampfbade erhitzt; er schmilzt und verwandelt sich im Laufe einer halben Stunde in farblose Krystalle. Nach dem Erkalten wird filtriert und zweimal aus heißem Wasser umkrystallisiert. 0.8 g. Die Substanz ist in Chloroform und Alkohol leicht löslich, mäßig in Benzol, schwer in Ligroin und schmilzt gegen  $144^{\circ}$ . Die Lösungen sind gelb gefärbt.

0.1759 g Sbst.: 0.3594 g  $\text{CO}_2$ , 0.0787 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1522 g Sbst.: 0.3089 g  $\text{CO}_2$ , 0.0619 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1242 g Sbst.: 7.3 ccm N ( $14^{\circ}$ , 756 mm). — 0.0816 g Sbst.: 4.8 ccm N ( $16^{\circ}$ , 759 mm).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 55.40, H 4.63, N 7.18.  
Gef. » 55.72, 55.35, » 4.97, 4.55, » 6.87, 6.84.

Die in Soda gelöste Substanz oxydiert sich bei längerem Stehen, und beim Ansäuern scheidet sich Isatin aus. Sie gibt keine Indopheninreaktion, nach längerer Zeit nur schwach blaßblaue Färbung; eine Indoxylschmelze läßt sich nicht herstellen.

Dieselbe Säure entsteht, wenn man den Isatin-kohlensäureester mit der 10-fachen Menge 50-proz. Schwefelsäure am Licht oder im Dunkeln stehen läßt und nachher vorsichtig mit Wasser versetzt oder durch rauchende Salzsäure. Unter den gleichen Bedingungen zeigt auch der Isatin-kohlensäure-methylester die Bildung der Säure; ferner kann man diese erhalten durch Behandeln der beiden Ester mit der 10-fachen Menge 50-proz. Essigsäure und Zinkstaub bei Zimmertemperatur. Nach dem Eindunsten und Zugabe von Salzsäure scheidet sich die Säure ab.

Ihre Zusammengehörigkeit mit dem durch Umlagerung von Isatin-kohlensäureester erhaltenen Dioxy-dihydro-indol-carbonsäureester ergibt sich daraus, daß dieser durch zweistündiges Stehen mit Alkali in einer Wasserstoff-Atmosphäre in die Säure übergeht und letztere beim Erhitzen mit der 10-fachen Menge absoluten Alkohols und wenig alkoholischer Salzsäure den Ester liefert, der unter den obigen Bedingungen aus Äther und Ligroin krystallisierte.

Der Vorgang bei der Aufnahme der vier Wasserstoffatome konnte nicht so weit geklärt werden, daß eine restlose Bilanz sich ergab. Eine Oxydation von Alkohol zu Essigsäure findet bei der Einwirkung der 50-proz. Schwefelsäure nicht statt. Das Destillat war nicht sauer und reduzierte ammoniakalische Silberlösung. Das beste Resultat ergab das Erhitzen des Isatin-kohlensäure-methylesters mit Methylalkohol. Das Destillat lieferte starken Silberspiegel und mit *p*-Nitrophenylhydrazin in essigsaurer Lösung reichliche Bildung von Formaldehyd-*p*-nitrophenylhydrazon. Proben auf Persäuren waren durch die Farbe

der Flüssigkeit behindert und gaben kein zuverlässiges Resultat. Weitere Nebenprodukte entstehen nicht; die Ausbeute an Säure war stets nahezu quantitativ.

Die Acylierung der Säure unter den verschiedensten Bedingungen verlief negativ.

#### Phenylhydrazid.

Die Lösung der Säure in der 80-fachen Menge heißen Wassers scheidet auf Zugabe von essigsaurem Phenylhydrazin alsbald eine farblose Substanz ab, deren Bildung durch  $\frac{1}{2}$ -stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade beendet wird. Die Verbindung ist in Essigester, heißem Alkohol und Benzol leicht löslich, schwer in Äther und Ligroin und krystallisiert aus Alkohol in blaßgelben, schmalen Prismen, welche bei  $152^{\circ}$  unter Gasentwicklung schmelzen. Durch Umkrystallisieren aus Benzol sinkt der Schmelzpunkt. Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure spaltet nicht. Die gelbe Lösung in konzentrierter Schwefelsäure färbt sich mit Eisenchlorid grün. Durch Soda erfolgt eine nicht näher verfolgte Umwandlung.

0.1682 g Sbst.: 0.3898 g  $\text{CO}_2$ , 0.0868 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0976 g Sbst.: 13.0 ccm N ( $21^{\circ}$ , 758 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ . Ber. C 63.16, H 5.26, N 14.74.  
Gef. » 63.20, » 5.73, » 15.11.

#### Anhydrierung der Säure.

Durch halbstündiges Erhitzen der Säure im Ölbade auf  $195^{\circ}$  wird Wasser abgespalten. Das erstarrte Produkt wurde wiederholt mit Ligroin ausgekocht. Durch erneutes Umkrystallisieren aus demselben Lösungsmittel erhält man die Substanz in langen, gelben Nadeln vom Schmp.  $108^{\circ}$ . Sie ist in Alkohol, Aceton und Äther leicht löslich, mäßig leicht in Benzol.

0.1399 g Sbst.: 0.3111 g  $\text{CO}_2$ , 0.0542 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1494 g Sbst.: 0.3348 g  $\text{CO}_2$ , 0.0524 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1186 g Sbst.: 8.1 ccm N ( $13^{\circ}$ , 745 mm).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 61.02, H 3.69, N 7.91.  
Gef. » 60.65, 61.12, » 4.31, 3.90, » 7.87.

Die Verbindung gibt sofort dunkelgrüne, dann blaue Indopheninreaktion. Durch heißes Wasser, langsam durch kaltes, mäßig rasch durch verdünnte Soda wird sie in die Ausgangssäure zurückverwandelt.

#### 2-Oxy-2-carboxy-4-oxy-tetrahydro-chinolin (VII).

4 g Dioxy-dihydro-indol-carbonsäure wurden in 220 ccm heißen Wassers gelöst und zu der auf  $60^{\circ}$  abgekühlten Flüssigkeit 2.16 g Kaliumdichromat (1 At. O) in 29 g 10-proz. Schwefelsäure zugefügt; nach einstündigem Stehen wurde noch eine halbe Stunde auf dem

Wasserbade erhitzt; das nach dem Erkalten auskrystallisierte und filtrierte Reaktionsprodukt wurde wiederholt mit heißem Wasser unter Zusatz von verdünnter Schwefelsäure ausgekocht. Durch erneute Krystallisation aus Wasser und aus Ligroin erhält man farblose, lange Nadeln vom Schmp. 127°. Die Ausbeute betrug 1.8 g reine Säure. Die Substanz ist in Alkohol, Aceton, Äther und Benzol leicht löslich. Eine Indopheninreaktion tritt nicht ein. Die wäßrige Lösung gibt mit Eisenchlorid ein gelbes, schwer lösliches Eisensalz.

0.1207 g Sbst.: 0.2547 g CO<sub>2</sub>, 0.0584 g H<sub>2</sub>O. — 0.0973 g Sbst.: 5.3 ccm N (14°, 759 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 57.46, H 5.26, N 6.70.  
Gef. » 57.55, » 5.38, » 6.41.

Beim Trocknen im Vakuum bei 100° beginnt die Verbindung zu sublimieren. Die Zusammensetzung erfuhr keine Änderung.

0.1603 g Sbst.: 0.3391 g CO<sub>2</sub>, 0.0772 g H<sub>2</sub>O. — 0.1147 g Sbst.: 7.0 ccm N (25°, 751 mm).

Gef. C 57.69, H 5.35, N 6.81.

0.1112 g Sbst. verbrauchten 5.0 ccm  $\frac{n}{10}$ -KOH.

Mol.-Gew. Ber. 209. Gef. 222.

0.1247 g Sbst. in 21.1 g Eisessig gaben eine Depression von 0.116°, 0.2545 g von 0.228°.

Mol.-Gew. Gef. 198, 206.

Die alkalische Lösung wird von Kaliumpermanganat in der Hitze nur schwer angegriffen. Durch Behandlung mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung in der Hitze erfolgt keine Veränderung; auch mäßig konzentrierte Salpetersäure greift die Substanz nicht an. Phenylhydrazin in heißer essigsaurer Lösung ist ohne Einwirkung. Beim Erhitzen auf den Schmelzpunkt spaltet sich Kohlensäure ab, und es bleibt ein fester, in Lösungsmitteln unlöslicher Rückstand.

#### Dioxy-tetrahydro-chinaldin-carbonsäure-methylester.

Die Veresterung mit 6 Tln. Methylalkohol, 1½ Tln. methylalkoholischer Salzsäure lieferte nach der Aufarbeitung ein Öl, welches beim Abkühlen krystallisierte und nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Methylalkohol vierseitige Prismen vom Schmp. 62° bildete.

0.1383 g Sbst.: 0.2997 g CO<sub>2</sub>, 0.0705 g H<sub>2</sub>O. — 0.0998 g Sbst.: 5.6 ccm N (18°, 755 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 59.19, H 5.83, N 6.28.  
Gef. » 59.10, » 5.66, » 6.41.

Der auf analoge Weise dargestellte Äthylester ist selbst in kaltem Ligroin leicht löslich.

## Überführung in Chinaldinsäure.

1 g Dioxy-tetrahydro-chinaldinsäure wurde mit 6 g Jodwasserstoff und 1 g Phosphor 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nochmals 4 g Jodwasserstoff zugegeben und eine Stunde erhitzt, dann mit etwas Wasser verdünnt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert nach dem Eindampfen jodwasserstoffsäure Chinaldinsäure in reichlicher Menge aus. Sie wurde in das Bariumsalz übergeführt, dieses aus heißem Wasser umkristallisiert, daraus die Schwefelsäure genau mit Baryt ausgefällt und das Filtrat verdampft. Die auskristallisierte Chinaldinsäure wurde nochmals aus heißem Wasser kristallisiert und noch 0.1 g vom Schmp. 154.5° erhalten. Mit reiner Chinaldinsäure vom Schmp. 156° gab sie keine Depression und zeigte identische Eigenschaften.

## Oxy-dihydro-chinaldinsäure.

Beim Erhitzen der Dioxy-tetrahydro-chinaldinsäure mit 10 Tln. Essigsäureanhydrid und 1 Tl. Natriumacetat scheiden sich farblose Nadeln eines Natriumsalzes ab. Die zugehörige Säure, welche auch in der Mutterlauge noch enthalten ist, ist leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol, Äther, mäßig in Benzol, schwer in Ligroin und scheidet sich aus Wasser in feinen Nadeln vom Schmp. 184° ab.

0.1308 g Sbst.: 0.3009 g CO<sub>2</sub>, 0.0584 g H<sub>2</sub>O. — 0.1360 g Sbst.: 9.1 cem N (20°, 756 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 62.83, H 4.71, N 7.33.  
Gef. » 62.74, » 4.96, » 7.61.

## Isatin-oxalsäure-äthylester.

Die Umsetzung zwischen Isatin-natrium in Benzol und Chloroxalsäureester erfolgt bei halbstündigem Erwärmen auf 45—50°. Die abgeschiedene Substanz wird mit Benzol bei 45—50° ausgezogen und die gesamten Filtrate mit Ligroin versetzt. Die Verbindung ist im allgemeinen leicht löslich; sie wird aus kaltem Aceton unter Zugabe von Ligroin in kleinen, blaßgelben Nadeln vom Schmp. 180—182° erhalten.

0.0797 g Sbst.: 0.1714 g CO<sub>2</sub>, 0.0296 g H<sub>2</sub>O. — 0.1027 g Sbst.: 5.1 cem N (20°, 760 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 58.30, H 3.64, N 5.67.  
Gef. » 58.65, » 4.13, » 5.65.

Die Substanz gibt blaue Indopheninreaktion und wird beim Stehen mit verdünntem Alkali unter Rückbildung von Isatin gespalten. Bei 24-stündigem Stehen mit 50-proz. Schwefelsäure bleibt die Verbindung im wesentlichen unverändert.

## 2-Oxy-2-oxaläthoxy-4-oxy-dihydro-indol.

Durch halbstündiges Erhitzen des Esters mit der 10-fachen Menge Alkohols erfolgt Umlagerung unter Aufnahme von vier Wasserstoffatomen. Nach dem Erkalten und Zusatz von Wasser krystallisiert die neue Substanz farblos aus. Sie ist leicht löslich; aus Äther und Ligroin wurden vierseitige Prismen vom Schmp. 81° erhalten.

0.1248 g Sbst.: 0.2628 g CO<sub>2</sub>, 0.0597 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 57.37, H 5.18.

Gef. » 57.43, » 5.32.

Gibt keine Indopheninreaktion. Beim Stehen in verdünntem Alkali erfolgt Oxydation und Bildung von Isatinsäure.

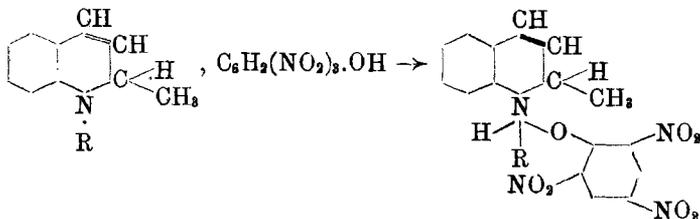
#### 42. Gustav Heller: Umlagerung von monomolekularen N-Alkyl-dihydro-chinaldin-Pikraten.

[Mitteilung aus dem Laborat. für angew. Chem. u. Pharm. d. Univ. Leipzig]

(Eingegangen am 1. Dezember 1917.)

Die früher <sup>1)</sup> beschriebenen Pikrate der Freundschens monomolekularen N-Alkyl-dihydro-chinaldin-Basen liefern zwar bei der Behandlung mit Natronlauge die öligen Basen zurück, erleiden aber bei der Krystallisation, die am besten aus Aceton und Ligroin in der Kälte vorgenommen wird, Umlagerung. Man erhält rote Krystalle, aus denen mit Alkali die Base nicht wiedergewonnen werden kann, vielmehr tritt schon durch Sodalösung eine zweite Umlagerung unter Bildung einer einbasischen Säure ein, die ebenso, wie ihr Natrium-salz, in reinem Zustande erhalten werden konnte.

Es ist wahrscheinlich, daß hier ein analoger Vorgang stattfindet, wie bei der von Zincke <sup>2)</sup> studierten Anlagerung von Dinitro-chlorbenzol an Pyridin, daß sich also primär Substanzen von folgender Zusammensetzung bilden:



<sup>1)</sup> B. 47, 2894, 2900 [1914].

<sup>2)</sup> A. 333, 296 [1904]; 338, 107 [1905].