

gießt in Wasser, nimmt das Öl in Äther auf, wäscht die Äther-Lösung mit verd. Soda, trocknet und vertreibt den Äther wieder. Der Ester hinterbleibt als braunes, rasch erstarrendes Öl. Mehrmals aus verd. Alkohol unter Zusatz von Blutkohle umgelöst, farblose Rhomben oder (bei langsamer Krystallisation) Nadeln vom Schmp. 95°. Leicht löslich in Alkohol und Äther. Zur Weiterverarbeitung wurde das nur einmal umgelöste, noch gelbe Produkt verwendet. Ausbeute an solchem 63.4%.

3.87 mg Sbst.: 9.45 mg CO<sub>2</sub>, 2.37 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 66.44, H 6.57. Gef. C 66.61, H 6.85.

Dicarbonensäure: Man läßt die Lösung des Esters in 10-proz. alkohol. Natronlauge 12 Std. stehen und zerlegt das ausgeschiedene, isolierte Natriumsalz mit wenig verd. Salzsäure. Ausbeute 93.2%. Aus Wasser unter Zusatz von Blutkohle umgelöst, rechteckige Blättchen oder Büschel feiner Nadeln vom Schmp. 194–195°. Leicht löslich in Äther, Alkohol, Eisessig und heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser, Benzol und Chloroform.

0.1280 g Sbst.: 0.2904 g CO<sub>2</sub>, 0.0548 g H<sub>2</sub>O. — 0.2058 g Sbst.: 11.3 ccm N (16°, 716 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 61.80, H 4.72, N 6.01. Gef. C 61.88, H 4.79, N 6.08.

#### Indol-3-propionsäure (V).

Man erhitzt die Indol-carbonsäure-propionsäure im Ölbad auf 225° bis 230° und beläßt dabei nach Ablauf der sofort einsetzenden CO<sub>2</sub>-Entwicklung noch mindestens 1/2 Stde. Durch Auskochen der Schmelze mit Wasser und Einengen der mit Blutkohle entfärbten Auszüge erhält man die Indol-propionsäure in glänzenden Blättchen (gezahnte Rhomben), die nach einmaligem Umlösen aus Wasser den von Ellinger angegebenen Schmp. 134° zeigen.

### 291. Ludwig Kalb, Franz Schweizer, Heinrich Zellner und Erich Berthold: Über substituierte Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren und einige jodierte Benzolderivate.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akademie d. Wissensch. in München.]

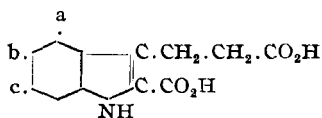
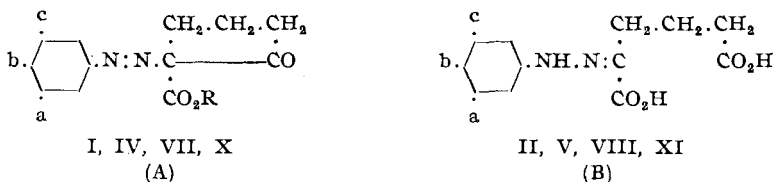
(Eingegangen am 22. Juli 1926.)

Der Zweck vorliegender Untersuchung war die Synthese substituierter Indol-3-propionsäuren unter Benützung des in voranstehender Arbeit gekennzeichneten neuen Weges. Besonders erstrebten wir dabei im Hinblick auf das Problem des Thyroxins die Darstellung jodierter Derivate. Inzwischen ist jedoch die Konstitution dieses Hormons durch Ch. R. Harington<sup>1)</sup> aufgeklärt worden. Wir möchten daher unser synthetisches Material bekanntgeben, trotzdem wir bis jetzt nur die betreffenden Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren erhielten, während deren Decarboxylierung zu den Indol-3-propionsäuren noch nicht gelang.

Die Diazoniumsalze aus *p*-Nitranilin, *p*-Jod-anilin, 3.4.5-Trijod-anilin und 2.6-Dijod-4-amino-anisol wurden mit Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gekuppelt. Von den entstehenden, labilen Azo-estern (A) erhielten wir I, VII und X in krystallisierter Form.

<sup>1)</sup> Biochem. Journ. 20, 300 [1926].

Die Aufspaltung der Azo-ester zu den  $\alpha$ -Keto-adipinsäure-phenylhydrazonen (B) geschah meist mit verd. Natronlauge. Beim Nitroazoester (I) tritt sie besonders leicht ein, z. B. schon beim bloßen Erwärmen in neutraler, wäßrig-alkoholischer Lösung; ferner auch glatt mit alkoholischer Säure. Im letzteren Falle entsteht der Diäthylester von II.



III, VI<sup>2)</sup>, IX, XII  
(C)

	a	b	c	Diazo-Komponente:
I, II, III:		NO <sub>2</sub>		<i>p</i> -Nitranilin
IV, V, VI:		J		<i>p</i> -Jod-anilin
VII, VIII, IX:	J	J	J	3.4.5-Trijod-anilin
X, XI, XII:	J	OCH <sub>3</sub>	J	2.6-Dijod-4-amino-anisol.

Die Kondensation der Phenyl-hydrone zu den Estern der Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren (C) erforderte zum Teil sehr energische Bedingungen. Während beim einfach jodierten (ebenso wie beim unsubstituierten) Phenyl-hydrone Kochen mit 20-proz. alkohol. Schwefelsäure ausreichte, mußten wir beim Trijod- und Dijod-methoxy-Derivat 30-proz., beim Nitro-Derivat 50-proz. Säure zur Anwendung bringen. Trotzdem verlief gerade in der Nitro-Reihe die Reaktion sehr glatt, und wir konnten hier außerdem direkt vom Azokörper (I) aus durch Erhitzen mit alkohol. Schwefelsäure zum Indol-Derivat (III) gelangen. Der schon erwähnte Diäthylester des Nitrophenyl-hydrazons (II) ließ sich hierbei als Zwischenprodukt feststellen. Die Reaktion bleibt nämlich bei dieser Phase stehen, wenn man den Azokörper beispielsweise mit nur 30-proz. Schwefelsäure kocht, die zwar für dessen Aufspaltung, aber nicht für den Indol-Ringschluß stark genug ist.

Die bei der einfachen Indol-carbonsäure-propionsäure — wie in voranstehender Arbeit gezeigt — recht gut verlaufende Decarboxylierung durch Erhitzen über den Schmelzpunkt war bei den substituierten Säuren wegen der hier gleichzeitig eintretenden Totalzersetzung nicht ausführbar.

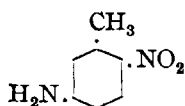
Hr. Prof. B. Romeis hat die von uns dargestellten jodierten Indol-carbonsäure-propionsäuren an Kaulquappen und weißen Mäusen geprüft, aber keine an Thyroxin oder Schilddrüsen-Extrakt erinnernde Wirkung an ihnen feststellen können.

Anschließend möchten wir noch einiges über verschiedene jodierte Benzol-Derivate mitteilen, die wir zum Teil als Ausgangsmaterial für obige Synthesen verwendet haben:

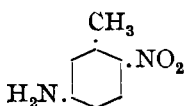
<sup>2)</sup> Dieselbe 5-Jod-indol-2-carbonsäure-3-propionsäure wurde auch durch Jodierung der unsubstituierten Säure mit Chlorjod in Eisessig erhalten.

3.4.5-Trijod-anilin: Die Angaben von C. Willgerodt und F. Arnold<sup>3)</sup> über das aus *p*-Nitranilin über dessen Dijod-Derivat erhältliche 3.4.5-Trijod-1-nitro-benzol sind nicht zutreffend. Richtig beschreiben diesen Körper G. Körner und Contardi<sup>4)</sup>. Den Schmelzpunkt finden wir wie E. Repposi<sup>5)</sup> bei 167°. Willgerodt und Arnold hatten offenbar weder reines Trijod-nitro-benzol, noch dessen Reduktionsprodukt, das 3.4.5-Trijod-anilin, in Händen. Dieses schmilzt bei 174° (statt 78°). Auch Körner und Contardi erwähnen die Base, ohne jedoch nähere Angaben zu machen. Die Reduktion des Trijod-nitro-benzols ist schwierig, da die meisten Reduktionsmittel schwer angreifen, bei eintretender Reduktion aber leicht Jod abspalten. Am besten bewährte sich das auch von Willgerodt und Arnold benützte Zinnchlorür, jedoch angewandt in siedendem Aceton. Die Diazotierung des Trijod-anilins gelingt nur gut in konz. Salpetersäure, wobei ein sehr schwer lösliches, beständiges Diazoniumnitrat auskrystallisiert.

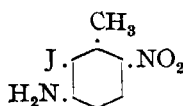
4.5.6-Trijod-2-amino-toluol (XVII) wurde analog aus 2-Nitro-5-amino-toluol (XIII) gewonnen. Bei dessen Jodierung mit Chlorjod in Chloroform erhielten wir neben dem gewünschten 4.6-Dijod-2-nitro-5-amino-toluol (XV) das Monojod-Derivat XIV, das sich als unlösliches Chlorhydrat abschied. Seine Konstitution wurde durch Entamidierung zum bekannten 4-Jod-2-nitro-toluol ermittelt. Ersatz der Aminogruppe im Dijodkörper durch Jod führte zum 4.5.6-Trijod-2-nitro-toluol (XVI) und dessen Reduktion mit Zinnchlorür in Eisessig zur Base XVII.



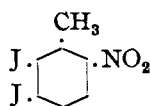
XIII.



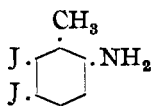
XIV.



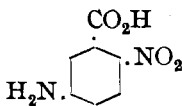
XV.



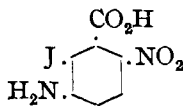
XVI.



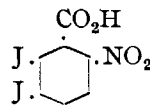
XVII.



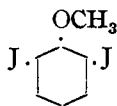
XVIII.



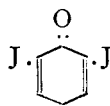
XIX.



XX.



XXI.



XXII.

4.5.6-Trijod-2-nitro-benzoessäure (XX): Die Oxydation des als Ausgangsmaterial dienenden 2-Nitro-5-acetamino-toluols (XIII) zur 2-Nitro-5-acetamino-benzoessäure (XVIII) nach J. Th. Hewitt und

<sup>3)</sup> B. 34, 3344ff. [1901]. <sup>4)</sup> R. A. L. [5] 22, I 823; C. 1913, II 1040.

<sup>5)</sup> Rend. R. Ist. Lomb. d. s. e. l. 45, 242; Z. Kr. 55, 281 [1915]; C. 1916, I 466.

H. V. Mitchell<sup>6)</sup> konnte verbessert werden. Die Jodierung der entacetylierten Aminosäure führte in nur geringer Ausbeute zur 4.6-Dijod-2-nitro-5-amino-benzoesäure (XIX), Ersatz von deren Aminogruppe durch Jod zur Trijod-nitro-säure (XX).

2.6-Dijod-4-amino-anisol (XXI): Die Jodierung des *p*-Nitrophenols in ammoniakalischer Lösung nach R. L. Datta und N. Prosad<sup>7)</sup> ließ sich vereinfachen. Die Methylierung des erhältlichen 2.6-Dijod-4-nitrophenols zu dem schon von P. Brenans<sup>8)</sup> erwähnten Anisol ist sterisch stark behindert, gelang aber trotzdem mit 95% Ausbeute durch Schütteln der heißen Lösung des Phenols in unverdünntem Dimethylsulfat unter allmählicher Zugabe starker Natronlauge. Die Reduktion des Nitro-anisols zum Aminokörper XXI geschah wieder mit Zinnchlorür, hier in alkoholischer Lösung (nascierender Wasserstoff, z. B. Zink und Essigsäure, spaltet Jod ab).

Ein Versuch, auch das nicht methylierte 2.6-Dijod-4-amino-phenol als Diazo-Komponente für die Kupplung mit Cyclopentanon-carbonsäure-ester zu verwenden, scheiterte daran, daß dieses beim Diazotieren direkt in das Chinon-diazid XXII übergang, ohne daß das normale Diazoniumsalz zu fassen war. Das Chinon-diazid selbst gibt keine Kupplungs-Reaktion.

### Beschreibung der Versuche.

#### 4'-Nitro-benzolazo-1-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (I).

Man kuppelt diazotiertes *p*-Nitranilin bei Gegenwart von Natriumacetat mit der äquimolaren Menge Cyclopentanon-carbonsäure-ester (vergl. voranstehende Arbeit, Versuchsteil). Der Ester verwandelt sich in ein zähes, rotes Öl, das bald erstarrt. Aus 60-proz. Methylalkohol vorsichtig umgelöst, rote, 6-seitige Blättchen vom Schmp. 50°. Leicht löslich in Äther, Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig und Chloroform, wenig in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff. Natronlauge löst unter Aufspaltung zum Phenylhydrazon (II). Auch schon Kochen mit wäßrigem Äthylalkohol spaltet auf (Gelbfärbung), vermutlich unter Bildung des Mono-äthylesters von II.

0.2103 g Sbst.: 0.4264 g CO<sub>2</sub>, 0.0947 g H<sub>2</sub>O. — 0.2060 g Sbst.: 26.1 ccm N (21°, 712 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 55.08, H 4.92, N 13.77. Gef. C 55.29, H 5.03, N 13.78.

#### *p*-Nitrophenyl-hydrazon des $\alpha$ -Keto-adipinsäure-diäthylesters (II).

5 g des rohen Azo-esters werden mit 50 ccm 30-proz. alkohol. Schwefelsäure 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Der Ester scheidet sich schon in der Hitze in dichten, braungelben Nadeln aus. Aus Alkohol umgelöst, Schmp. 163°. Ausbeute 90%.

0.2141 g Sbst.: 0.4307 g CO<sub>2</sub>, 0.1165 g H<sub>2</sub>O. — 0.1830 g Sbst.: 20 ccm N (21°, 714 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 54.70, H 5.98, N 11.97. Gef. C 54.86, H 6.08, N 12.04.

#### 5-Nitro-indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (III).

Diäthylester: Man kocht 5 g rohen Azo-ester mit 50 ccm 50-proz. alkohol. Schwefelsäure 1 Stde. am Rückflußkühler. Das Indol-Derivat

<sup>6)</sup> Am. Soc. **19**, 1258 [1907].

<sup>7)</sup> Am. Soc. **39**, 446 [1917]; C. **1918**, I 188.

<sup>8)</sup> C. r. **134**, 359; C. **1902**, I 638.

scheidet sich beim Erkalten in grünstichigen Nadeln ab, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol farblos werden. Schmp. 163°. Ausbeute 76%. 0.2212 g Sbst.: 16.8 ccm N (21°, 723 mm). —  $C_{16}H_{18}O_6N_2$ . Ber. N 8.38. Gef. N 8.39.

Dicarbonssäure: Durch Erwärmen des Esters mit Natronlauge und Ansäuern der filtrierten Lösung mit Salzsäure. Ausbeute 86%. Aus Alkohol umgelöst, gelbliche Nadeln vom Schmp. 268—270° (unt. Zers.). Leicht löslich in verd. Soda, in Alkohol und Eisessig, schwer in Benzol und Wasser, fast unlöslich in Äther.

0.1788 g Sbst.: 0.3403 g  $CO_2$ , 0.0606 g  $H_2O$ . — 0.1629 g Sbst.: 14.6 ccm N (21°, 716 mm).

$C_{12}H_{10}O_6N_2$ . Ber. C 51.80, H 3.59, N 10.07. Gef. C 51.90, H 3.79, N 9.80.

#### *p*-Jodphenyl-hydrason der $\alpha$ -Keto-adipinsäure (V).

Man kuppelt diazotiertes *p*-Jod-anilin in üblicher Weise mit Cyclopentanon-carbonsäure-ester und verseift den öligen Jod-azoester mit Natronlauge. Beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit erhält man das Phenyl-hydrason als braunes, zu einem gelben Krystallkuchen erstarrendes Öl. Ausbeute 65%, bezogen auf den Cyclo-ester. Aus Essigester gelbliche Nadeln. Schmp. 169°. Leicht löslich in Alkohol und Essigester, sehr schwer in Wasser und Benzol.

0.1013 g Sbst.: 0.0631 g AgJ. — 0.0785 g Sbst.: 0.0488 g AgJ.

$C_{12}H_{13}O_4N_2J$ . Ber. J 33.76. Gef. J 33.67, 33.60<sup>9)</sup>.

#### 5-Jod-indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (VI).

a) Aus obigem *p*-Jodphenyl-hydrason: Man kocht dieses 4 Stdn. mit 20-proz. alkohol. Schwefelsäure und verseift den entstandenen Diäthylester des Indol-Derivates mit Natronlauge. Ausbeute 56%. Aus verd. Alkohol umgelöst, fast rechteckige Blättchen, neben Rhomboedern und kugeligen Aggregaten. Schmp. 252° (unt. Zers.). Leicht löslich in Äther, Alkohol und Eisessig, unlöslich in Benzol.

b) Durch Jodierung der Indol-2-carbonsäure-3-propionsäure<sup>10)</sup>: Man läßt 5 g der Säure in 100 ccm Eisessig mit 10.5 g Chlorjod 12 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen, treibt dann Eisessig nebst vorhandenem Jod im Vakuum auf dem Wasserbade ab und verreibt den festen, gelben Rückstand mit wäßriger schwefliger Säure. Ausbeute 65%. Nach mehrmaligem Umlösen aus Eisessig und verd. Alkohol identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

a) 0.1522 g Sbst.: 0.0999 g AgJ. — b) 0.1780 g Sbst.: 0.1172 g AgJ.

$C_{12}H_{10}O_4NJ$ . Ber. J 35.36. Gef. J (a) 35.48, (b) 35.56.

#### 3'.4'.5'-Trijod-benzolazo-1-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VII).

Aus 34 g Trijod-anilin bereitetes, abgepreßtes Diazoniumnitrat (s. unten) wird in der Reibschale einige Zeit mit 12 g Cyclopentanon-carbonsäure-ester und 100 ccm 20-proz. Natriumacetat-Lösung verrieben. Man läßt das Gemisch unter öfterem Durcharbeiten 12 Stdn. stehen, saugt den körnig

<sup>9)</sup> Nach der Methode von Baubigny und Chavanne, C. r. 136, 1198 [1903], 138, 85 [1904]; Emde, Ch. Z. 35, 450 [1911], die sich bei uns in allen Fällen bestens bewährte.

<sup>10)</sup> siehe voranstehende Arbeit.

gewordenen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Roh-Ausbeute quantitativ. Aus Alkohol unter Zusatz von Blutkohle umgelöst, Bündel oder kugelförmige Aggregate fast farbloser, weicher Nadelchen, die im zugeschmolzenen Röhrchen bei 191° (unt. Zers.) schmelzen. Sehr leicht löslich in Äther und Methylalkohol, leicht in Äthylalkohol, schwer in Benzol, sehr schwer in Petroläther, kaum in Wasser. Verd. Natronlauge löst in der Kälte nicht, beim Kochen unter Aufspaltung mit vorübergehend grüner, dann gelber Farbe.

0.1707 g Sbst.: 0.1654 g CO<sub>2</sub>, 0.0328 g H<sub>2</sub>O. — 0.3054 g Sbst.: 11.95 ccm N (19°, 721 mm). — 0.1261 g Sbst.: 0.1390 g AgJ.  
C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>J<sub>3</sub>. Ber. C 26.33, H 2.05, N 4.39, J 59.72. Gef. C 26.43, H 2.16, N 4.34, J 59.58.

### 3.4.5-Trijodphenyl-hydrason der α-Keto-adipinsäure (VIII).

Der aus 34 g Trijod-anilin erhaltene, rohe Azokörper wird mit verd. Natronlauge auf dem Wasserbade erwärmt, die rote Lösung mit Blutkohle behandelt, mit schwefliger Säure aufgehellt und zur Ausfällung des Phenylhydrazons mit Salzsäure versetzt. Hellgelbe, kolloidale Flocken. Ausbeute 95 %, bezogen auf Trijod-anilin. Sehr leicht löslich in Aceton und Methylalkohol, mäßig in Äthylalkohol und Eisessig, schwer in Äther und Benzol. Der Körper krystallisiert schlecht. Zur Weiterverarbeitung wurde er aus Eisessig unter Einengen der Lösung im Vakuum, für die Analyse aus Alkohol umgelöst. Fast farblose, 4-seitige Blättchen, die im zugeschmolzenen Röhrchen bei 197° (unt. Zers.) schmelzen.

0.1470 g Sbst.: 0.1251 g CO<sub>2</sub>, 0.0226 g H<sub>2</sub>O. — 0.3092 g Sbst.: 12.7 ccm N (21°, 719 mm). — 0.1539 g Sbst.: 0.1721 g AgJ. — 0.3393 g Sbst.: 10.52 ccm n/10-KOH.  
C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>J<sub>3</sub>. Ber. C 22.93, H 1.75, N 4.46, J 60.66, CO<sub>2</sub>H 14.33.  
Gef. „ 23.22, „ 1.72, „ 4.55, „ 60.58, „ 14.50.

### 4.5.6-Trijod-indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (IX).

Man erhitzt 3 g Trijodphenyl-hydrason mit 40 ccm 30-proz. alkohol. Schwefelsäure 4 Stdn. zum gelinden Sieden, gießt samt Bodensatz in Wasser und schüttelt das Reaktionsprodukt (Ester) mit Äther aus. Es hinterbleibt nach dem Vertreiben des Äthers als rotes Öl, welches man durch mäßiges Erwärmen mit alkohol. Natronlauge verseift. Man verdünnt mit Wasser, verdampft den Alkohol und fällt die gereinigte Lösung mit Salzsäure. Hellgelbe, kolloidale Flocken. Ausbeute 2 g. Das Produkt enthält noch eine ölige Verunreinigung, von der man es durch Behandeln mit Äther-Petroläther befreit. Aus Alkohol unter Einengen der Lösung im Vakuum umgelöst, gelbliche, ovale bis wetzstein-förmige Blättchen, die bei raschem Erhitzen im zugeschmolzenen Röhrchen bei 248° schmelzen (Zers. und Jod-Dämpfe). Äußerst leicht löslich in Aceton und Essigester, schwer in Alkohol und Eisessig, sehr schwer in Äther, kaum in Benzol und Wasser.

0.1114 g Sbst.: 0.0963 g CO<sub>2</sub>, 0.0152 g H<sub>2</sub>O. — 0.3249 g Sbst.: 6.8 ccm N (18°, 726 mm). — 0.1036 g Sbst.: 0.1193 g AgJ.  
C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>NJ<sub>3</sub>. Ber. C 23.57, H 1.31, N 2.29, J 62.36. Gef. C 23.58, H 1.53, N 2.34, J 62.25.

### 3'.5'-Dijod-4'-methoxy-benzolazo-1-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (X).

10 g 2.6-Dijod-4-amino-anisol-Chlorhydrat (XXI) werden in 100 ccm 20-proz. Salzsäure suspendiert und mit 1.8 g Natriumnitrit in wenig Wasser unter Eiskühlung diazotiert. Zur Diazo-Lösung gibt man 250 ccm 20-proz.

Natriumacetat-Lösung und darauf unter kräftigem Rühren 4 g Cyclopentanon-carbonsäure-ester. Das Kupplungsprodukt bildet kanariengelbe Flocken. Ausbeute 97%. Aus Alkohol hellgelbe Blättchen vom Schmp. 173° (81%).

0.2084 g Sbst.: 0.2547 g CO<sub>2</sub>, 0.0602 g H<sub>2</sub>O. — 0.2163 g Sbst.: 0.1876 g AgJ.  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. Ber. C 33.22, H 2.95, J 46.84. Gef. C 33.29, H 3.23, J 46.88.

### 3.5-Dijod-4-methoxy-phenyl-hydrazon der $\alpha$ -Keto-adipinsäure (XI).

Man erwärmt den Azo-ester mit 5-proz. Natronlauge  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade und fällt die verdünnte und gereinigte Lösung mit Salzsäure. Blaßgelber Niederschlag; aus verd. Alkohol umgelöst, Blättchen vom Schmp. 192° (unt. Zers.). Leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig und verd. Soda, wenig in Wasser und Benzol, unlöslich in Äther. Ausbeute (rein) 88%.

0.1703 g Sbst.: 0.1844 g CO<sub>2</sub>, 0.0423 g H<sub>2</sub>O. — 0.2140 g Sbst.: 10.1 ccm N (20°, 727 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. Ber. C 29.33, H 2.63, N 5.26. Gef. C 29.55, H 2.77, N 5.27.

### 4.6-Dijod-5-methoxy-indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (XII).

Diäthylester: 25 g des obigen Phenyl-hydrazons werden mit 300 ccm 30-proz. alkohol. Schwefelsäure 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich der Ester in weißen Nadeln aus. Ausbeute 86%. Schmelzpunkt nach Umlösen aus Alkohol 163°.

0.1519 g Sbst.: 0.2005 g CO<sub>2</sub>, 0.0479 g H<sub>2</sub>O. — 0.3504 g Sbst.: 8.0 ccm N (20°, 730 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>NJ<sub>2</sub>. Ber. C 35.74, H 3.33, N 2.45. Gef. C 36.00, H 3.53, N 2.45.

Dicarbonensäure: Man erwärmt den Ester mit alkohol. Natronlauge, verdünnt mit Wasser und säuert die filtrierte Lösung mit Salzsäure an. Gelblich-weißer Niederschlag. Aus Alkohol umgelöst, Nadeln vom Schmp. 236—238° (Zersetzung und Jod-Abscheidung). Leicht löslich in Alkohol, Eisessig und verd. Soda, wenig in Äther, Benzol und Wasser. Ausbeute (rein) 78%.

0.1815 g Sbst.: 0.2055 g CO<sub>2</sub>, 0.0364 g H<sub>2</sub>O. — 0.2576 g Sbst.: 6.5 ccm N (20°, 727 mm). — 0.1240 g Sbst.: 0.1134 g AgJ.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>NJ<sub>2</sub>. Ber. C 30.30, H 2.14, N 2.72, J 49.30. Gef. C 30.57, H 2.20, N 2.77, J 49.43.

### 3.4.5-Trijod-anilin.

2.6-Dijod-*p*-nitranilin: Ein direkt reines Produkt erhielten wir nur bei Anwendung eines Überschusses an Chlorjod. Zu 50 g *p*-Nitranilin in 300 ccm Eisessig gibt man 150 g durch Erwärmen verflüssigtes Chlorjod und rührt die Mischung 2—3 Stdn. bei 60°. Aufarbeitung nach Willgerodt und Arnold<sup>11)</sup>. Ausbeute 95%.

3.4.5-Trijod-1-nitro-benzol: Die Diazotierung des 2.6-Dijod-*p*-nitranilins gelingt nur in konz. Schwefelsäure. Man löst 50 g der Base unter Kühlung in 200 ccm Säure, rührt langsam 12 g gepulvertes Natriumnitrit ein und rührt noch 1 Stde. weiter. Dann gießt man auf Eis, filtriert, wenn nötig, gibt unter Rühren eine Lösung von 30 g Kaliumjodid zu und erwärmt, bis sich der flockige Niederschlag absetzt. Ausbeute 90%.

<sup>11)</sup> loc. cit.

Zur Überführung in Trijod-anilin läßt man in eine am Rückflußkühler siedende Lösung von 10 g Trijod-nitro-benzol in 140 ccm Aceton in kleinen Portionen eine heiße Lösung von 15 g Zinnchlorür in 30 ccm konz. Salzsäure zufließen. Nach Beendigung des Eintragens, wobei jeweils Aufschäumen stattfindet, kocht man noch wenige Minuten und läßt dann erkalten. Das Amin scheidet sich in gelblich-weißen Flocken ab. Zur Entfernung anorganischer Beimengungen wäscht man es mit Wasser und verd. Natronlauge und fällt es aus Aceton mit Wasser um. Ausbeute 95%. Der Körper zeigt nur geringes Krystallisations-Vermögen. Durch rasches Einengen der Lösung in Alkohol-Aceton im Vakuum ohne Erwärmen erhält man ihn in Büscheln langer, haarförmiger Nadelchen vom Schmp. 174.5° (unt. Zers.). Sehr leicht löslich in Petroläther, Aceton, Chloroform, leicht in Benzol, ziemlich schwer in Alkohol und Äther. Die Verbindung wurde durch mehrtägige Belichtung (z. T. direkte Juli-Sonne) nicht verändert.

0.1483 g Sbst.: 0.2220 g AgJ. — 0.1707 g Sbst.: 0.2554 g AgJ.

$C_8H_4N_3$ . Ber. J 80.89. Gef. J 80.91, 80.87.

Diazotierung: In 300 g konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1.4) werden unter Kühlung und Turbinieren 34 g Trijod-anilin, das sich zum Teil löst, und darauf in kleinen Portionen innerhalb 2 Stdn. 8 g gepulvertes Natriumnitrit eingetragen. Die Base verschwindet allmählich, und es entsteht ein dunkelgelber Brei von Krystallflittern des sehr schwer löslichen Trijodbenzol-diazoniumnitrates. Man saugt auf säure-festem Filter ab und wäscht mit Wasser, wobei sich die Farbe des Produktes zu eigelb aufhellt. Gelbe, 6-seitige Blättchen. Gegen mäßige Wärme wenig empfindlich, detoniert aber beim Erhitzen über der Flamme. Kann im Exsiccator getrocknet werden, wird aber infolge langsamer Zersetzung nicht gewichtskonstant. Ausbeute fast quantitativ.

Die Diazo-amino-Verbindung des Trijod-anilins wurde erhalten bei dem Versuch, die Base in konz.-salzsaurer Suspension mit festem Natriumnitrit zu diazotieren. Gelbe Flocken. Aus Nitro-benzol umgelöst, Krystalle vom Schmp. 250° (unt. Zers.). Ziemlich schwer löslich in Nitro-benzol und Äther, schwer in Alkohol, Benzol und Eisessig.

0.1494 g Sbst.: 0.2209 g AgJ. —  $C_{12}H_8N_3J_3$ . Ber. J 79.96. Gef. J 79.92.

#### 4-Jod-2-nitro-5-amino-toluol (XIV) und 4,6-Dijod-2-nitro-5-amino-toluol (XV).

Die Jodierung von 2-Nitro-5-amino-toluol (XIII)<sup>12)</sup> in Chloroform mit 2 Mol. Chlorjod verläuft unvollständig, da ein Teil in Form des fast unlöslichen Chlorhydrates der Monojod-Verbindung (XIV) auskrystallisiert. Ausbeute an letzterem 59%. Die zugrundeliegende Base ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol und Eisessig, unlöslich in Äther und Gasolin. Aus Alkohol gelbe, 4-seitige Blättchen von bläulichen Oberflächenglanz. Schmp. 177—178°.

Das Filtrat von obigem Chlorhydrat liefert beim Einengen 29% Dijod-Derivat (XV) als Base. Diese entsteht auch durch Weiterjodieren des als Base in Chloroform gelösten Monojod-Derivates. Das Dijod-Derivat ist leicht löslich in Äther, Benzol, Alkohol, Eisessig und Chloroform, aus dem

<sup>12)</sup> Wir verdanken ein sehr reines technisches Präparat der Freundlichkeit der I. G. Farben-Industrie.



es durch Chlorwasserstoff nicht gefällt wird. Aus Alkohol länglich-vierseitige Blättchen vom Schmp. 145—146°.

0.1462 g Subst.: 0.1626 g CO<sub>2</sub>, 0.0338 g H<sub>2</sub>O. — 0.1548 g Subst.: 0.1299 g AgJ.  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>J. Ber. C 30.23, H 2.52, J 45.66. Gef. C 30.33, H 2.58, J 45.46.

0.1604 g Subst.: 0.1231 g CO<sub>2</sub>, 0.0223 g H<sub>2</sub>O. — 0.2011 g Subst.: 0.2317 g AgJ.  
C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. Ber. C 20.80, H 1.49, J 62.85. Gef. C 20.93, H 1.55, J 62.62.

#### 4.5.6-Trijod-2-nitro-toluol (XVI).

Man diazotiert 4 g 4.6-Dijod-2-nitro-5-amino-toluol (XV) unter Kühlung in 70-proz. Schwefelsäure mit 0.9 g festem Natriumnitrit, gießt auf Eis aus, filtriert, wenn nötig, zerstört überschüssige salpetrige Säure durch Natriumbisulfit und versetzt mit einer Lösung von 2 g Kaliumjodid in wenig Wasser. Den entstehenden Niederschlag nimmt man in Äther auf, wäscht die Lösung mit verdünnter schwefliger Säure und Natronlauge und dampft den Äther ab. Ausbeute an rohem Trijod-nitro-toluol 70%. Mehrmals aus Alkohol unter Zusatz von Blutkohle umkrystallisiert, gelblich-weiße Nadeln vom Schmp. 139.5°. Leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln.

0.1532 g Subst.: 0.0929 g CO<sub>2</sub>, 0.0112 g H<sub>2</sub>O. — 0.2018 g Subst.: 0.2751 g AgJ.  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>NJ<sub>3</sub>. Ber. C 16.32, H 0.78, J 73.95. Gef. C 16.54, H 0.82, J 73.69.

#### 4.5.6-Trijod-2-amino-toluol (XVII).

Zur siedenden Lösung von 25 g Zinnchlorür in 100 ccm konz. Salzsäure läßt man langsam eine heiße Lösung von 5 g Trijod-nitro-toluol in 75 ccm Eisessig einfließen. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Gegenwart von verd. Natronlauge in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers hinterbleibt rohes Trijod-amino-toluol. Ausbeute 85%. Aus Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von Blutkohle mehrmals umgelöst, lange, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 132—133°. Leicht löslich in Äther, Benzol, heißem Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff.

0.1565 g Subst.: 0.1003 g CO<sub>2</sub>, 0.0182 g H<sub>2</sub>O. — 0.2016 g Subst.: 0.2936 g AgJ.  
C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>NJ<sub>3</sub>. Ber. C 17.33, H 1.24, J 78.54. Gef. C 17.48, H 1.30, J 78.72.

Acetyl-Derivat. Aus Alkohol weiße Nadeln. Schmp. 269.5°. Löslich in heißem Alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther, Benzol.

0.1701 g Subst.: 0.1296 g CO<sub>2</sub>, 0.0245 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ONJ<sub>3</sub>. Ber. C 20.50, H 1.52. Gef. C 20.78, H 1.61.

#### 4.6-Dijod-2-nitro-5-amino-benzoesäure (XIX).

Zur Darstellung der als Ausgangsmaterial dienenden 2-Nitro-5-amino-benzoesäure (XVIII) wurden 20 g 2-Nitro-5-acetamino-toluol (XIII) in 500 ccm kochendem Wasser unter Zugabe von 44 g Magnesiumsulfat mit 60 g Kaliumpermanganat oxydiert; im übrigen wurde nach Hewitt und Mitchell<sup>13)</sup> verfahren. Ausbeute 56% (gegen 37% nach der Vorschrift von Hewitt und Mitchell). — Die erhaltene Säure wurde entacetyliert, in verd. Soda gelöst und die Lösung mit überschüssigem Chlorjod 12 Stdn. bei Zimmer-Temperatur behandelt. Das Jodierungsprodukt wurde aus dem Reaktionsgemisch durch Salzsäure unter Zusatz von Natriumbisulfit (zur Zerstörung von Jod und Jodsäure) als krystallinischer Niederschlag gefällt. Mehrmals aus verd. Alkohol umgelöst, goldgelbe, 4-seitige Blättchen vom

<sup>13)</sup> loc. cit.

Schmp. 276<sup>0</sup> (vorher Dunkelfärbung). Leicht löslich in Äther, Eisessig und heißem Alkohol, sehr schwer in Wasser, unlöslich in Benzol.

0.1051 g Sbst.: 0.0753 g CO<sub>2</sub>, 0.0097 g H<sub>2</sub>O. — 0.2022 g Sbst.: 0.2183 g AgJ.  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. Ber. C 19.36, H 0.92, J 58.50. Gef. C 19.72, H 1.05, J 58.36.

#### 4.5.6-Trijod-2-nitro-benzoesäure (XX).

Die vorher beschriebene Verbindung (XIX) wird in konz. Schwefelsäure diazotiert und die auf Eis gegessene, verd. Lösung mit Kaliumjodid-Lösung umgesetzt. Der sich ausscheidende Niederschlag wird aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadeln. Schmp. 235<sup>0</sup>.

0.1662 g Sbst.: 0.2141 g AgJ. — C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NJ<sub>3</sub>. Ber. J 69.89. Gef. J 69.63.

#### 2.6-Dijod-4-amino-anisol (XXI).

2.6-Dijod-4-nitro-phenol: Man löst 20 g *p*-Nitro-phenol in 600 ccm 10-proz. Ammoniak und gibt unter Erwärmen auf dem Wasserbade und kräftigem Rühren 100 g Jod zu. Beim Eintragen scheidet sich jeweils etwas schwarzer Jodstickstoff ab, der aber unter Gas-Entwicklung sofort wieder verschwindet. Die Hauptreaktion beginnt erst bei ca. 70<sup>0</sup>. Das Ammoniumsalz des Dijod-nitro-phenols krystallisiert alsbald in Nadeln aus. Man läßt erkalten und saugt ab. Eine weitere Menge erhält man durch Eindampfen der Mutterlauge. Zerlegen des Salzes mit verd. Salzsäure liefert ein für die Weiterverarbeitung genügend reines Produkt.

2.6-Dijod-4-nitro-anisol: 30 g des feingepulverten Phenols werden in 160 g Dimethylsulfat in der Hitze gelöst. (Man verwende einen geräumigen Kolben mit langem Hals und Rückflußkühler.) Unter starkem Schütteln gibt man allmählich 20-proz. Natronlauge so lange zu, bis die Reaktion der Flüssigkeit, die sich möglichst nicht in 2 Schichten trennen soll, dauernd alkalisch bleibt. Zu Beginn der ziemlich heftigen Umsetzung scheidet sich etwas orangerotes Natrium-phenolat ab. Es ist vor weiterer Alkali-Zugabe durch Schütteln (evtl. unter Erhitzen) in Lösung zu bringen. Im weiteren Verlauf krystallisiert das gebildete Anisol in gelblichen Nadeln oder als schweres, bräunliches, feinkörniges Pulver aus. Ausbeute 94.5%. Schmelzpunkt des aus Alkohol umgelösten Produktes 134—135<sup>0</sup>.

Reduktion: 40 g Dijod-nitro-anisol werden in 500 ccm Alkohol heiß gelöst und mit 60 g Zinnchlorür in 200 ccm Salzsäure ( $d = 1.16$ ) versetzt. Nach 1-stdg. Kochen am Rückflußkühler destilliert man den Alkohol soweit möglich ab. Beim Erkalten scheiden sich lange, weiße Nadeln von Dijod-amino-anisol-Chlorhydrat aus. Aus der salzsauren Mutterlauge erhält man durch Versetzen mit Natronlauge und Ausziehen des entstandenen Niederschlages mit Alkohol 6 g freie Base. Gesamtausbeute 94%. — Das Chlorhydrat schmilzt bei 214<sup>0</sup> (Zersetzung und Jod-Abscheidung), ist leicht löslich in Alkohol und verd. Salzsäure, in Wasser unter Hydrolyse zum freien Amin. Zur Darstellung des letzteren verreibt man das Salz mit warmer verd. Soda-Lösung. Aus verd. Alkohol umgelöst, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp. 100<sup>0</sup>. Leicht löslich in Äther, Alkohol, Benzol und heißem Wasser.

0.2262 g Sbst.: 0.1870 g CO<sub>2</sub>, 0.0316 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ONJ<sub>2</sub>. Ber. C 22.41, H 1.86. Gef. C 22.54, H 1.79.

Sulfat: Weiße Nadeln, Schmp. 186—187<sup>0</sup> (Zersetzung und Jod-Abscheidung, die schon bei 176<sup>0</sup> beginnt). — Acetyl-Derivat: Nadeln, Schmp. 200<sup>0</sup>.

## 2.6-Dijod-1-chinon-4-diazid (XXII).

2.6-Dijod-4-amino-phenol: Die Vorschrift von R. Seifert<sup>14)</sup> wurde wie folgt abgeändert: Man löst 10 g Dijod-nitro-phenol in 50 ccm Alkohol unter Kochen am Rückflußkühler und gibt dazu eine Lösung von 16 g Zinnchlorür in 50 ccm konz. Salzsäure. Nach kurzer, stürmischer Reaktion scheidet sich das Chlorhydrat in weißen Nadeln aus, die man mit wenig Salzsäure und Alkohol wäscht. Schmp. 218—220° (Zersetzung und Jod-Abscheidung, von 200° ab Dunkelfärbung). Ausbeute 90%. Sulfat: Nadeln vom Schmp. 192—193° (Zers.).

Diazotierung: 5 g des Amino-phenols werden in 90 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz von 15 ccm 20-proz. Salzsäure unter Eiskühlung mit 1 g Natriumnitrit diazotiert. Es scheiden sich hellbraune, feine Krystalle aus, die man mit Wasser, Alkohol und Äther, worin sie schwer löslich sind, wäscht. Leicht lösen Aceton und Eisessig. Beim Erhitzen verpufft die Verbindung unter Jod-Abgabe; sie gibt keine Kupplungsreaktion.

o.1416 g Sbst.: 9.9 ccm N (19°, 719 mm). —  $C_6H_2ON_2J_2$ . Ber. N 7.53. Gef. N 7.73.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft möchten wir auch an dieser Stelle unseren aufrichtigsten Dank für die Unterstützung dieser und der voranstehenden Arbeit aussprechen.

**292. Richard Willstätter und Adolf Pfannenstiel:  
Zur Kenntnis des Nitro-harnstoffs.**

(Eingegangen am 21. Juni 1926.)

Nitro-harnstoff entsteht nach J. Thiele und A. Lachman<sup>1)</sup> bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Harnstoff-Nitrat und wird häufig als Zwischenprodukt der Gewinnung von Semicarbazid dargestellt. Bei einer solchen Gelegenheit beobachteten wir vor 23 Jahren, daß die Eigenschaften des Nitro-harnstoffs in den meisten Beziehungen von der veröffentlichten Beschreibung abweichen. Wir stellten damals unsere Beobachtungen Hrn. Johannes Thiele in Straßburg zur Verfügung, der in Aussicht nahm, die Beschreibung richtig zu stellen. Es ist nicht dazu gekommen, und das Bild des wichtigen Stoffes ist seitdem nicht verbessert worden, obwohl er zu verschiedenen physikalisch-chemischen Messungen und oft für präparative Zwecke gedient hat. Wir entnehmen einige nachstehende Angaben unseren alten Aufzeichnungen.

Nitro-harnstoff soll nach der veröffentlichten Beschreibung<sup>2)</sup> ein „erst bei hoher Temperatur (auf Platinblech)“ unter Zersetzung schmelzendes Pulver sein und aus Alkohol und Äther beim Verdunsten nur als amorpher Rückstand hinterbleiben. In Chloroform soll er unlöslich sein. Gegen überschüssige Natronlauge wird er als in der Kälte beständig bezeichnet, während sich die Lösung in konz. Schwefelsäure bei Zimmer-Temperatur unter Bildung von sehr viel Stickoxydul und wenig Salpetersäure zersetzen soll.

Wir fanden, daß sich Nitro-harnstoff aus Alkohol, worin er in der Wärme viel leichter als kalt löslich ist, vortrefflich umkrystallisieren läßt

<sup>14)</sup> J. pr. [2] 28, 437 [1883].

<sup>1)</sup> B. 27, 1520 [1894] und A. 288, 267 [1895]. <sup>2)</sup> A. 288, 282 [1895].