

Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Essigester (kalt etwas löslich), Petroläther, Wasser (kalt).

5.122 mg Sbst.: 12.740 mg CO₂, 4.780 mg H₂O. — 3.111 mg Sbst.: 0.275 ccm N₂ (23°, 748 mm).

C₈H₁₅ON (141.13). Ber. C 68.02, H 10.71, N 9.93.

Gef. „ 67.84, „ 10.44, „ 10.03.

6-Brom-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamid.

0.3 g 3,4-Dimethoxy-phenyl-acetamid wurden unter gelindem Erwärmen in 10 ccm 2-n. Schwefelsäure gelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung tropfenweise mit Bromwasser versetzt, bis dieses nicht mehr entfärbt wurde. Schon nach den ersten Tropfen begannen sich die Krystalle des Bromierungsproduktes auszuschleiden. Nach kurzem Stehenlassen wurden diese abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus Chloroform und Petroläther umgelöst. Ausb. 0.36 g (85.5% d. Th.). Farblose, spießförmige Blättchen vom Schmp. 195¹/₂—196¹/₂⁰. Löslich in: Aceton, Chloroform (kalt etwas schwerer), Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Petroläther, Wasser.

4.049 mg Sbst.: 6.530 mg CO₂, 1.740 mg H₂O. — 2.505 mg Sbst.: 0.101 ccm N₂ (18.5°, 765 mm). — 10.187 mg Sbst.: 6.920 mg AgBr.

C₁₀H₁₂O₃NBr (274.02). Ber. C 43.79, H 4.41, N 5.11, Br 29.16.

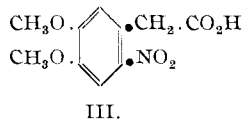
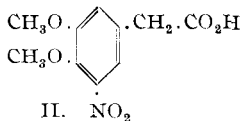
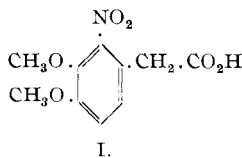
Gef. „ 43.98, „ 4.81, „ 4.75, „ 28.91.

216. Georg Hahn und Hans Joachim Schulz: Ein bequemer Weg in die Reihe Oxy- und Alkyloxy-oxindole.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 22. Mai 1939.)

Für den Übergang der Benzyl-isochinolin-Alkaloide in Vertreter des Apomorphintyps nach der Pschorrschen Phenanthren-Synthese sind die Nitro-alkyloxy-phenylessigsäuren notwendig. Ebenso wie für die Oxyphenylessigsäuren selbst bestanden auch hierfür bislang keine befriedigenden Darstellungsverfahren. Von den drei möglichen Nitro-3,4-dimethoxy-phenylessigsäuren:



die alle bekannt sind, waren insbesondere diejenigen von Interesse, bei denen die Nitrogruppe o-ständig zur Essigsäuregruppierung steht. Demgegenüber hat die 5-Nitrosäure II bisher keinerlei Bedeutung erlangt. Sie wurde von Klemenc¹⁾ aus dem Nitro-eugenol durch Kaliumpermanganat-Oxydation erhalten. Während die Säure I das geeignete Ausgangsmaterial für die Darstellung von Vertretern der Apomorphinreihe ist²⁾, konnte mit der Säure III

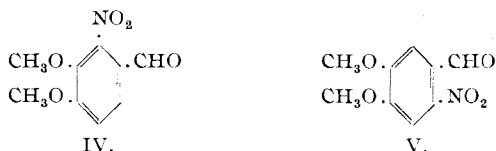
¹⁾ Monatsh. Chem. **33**, 385 [1912].

²⁾ Douglas u. Gulland, Journ. chem. Soc. London **1931**, 2893.

von uns ein neuer und bequemer Weg in die Indolreihe aufgefunden werden, der sich auch auf die 2-Nitrosäure I übertragen läßt.

Die bisher angewandten Synthesen der *o*-Nitro-3.4-dimethoxy-phenylessigsäuren waren Anlehnungen an die in der voranstehenden Mitteilung ausführlicher beschriebenen Verfahren zur Gewinnung der Oxy-phenylessigsäuren. So wurde die 2-Nitro-3.4-dimethoxy-phenylessigsäure von Kay und Pictet³⁾ aus dem entsprechenden 2-Nitro-benzaldehyd gewonnen, der über den nach Cannizzaro erhaltenen Alkohol in das Chlorid und das Nitril verwandelt wurde. Über das Iminoäther-chlorhydrat wurde daraus durch Verseifung die gewünschte Säure dargestellt. Dieser Weg wurde auch von Slotta und Lauersen⁴⁾ beschritten, die ihn in verschiedenen Phasen noch verbessern konnten. Die 6-Nitro-3.4-dimethoxy-phenylessigsäure stellten Merck und Oberlin⁵⁾ durch Kaliumpermanganatoxydation aus dem entsprechenden Nitro-allylphenyl dar. Allerdings behaupten die Autoren irrtümlich, daß sich die Nitrogruppe in der 2-Stellung befinde. Oxford und Raper⁶⁾ gingen bei der Synthese der 6-Nitrosäure vom 6-Nitrohomoveratrol aus, das sie mit Oxalester bei Gegenwart von Kaliumäthylat in die entsprechende Brenztraubensäure verwandelten, die sie durch Wasserstoffsuperoxyd zu der Nitro-phenylessigsäure umsetzten. Während Douglas und Gulland⁷⁾ die aus dem Azlacton gewonnene 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure der Nitrierung unterwarfen, um aus der erhaltenen Nitroverbindung die gewünschte Säure zu bekommen, nitrierte Oliverio⁸⁾ die Homoveratrumsäure direkt in Eisessig mit rauchender Salpetersäure zur 6-Nitrosäure.

Die Unstimmigkeiten in den Angaben über den Schmelzpunkt der 2-Nitro-3.4-dimethoxy-phenylessigsäure (Kay und Pictet; Slotta und Lauersen: 146°, Merck und Oberlin: 200—202°) veranlaßten uns, einen Beweis für die richtige Stellung der Nitrogruppe in den drei Säuren zu suchen. Dieser dürfte auf Grund folgender, schon in der Literatur niedergelegter Tatsachen erbracht sein. Der von Slotta und Lauersen⁴⁾ bei der Synthese der Säure I vom Schmp. 146° als Zwischenstufe dargestellte Nitro-3.4-dimethoxy-benzaldehyd IV vom Schmp. 64° und der von Pschorr und



Sumuleanu⁹⁾ außer IV gewonnene Nitro-3.4-dimethoxy-benzaldehyd vom Schmp. 132—133° (V), mußten Nitro- und Aldehydgruppe in *o*-Stellung zueinander tragen, denn beide ließen sich mit Aceton und Kalilauge nach Baeyer¹⁰⁾ zu indigoiden Farbstoffen umsetzen. Von diesen zwei Nitroverbindungen wurde die vom Schmp. 64° von Pschorr und Sumuleanu zu einer Nitro-3.4-dimethoxy-benzoesäure oxydiert, aus der durch Reduktion eine Aminosäure VI gewonnen werden konnte:

³⁾ Journ. chem. Soc. London **103**, 995 [1913].

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. **139**, 220 [1934].

⁵⁾ C. **1925** II, 1803.

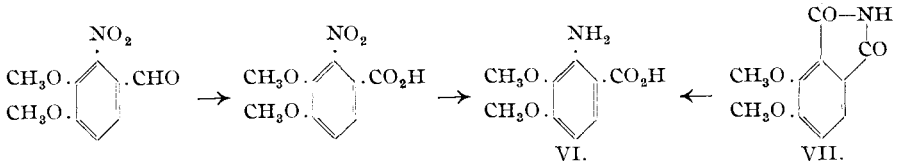
⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **1927**, 417.

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **1931**, 2893.

⁸⁾ Gazz. chim. Ital. **65**, 143 [1935].

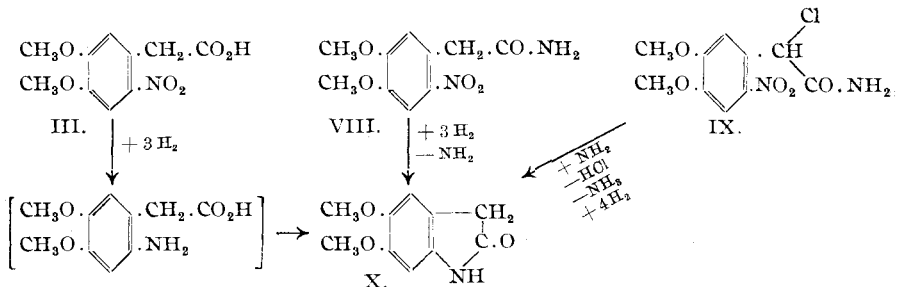
⁹⁾ B. **32**, 3405 [1899].

¹⁰⁾ B. **15**, 2856 [1882].



Diese erwies sich identisch mit einer Säure, die durch Hofmannschen Abbau des Hemipinimids VII von Kühn¹¹⁾ erhalten wurde. Danach läge also, wie auch die meisten Autoren annehmen, der Schmp. der Säure I bei 146^o, der der Säure II bei 113—114^o und der der 6-Nitrosäure III bei 207—208^o.

Nachdem die Oxy- und Alkyloxy-phenylessigsäuren durch das in der voranstehenden Abhandlung beschriebene Verfahren so leicht zugänglich waren, lag es nahe, durch direkte Nitrierung zu den Alkyloxy-phenylessigsäuren zu gelangen. Im Falle der Homoveratrumsäure zeigte sich, daß es nicht nötig war, zum Nitrieren rauchende Salpetersäure und als Lösungsmittel Eisessig anzuwenden, wie es Oliverio⁸⁾ getan hatte. Es genügte, die Homoveratrumsäure in eisgekühlte konz. Salpetersäure einzutragen und nach erfolgter Lösung mit Wasser zu versetzen, um in guter Ausbeute die Nitrosäure vom Schmp. 207—208^o zu erhalten. Um zu untersuchen, ob die Nitrogruppe bei der Nitrierung der Zwischenprodukte der in der voranstehenden Abhandlung beschriebenen Homoveratrumsäure-Synthese denselben Platz aufsuchte, wurde das Homoveratrumsäure-amid sowohl, als auch das α -Chlor-3,4-dimethoxy-phenylacetamid der Nitrierung unterworfen. Beide Körper ließen sich in der gleichen Weise mit praktisch 100-proz. Ausbeute in die Mononitro-Derivate überführen. Der Beweis, daß die Nitrogruppe in dieselbe Stellung gegangen sein mußte, ließ sich bei dem Nitro-homoveratrumsäureamid dadurch erbringen, daß seine Verseifung mit wäbr. Salzsäure zur gleichen Nitro-homoveratrumsäure III führte. Für das Nitroprodukt des α -Chlor-3,4-dimethoxy-phenylacetamids konnte die gleiche Stellung der Nitrogruppe auf folgende Weise bewiesen werden. Es lag nahe, durch Reduktion mit Palladium in Eisessig die 6-Nitro-homoveratrumsäure III in die *o*-Amino-homoveratrumsäure zu verwandeln, die als γ -Aminosäure leicht in ihr Lactam,



das 5,6-Dimethoxy-oxindol X überzuführen sein mußte. Damit wäre ein verhältnismäßig einfacher Weg in die Reihe der oxy- und alkyloxy-substituierten Indole gegeben, für die es bisher einerseits nur das recht umständliche Verfahren von Robinson¹²⁾ gab.

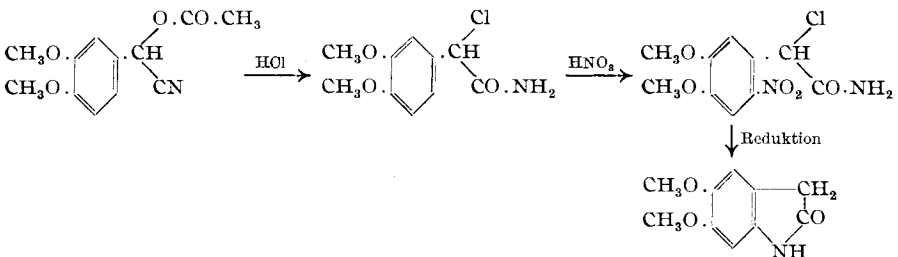
¹¹⁾ B. 28, 809 [1895].

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London 1929, 2934.

Nach Robinson erhielt man das 6.7-Dimethoxy-oxindol folgendermaßen: Der 2-Nitro-veratrumaldehyd wurde in der üblichen Weise zu dem Azlacton umgesetzt, das durch Kochen mit Kalilauge in das 6.7-Dimethoxy-isatin überführt werden konnte. Bei diesem intermolekularen Oxydations- und Reduktionsprozeß wurden jedoch nur schlechte Ausbeuten erzielt, da nebenher erhebliche Mengen an 2-Amino-3.4-dimethoxybenzoesäure gebildet wurden. Das so erhaltene Isatin wurde durch Reduktion mit Natriumamalgam zu dem entsprechenden Oxindol reduziert. Das gleiche Produkt konnte Robinson¹²⁾ noch auf anderem Wege gewinnen, und zwar stellte er aus dem 2-Nitro-veratrumaldehyd über das Cyanhydrin die 2-Nitro-3.4-dimethoxy-mandelsäure her, die er mit allerdings noch schlechterer Ausbeute zu dem gewünschten Oxindol reduzieren konnte. Andererseits ließ sich auch die E. Fischersche Indolsynthese auf die oxy- und alkyloxy-substituierten Phenylhydrazine übertragen, wobei der Ringschluß durch Erhitzen der entsprechenden Arylhydrazone mit Zinkchlorid bewirkt wird. Doch auch dieses Verfahren krankt an vielen Stufen und schlechten Ausbeuten. Außer dem von Robinson (l. c.) beschriebenen 6.7-Dimethoxy-oxindol und -Isatin, sind bisher keine oxy- oder alkyloxy-substituierten Oxindole oder Isatine bekannt.

Es stellte sich nun heraus, daß bei der Hydrierung der 6-Nitro-homoveratrumensäure III mit Palladium und Eisessig, nicht nur unter rascher Wasserstoffaufnahme die Nitro- zur Aminogruppe reduziert wurde, sondern daß sich auch sofort der Ring zum 5.6-Dimethoxy-oxindol X schloß, welches nach Abdampfen des Eisessigs in praktisch 100-proz. Ausbeute erhalten wurde. Als wir das 6-Nitro-homoveratrumensäure-amid VIII der gleichen Reduktion unterwarfen, spaltete das primär entstandene Amino-acetamid in der Eisessiglösung Ammoniak ab und ging ebenfalls in das 5.6-Dimethoxy-oxindol über. Eine weitere Abkürzung des Weges vom 3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitril in die Indolreihe ergab sich schließlich dadurch, das auch das α -Chlor-3.4-dimethoxy-6-nitro-phenylacetamid (IX) — unter gleichen Bedingungen katalytisch hydriert — nicht nur sein Chloratom gegen Wasserstoff austauschte, sondern ebenfalls unter Ammoniakabspaltung in das 5.6-Dimethoxy-oxindol übergang.

Mit diesem dreistufigen und in sehr guten Ausbeuten verlaufenden Weg von den Alkyloxy-acetyl-mandelsäurenitrilen zu den entsprechenden Oxindolen:



ist ein Verfahren gefunden, mit dessen Hilfe eine Anzahl wichtiger Substanzen der Indol- und — über das entsprechende Isatin hinweg — der Chinolin-Reihe bequem zugänglich werden, worüber demnächst berichtet werden wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Überlassung von Mitteln zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyllessigsäure.

a) 5 g 3,4-Dimethoxy-phenyllessigsäure wurden bei 0° allmählich in 25 cm konz. Salpetersäure eingetragen; hierbei löste sich das Produkt langsam unter Gelbfärbung der Salpetersäure auf. Nach $\frac{1}{2}$ —1-stdg. Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur wurde tropfenweise Eiswasser bis zur Trübung hinzugefügt, worauf die Nitroverbindung beim Reiben allmählich in gelblichen Nadeln zu krystallisieren begann. Es wurde noch so lange Wasser zugesetzt, bis keine Trübung mehr eintrat. Nach 1-stdg. Stehenlassen wurde filtriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus siedendem Wasser oder Benzol umkrystallisiert. Ausb. 4.2 g (67.5% d. Th.).

b) 0.5 g 6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamid wurden mit 8 ccm konz. Salzsäure und 8 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei rasche Lösung erfolgte. Beim Erkalten krystallisierte die Nitro-dimethoxy-phenyllessigsäure in schwach gelben Nadeln aus, die, wie oben beschrieben, gereinigt wurden. Ausb. 0.5 g Rohprodukt, 0.44 g reines Produkt (87.5% d. Th.). Schmp. 207—208° (Lit. Oliverio⁸⁾). Löslich in Aceton, Benzol (heiß), Chloroform (kalt etwas schwerer), Essigester, Methanol, Wasser (heiß), wäbr. Alkali (unter Gelbfärbung). Schwer bzw. unlöslich in Äther, Benzol (kalt), Petroläther, Wasser (kalt).

6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamid.

2 g 3,4-Dimethoxy-phenyl-acetamid wurden langsam in 5 ccm eisgekühlte konz. Salpetersäure eingetragen; das Acetamid löste sich schnell unter Erwärmung und Gelbfärbung der Säure. Nach kurzem Stehenlassen begannen sich gelbe Nadeln auszuscheiden, die auf Zusatz von 10 ccm Wasser vollkommen gefällt wurden. Sie wurden nach 1 Stde. abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus heißem Wasser (1 g aus etwa 130 ccm) umkrystallisiert. Ausb. 2.4 g Rohprodukt, 2.1 g reines Produkt (85% d. Th.). Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 224—225°. Löslich in Wasser (heiß). Schwer bzw. unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform, Essigester, Methanol (heiß etwas löslich), Petroläther, Wasser (kalt).

4.124 mg Sbst.: 7.535 mg CO₂, 1.910 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₅N₂ (240.11). Ber. C 49.97, H 5.04. Gef. C 49.84, H 5.18.

α -Chlor-[6-nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

1 g α -Chlor-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid wurde allmählich in 5 ccm eisgekühlte konz. Salpetersäure (*d* 1.4) eingetragen, worin es sich schnell unter Erwärmung und Gelbfärbung der Säure löste. Schon nach kurzer Zeit begannen sich gelbe Krystalle auszuscheiden, die durch langsames Hinzufügen von 5 ccm Wasser vollkommen gefällt wurden. Sie wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus siedendem Aceton (1 g aus etwa 50 ccm) umkrystallisiert. Ausb. 0.8 g (67% d. Th.). Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 86° unt. Zers. nach Bräunung bei tieferer Temperatur.

Bei Ansätzen von 10 g und mehr mußte die Temperatur bei 0° gehalten werden, ferner mußte der Ansatz, nachdem alles gelöst war, mindestens 1 Stde. in Eis stehen, bevor die Substanz mit Wasser ausgefällt wurde.

Löslich in Aceton (heiß), Eisessig (kalt etwas schwerer), Methanol (heiß), Wasser (heiß nicht sehr). Schwer bzw. unlöslich in Aceton (kalt etwas löslich), Äther, Methanol (kalt etwas löslich), Petroläther, Wasser (kalt).

5.371 mg Sbst.: 8.595 mg CO₂, 1.880 mg H₂O. — 2.827 mg Sbst.: 0.256 ccm N₂ (23.5°, 752 mm). — 10.980 mg Sbst.: 5.705 mg AgCl.

C₁₀H₁₁O₅N₂Cl (274.56). Ber. C 43.71, H 4.04, N 10.20, Cl 12.91.

Gef. ,, 43.64, ,, 3.92, ,, 10.32, ,, 12.85.

5.6-Dimethoxy-oxindol.

2 g 6-Nitro-3.4-dimethoxy-phenyl-acetamid wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladium-Katalysator nach Adams in 20 ccm Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte anfangs recht schnell, um gegen Ende langsamer zu werden. Die für eine Reaktion mit 3 Mol. Wasserstoff ber. Gasmenge (560 ccm bei 0°, 760 mm) war nach 3—4 Stdn. aufgenommen. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vak. auf dem Wasserbad vollkommen eingedampft, und der krystalline Rückstand zur Entfernung des nebenher gebildeten Ammoniumacetats mit wenig kaltem Wasser verrührt. Das ungelöst gebliebene Oxindol wurde abfiltriert und aus siedendem Essigester (Tierkohle) umkrystallisiert. Ausb. 1.6 g Rohprodukt, 1.3 g reines Produkt (81% d. Th.). Lanzettförmige Blättchen vom Schmp. 204—205°. Löslich in Aceton, Benzol (heiß), Chloroform, Essigester (heiß), Methanol, Wasser (heiß). Schwer bzw. unlöslich in Äther, Benzol (kalt), Essigester (kalt), Petroläther, Wasser (kalt).

5.060 mg Sbst.: 11.545 mg CO₂, 2.590 mg H₂O. — 3.018 mg Sbst.: 0.190 ccm N₂ (19.5°, 761 mm).

C₁₀H₁₁O₃N (193.09). Ber. C 62.15, H 5.74, N 7.25.

Gef. ,, 62.26, ,, 5.73, ,, 7.36.

Andere Darstellung: 0.25 g α -Chlor-[6-nitro-3.4-dimethoxyphenyl]-acetamid wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladium-Katalysator nach Adams in 20 ccm Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte ebenso schnell wie oben, so daß nach 3—4 Stdn. die für eine Reaktion mit 4 Mol. Wasserstoff ber. Menge (83.5 ccm bei 0° und 760 mm) aufgenommen war. Auch die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Ausb. 0.15 g reines Produkt (85% d. Th.).

5.6-Dimethoxy-isatin-3-oxim.

Die Suspension von 1 g 5.6-Dimethoxy-oxindol in 10 ccm Eisessig wurde mit der Lösung von 0.5 g Natriumnitrit (etwas mehr als 1 Mol.) in 10 ccm Wasser versetzt. Unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad verschwanden die Krystalle des Oxindols unter Braunfärbung der Lösung. Aus dieser schieden sich nach kurzem Stehenlassen tiefbraune Krystalle aus, die nach 3 Stdn. abfiltriert wurden. Sie wurden mit wenig Wasser gewaschen und aus heißem Wasser (0.1 g auf etwa 30 ccm; Tierkohle) umkrystallisiert. Ausb. 0.9 g (75% d. Th.). Sehr lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 213—214°. Löslich in Aceton, Essigester, Methanol, Wasser (heiß), wäßr. Alkali. Schwer bzw. unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform (heiß etwas löslich), Wasser (kalt), wäßr. Mineralsäuren.

4.442 mg Sbst.: 8.810 mg CO₂, 1.840 mg H₂O. — 1.769 mg Sbst.: 0.198 ccm N₂ (21°, 747 mm).

C₁₀H₁₀O₄N₂ (222.09). Ber. C 54.03, H 4.54, N 12.61.

Gef. ,, 54.09, ,, 4.63, ,, 12.77.