

Die spez. Drehung des C-Isodihydrotoxiferins I¹⁹⁾ wurde in München zu -566° angegeben. Aus den Daten (α : -6.80° , 10.66 mg Sbst. in 2 ccm Wasser, 2-dm-Rohr) errechnet sich aber ein Wert von -638° , der mit dem von uns gefundenen Drehwert größenordnungsmäßig übereinstimmt.

Toxicität: 5 γ /25 g Frosch.

Farbreaktionen: Zimtaldehyd-Salzsäure blau-blaugrün (verblaßt gelbbraun), Cer(IV)-sulfat-2n H₂SO₄ leuchtend rotviolett, konz. Schwefelsäure hellgrün, Eisen(III)-chlorid-konz. Schwefelsäure blau.

Verbindung C₉H₈ON₂: Die schnellstwandernde Fraktion der Cellulosepulver-Chromatographie des abnormal verpackten Curare wurde i. Vak. eingedampft und in Aceton durch 100 g Aluminiumoxyd (Brockmann) filtriert. Hierbei blieben alle fluorescierenden Begleitstoffe auf dem Adsorbens, und ein fast farbloses Filtrat trat aus. Nach Verdampfen des Acetons kristallisierte der Rückstand spontan. Aus Methanol prismatische Stäbchen (Abbild. 6) vom Schmp. 142°. Schwer löslich in Wasser, 2n NaOH, 2n HCl und kaltem Methanol, leicht in Aceton, Essigester und Äther.

C₉H₈ON₂ (160.1) Ber. C 67.53 H 4.98 N 17.49

Gef. C 67.65 H 5.12 N 17.06 Mol.-Gew. 144 (ebullioskop. i. Aceton)

Farbreaktionen: Zimtaldehyd-HCl orange (verblaßt gelbbraun), konz. Schwefelsäure mit einer Spur Salpetersäure intensiv rotviolett, Cer(IV)-sulfat-Reaktion auch in konz. Schwefelsäure negativ. Die Fichtenspanreaktion auf holzschliffhaltigem, ungeleimtem Zeitungspapier²⁰⁾ tritt besonders intensiv zinnberrot hervor, wenn man das mit einem Tropfen der verd. Lösung befeuchtete und getrocknete Papierblatt in eine HCl-Atmosphäre einbringt.

122. Hans Behringer und Hermann Weissauer: Über eine neue Synthese des β -Oxindolyl-(3)-alanins (α -Oxy-tryptophans); ein Beitrag zum Anwendungsbereich der Sörensenschen Aminosäure-Synthese*)

[Aus dem Chemischen Universitäts-Laboratorium München]

(Eingegangen am 15. März 1952)

Es wird bewiesen, daß bei der Kondensation von Malonester mit Thiokresylmethyl-oxindol (II; R' = H, X = S·C₆H₄·CH₃) diese in 2-Stellung des Oxindolrings erfolgt, was auch für die Umsetzung einiger anderer aktiver Methylverbindungen mit Abkömmlingen des Oxymethylen-oxindols wahrscheinlich ist. Chlormethylen-oxindol (II; R' = H, X = Cl) läßt sich dagegen mit Natrium-formamino-malonester in den α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[isatylyden-(3)]-propionsäureester (IV; R' = H, R'' = NH·CHO) überführen, der durch Reduktion und Totalhydrolyse β -Oxindolyl-(3)-alanin (I) liefert.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, aus dem erwähnten Zwischenprodukt IV das Dioxindolyl-alanin (XII) zu synthetisieren, das als Vorstufe des N'-Formyl-kynurenins beim biologischen Abbau des Tryptophans in Betracht kommt.

Für das β -Oxindolyl-(3)-alanin (I), welches man bis in die jüngste Zeit als vermeintliche Vorstufe bei der Bildung des Kynurenins im Verlauf des normalen biologischen Tryptophan-Abbaus angesehen hat¹⁾, sind vor kurzem zwei

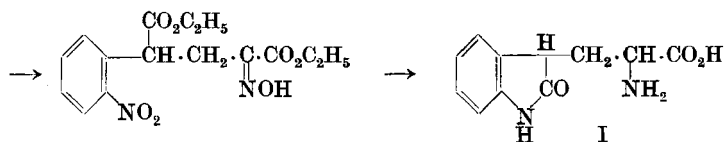
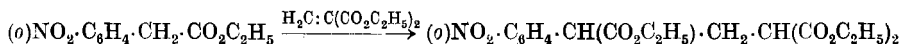
*) Diese Untersuchung ist Herrn Geheimrat Professor Dr. Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Vergl. T. Sakan u. O. Hayaishi, Journ. biol. Chem. 186, 177 [1950]; W. E. Knox u. A. H. Mehler, Journ. biol. Chem. 187, 419, 431 [1950]; C. E. Dalgliesh, W. E. Knox u. A. Neuberger, Nature 168, 20 [1951]; M. Mason u. C. P. Berg, Journ. biol. Chem. 188, 783 [1951]; H. Hellmann, Angew. Chem. 64, 112 [1952].

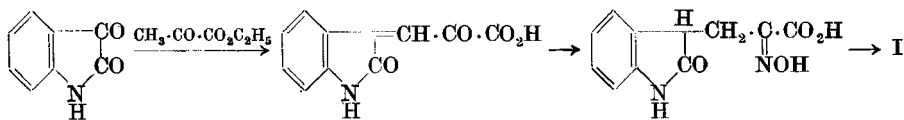
Synthesen bekanntgeworden, während es B. Witkop²⁾ zuvor gelungen war, die Aminosäure in optisch aktiver Form durch vorsichtige Oxydation von *l*-Tryptophan mit Peressigsäure zu erhalten.

Früheren Bemühungen von H. Fischer und K. Smeykal³⁾, sowie von P. L. Julian, J. Pikel und F. Wantz⁴⁾ und zahlreichen Versuchen, die L. Horner⁵⁾ im hiesigen Institut im Anschluß an die Auffindung des Oxindolylalanins als Hydrolyseprodukt des giftigen Oligopeptids Phalloidin aus dem grünen Knollenblätterpilz⁶⁾ unternommen hatte, die Aminosäure, ausgehend vom Oxindol oder Oxindolaldehyd, zu gewinnen, war ein Erfolg versagt geblieben⁷⁾. Bei den erfolgreichen Synthesen wurde diese Basis verlassen.

Nach M. Kotake, T. Sakan und T. Miwa⁸⁾ wird das Kohlenstoffgerüst des β -Oxindolyl-(3)-alanins mit Hilfe einer Michael-Addition von 2-Nitro-phenyl-essigester an Methylmalonsäurediäthylester aufgebaut. Umsetzung des hierbei gebildeten substituierten Malonsäureesters mit Äthylnitrit und Natriumäthylat führt zum 1-[*o*-Nitrophenyl]-3-oximino-glutarsäureester. Mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure in essigsaurer Lösung werden die Oximino- und Nitro-Gruppe gleichzeitig reduziert und der heterocyclische Ring geschlossen.



J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, C. E. Dalglish und A. Neuberger⁹⁾ gehen vom Isatin aus, in dem der heterocyclische Ring schon vorliegt. Die Seitenkette wird durch Kondensation mit Brenztraubensäureäthylester angefügt. Die sogleich entstehende freie β -Isatylden-brenztraubensäure läßt sich mit Natriumdithionit als Reduktionsmittel und anschließendes Behandeln mit Hydroxylamin in die α -Oximino- β -oxindolyl-(3)-propionsäure überführen, die bei der Reduktion mit Natriumamalgam in schwach saurem Medium unmittelbar I liefert.



Im Zusammenhang mit anderweitigen Studien über Oxymethylen-Verbindungen und deren funktionelle Derivate, die man als „vinyloge“ Carbonsäuren bzw. deren Abkömmlinge $\text{CO}[\text{CR}:\text{CH}]\text{X}$ ($\text{X} = \text{OH}, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{NR}_2, \text{SR}, \text{Cl}$) betrachten kann, haben wir auch solche des Oxymethylen-oxindols (II) hergestellt und anknüpfend an die erwähnten Arbeiten Horners erneut den Versuch unternommen, vom Oxindolaldehyd ausgehend, mit Hilfe von Na-

²⁾ A. 558, 98 [1947]. ³⁾ B. 56, 2368 [1923].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 57, 2026 [1935].

⁵⁾ A. 548, 117 [1941].

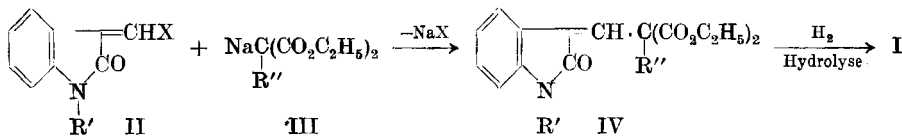
⁶⁾ H. Wieland u. B. Witkop, A. 543, 171 [1940].

⁷⁾ Vergl. auch ⁸⁾ und ²²⁾.

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 72, 5085 [1950].

⁹⁾ Biochem. Journ. 48, 591, 598 [1951].

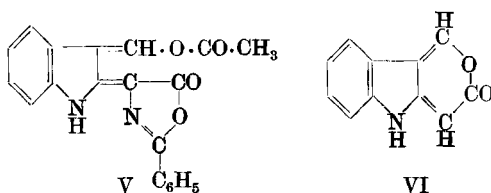
triummalonester bzw. Nitro- oder Natrium-acylamino-malonestern die Seitenkette des Oxindolylalanins über IV, entsprechend folgendem Schema, aufbauen:



($\text{R}' = \text{H}, \text{COCH}_3$; $\text{R}'' = \text{H}, \text{NH} \cdot \text{CHO}, \text{NH} \cdot \text{COCH}_3, \text{NO}_2$; $\text{X} = \text{OH}, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{SR}, \text{NR}_2, \text{Cl}$)

Formylessigester oder Formyl-phenyl-essigester, die wie Oxindolaldehyd selbst¹⁰⁾ vorwiegend in der tautomeren Oxymethylen-Form vorliegen, gehen mit Malonsäure oder Cyanessigsäure bei Gegenwart von Pyridin, wie N. L. Phalnikar und K. S. Nagund¹¹⁾, ferner W. Borsche und J. Niemann¹²⁾ gezeigt haben, Kondensation unter Bildung ungesättigter Säuren ein. Nach Borsche ist es hierbei wahrscheinlicher, daß nicht die Aldehyd-Form der Oxymethylen-Verbindung mit Malonsäure reagiert, sondern daß die Vorstufe des Kondensationsprodukts durch Anlagerung von Malonsäure an die Oxymethylen-Verbindung – etwa nach Art einer Michael-Addition – entsteht, worauf unter Wasser-Abspaltung die ungesättigte Säure gebildet wird.

Die Versuche Horners¹³⁾, Oxindolaldehyd (II; $\text{R}' = \text{H}, \text{X} = \text{OH}$) selbst mit Malonsäure nach Döbner oder auch mit Malonester unter verschiedenen Bedingungen zur Kondensation zu bringen, verliefen ergebnislos. Andererseits erhielt schon H. Fischer³⁾ bei der Übertragung der Erlenmeyerschen Synthese mit Hippursäure auf den Oxindolaldehyd ein Azlacton, das sich nicht in das gesuchte α -Oxy-tryptophan überführen ließ. Horner schließt aus diesem Befund und wegen der roten Farbe („Isatin-Derivat“), ferner wegen einiger chemischer Eigenschaften, schließlich weil auch Formyl-phenyl-essigester unter den Bedingungen der Erlenmeyerschen Synthese kein Azlacton bildet, sondern lediglich am Hydroxyl der Oxymethylen-Gruppe acetyliert wird, daß die Kondensation in 2-Stellung am Oxindol-Ringsystem erfolgt sein müsse. Dem Fischerschen Azlacton kommt dann die Konstitution V zu. In Analogie hierzu formuliert er auch ein ebenfalls von H. Fischer aus Oxindolaldehyd und Essigsäureanhydrid nach Perkin erhaltenes Lacton nach VI¹⁴⁾.



Unsere zunächst unternommenen Versuche, die aus *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindol mit Thioresol erhältlichen Thioäther (II; $\text{R}' = \text{H}$ oder COCH_3 , $\text{X} = \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$) mit Natriummalonester in siedendem Xylol unter Abspaltung des S-haltigen Restes als Natriummercaptid mit dem Methylen-Kohlenstoffatom zur Kondensation zu bringen, schlugen ebenso fehl. Auch unter unseren Versuchsbedingungen mußte sie, in derselben Weise, wie es Horner

¹⁰⁾ Ch. Gränacher u. A. Mahal, *Helv. chim. Acta* **6**, 467 [1923].

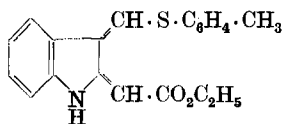
¹¹⁾ C. 1936 I, 4556.

¹²⁾ B. **69**, 1993 [1936].

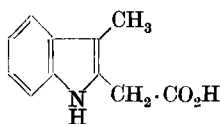
¹³⁾ Vergl. ⁵⁾, S. 137.

¹⁴⁾ Horner schreibt der Verbindung VI irrtümlich eine „kräftig rote Farbe“ zu, während sie nach H. Fischer hellgelbe Tafeln bildet.

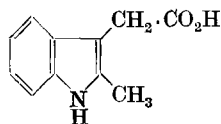
für die Entstehung der vorher erwähnten Verbindungen V und VI angenommen hatte, in der 2-Stellung am Oxindol-Ring erfolgt sein, denn das braungelbe Kondensationsprodukt enthielt noch die schwefelhaltige Gruppe. Daneben war, wie die Analysen zeigten, der Verlust einer Carbäthoxy-Gruppe des Malonester eingetreten¹⁵⁾. Daß dieser Verbindung tatsächlich die Struktur eines 2-Carbäthoxymethylen-3-[thio-*p*-kresylmethyl]-indolins (VII) zuzuschreiben ist, geht eindeutig daraus hervor, daß die Entschwefelung mit Raney-Nickel in Alkohol über den zugehörigen Äthylester zu einer Säure VIII mit den Eigenschaften einer Indolcarbonsäure führt, die stellungsisomer mit der bekannten [2-Methyl-indolyl-(3)]-essigsäure¹⁶⁾ (IX) ist.



VII



VIII



IX

VIII ließ sich endlich noch zum 2.3-Dimethyl-indol decarboxylieren. Damit ist ein direkter Beweis der Kondensationsbereitschaft des α -Carbonyls bei Oxymethylen-oxindol-Derivaten erbracht.

Am Beispiel des einfacher gebauten Thiokresylmethyl-oxindols (II; $R' = H$, $X = S \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$) haben wir uns davon überzeugt, daß im Verlauf der Raney-Entschwefelung die Methylenthioäther-Gruppierung in eine Methylgruppe umgewandelt wird; es entsteht dabei 3-Methyl-oxindol. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Befunden Horner's¹⁷⁾, sowie denen von A. Kötze und E. Schaeffer¹⁸⁾ bei der katalytischen Hydrierung zahlreicher Oxymethylen-Derivate, die analog unter reduktiver Abspaltung des Alkoxy-Restes in Methyl-Derivate übergeführt werden können.

Wie vorauszusehen war, gelingt es auch nicht, die semicyclische Doppelbindung, z. B. im Dimethylaminomethylen-oxindol (II; $R' = H$, $X = N(CH_3)_2$), unter Erhaltung der Dimethylamino-Gruppe bei Anwendung anderer Reduktionsmittel wie Natriumdithionit zu den entsprechenden Mannich-Basen abzuhydrieren, welche sich für eine Sørensen'sche Aminosäure-Synthese eignen würden¹⁹⁾.

Aus Analogiegründen vermuten wir, daß auch bei der Umsetzung des *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindols sowohl mit Natriummalonester unter denselben Bedingungen wie vorher, wie auch mit 2-Mercapto-thiazolon-(5) bei Gegenwart von Zinkchlorid in Essigester²⁰⁾ und mit Dithiohydantoin in Anwesenheit von Triäthylamin in Alkohol¹⁹⁾ die α -ständige Carbonyl-Gruppe in Reaktion tritt. Den so entstehenden Kondensationsprodukten kämen dann

¹⁵⁾ Die direkte Abspaltung einer Carbäthoxy-Gruppe bei Kondensationen mit Malon- oder Cyanessigestern wird nicht häufig beobachtet, ist aber bekannt; vergl. z. B. A. D. Mitchell u. J. F. Thorpe, Journ. chem. Soc. London 97, 997 [1910].

¹⁶⁾ E. Fischer, A. 236, 149 [1886].

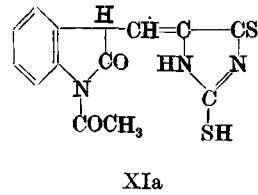
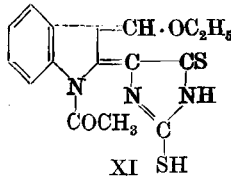
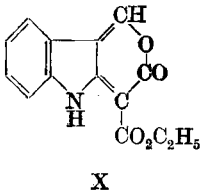
¹⁷⁾ Vergl. ⁵⁾, S. 134/135.

¹⁸⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 88, 604 [1913]; vergl. auch R. H. Backer u. A. H. Schlesinger, Journ. Amer. chem. Soc. 66, 343 [1944], 68, 2009 [1946].

¹⁹⁾ H. Hellmann u. E. Renz, B. 84, 901 [1951].

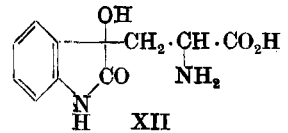
²⁰⁾ Vergl. A. H. Cook, Sir Ian Heilbron u. A. L. Levy, Journ. chem. Soc. London 1948, 201; J. D. Billimora u. A. H. Cook, Journ. chem. Soc. London 1949, 2323.

die Formeln X und XI (als Triäthylamin-Salz), nicht aber XIa zu, wofür Zusammensetzung und Eigenschaften sprechen.



Nachdem sich auch verschiedene andere funktionelle Derivate des Oxy-methylen-oxindols mit an sich beweglichen Gruppen X (siehe II) als ungeeignet erwiesen hatten, stellten wir die Chlormethylen-Verbindung (II, R' = H, X = Cl) her, die leicht und in sehr guter Ausbeute aus Oxymethylen-oxindol und Thionylechlorid gewonnen wurde. Unsere Erwartung, daß sich nun mit diesem vinylogem Säurechlorid²¹⁾ die Umsetzung mit Natrium-formamino-malonsäurediäthylester in der gewünschten Weise würde durchführen lassen, wurde durch den Versuch bestätigt²²⁾. Der gesuchte α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[isatylyden-(3)]-propionsäureäthylester (IV, R' = H, R'' = NH·CHO) ließ sich ohne Schwierigkeit, wenn auch vorläufig nur in mäßiger Ausbeute, fassen. Für die Hydrierung der semicyclischen Doppelbindung bewährte sich das auch von Neuberger und Mitarb. im Falle der Isatylyden-brenztraubensäure verwendete Natriumdithionit. Die Spaltung des hierbei in einer Ausbeute von rund 60% d.Th. entstehenden α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[oxindolyl-(3)]-propionsäureäthylesters wurde mit 20-proz. Salzsäure vorgenommen und zur Ermittlung der optimalen Bedingungen ihr Verlauf zunächst papierchromatographisch verfolgt. Aus unseren Hydrolyseansätzen schieden wir, nach Entfernung der überschüssigen Säure, das β -Oxindolyl-(3)-alanin (I) durch Zusatz von Natriumacetat in reiner Form mit einer Ausbeute von 75% d.Th. ab.

Durch Totalhydrolyse des ungesättigten α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[isatylyden-(3)]-propionsäureesters (IV; R' = H, R'' = NH·CHO), mit deren Prüfung auf Durchführbarkeit wir beschäftigt sind, sollte das β -Isatylyden-(3)-alanin zugänglich sein, von dem aus ein Weg zum Dioxindolyl-alanin (XII) möglich erscheint. Im Zusammenhang mit der Entstehung des N'-Formyl-kynurenins, das bis jetzt das erste nachweisbare Abbauprodukt bei der biologischen Oxydation des Tryptophans zum Kynurenin darstellt, kommt dieser Aminosäure erhebliches Interesse zu. Ihre Synthese haben Hellmann und Renz¹⁹⁾, ausgehend von Diacyl-dioxindolen, vergeblich versucht.



Der hier am Beispiel des β -Oxindolyl-(3)-alanins durchgeführte Aufbau der Alanin-Seitenkette läßt sich hinsichtlich des Schemas der Kohlenstoffverknüpfung als eine Kombination der Erlenmeyerschen Azlacton-Synthese mit dem

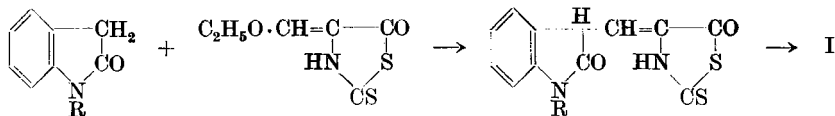
²¹⁾ C-Acylierungen von Acylamino-acetessigestern mit Säurechloriden wurden kürzlich von G. Ehrhart durchgeführt (Angew. Chem. 64, 110 [1952]).

²²⁾ H. Rupe u. M. Iselin (B. 49, 25 [1916]) beschreiben erstmals die Umsetzung einer Chlormethylen-Verbindung, nämlich der des Camphers, mit Natriumacetessigester.

Sörensen'schen Verfahren auffassen, insofern die Chlormethylen-Verbindung als funktionelles Derivat eines Aldehyds mit reaktionsfähigem Halogen betrachtet werden kann.

Es ist beabsichtigt, dieses Verfahren auf seine Anwendbarkeit bei einigen weiteren Chlormethylen-Verbindungen bzw. bei geeigneten Abkömmlingen anderer Oxymethylen-Systeme zu prüfen. Wie bereits bemerkt, bietet die Abwandlung der Doppelbindung in den dem Typus IV ($R' = \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{Alk.}$) entsprechenden Zwischenprodukten die Möglichkeit zur Einführung zusätzlicher Substituenten.

Zum Schluß sei noch bemerkt, daß Kondensationsversuche von Oxindol bzw. *N*-Acetyl-oxindol mit dem reaktionsfähigen 4-Äthoxymethylen-2-thiothiazolon-(5) (XIII)²³, die nach dem Schema

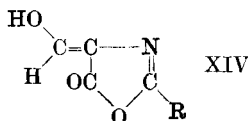


R = H bzw. COCH₃

XIII

R = H bzw. COCH₃

ebenfalls zum Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst des β -Oxindolyl-(3)-alanins hätten führen können, nicht gelungen sind. XIII konnte weder mit Oxindol und Triäthylamin als Katalysator noch mit *N*-Acetyl-oxindol bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid zur Umsetzung gebracht werden. In diesem Zusammenhang bliebe allerdings noch die Verwendbarkeit von 4-Oxymethylen-oxazolonen-(5) (XIV)²³ zu untersuchen.



Besonderen Dank schulden wir Hrn. Dr. Walther Hoppe, der die papierchromatographischen Untersuchungen mit freundlicher Genehmigung von Hrn. Prof. Dr. F. Reindel in Weihenstephan am Institut für Landwirtschaftliche Technologie der Techn. Hochschule, München, ausgeführt hat. Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium von Hrn. H. Geyer besorgt.

Beschreibung der Versuche²⁴

N-Acetyl-3-[thio-*p*-kresylmetylen]-oxindol (II; $R' = \text{COCH}_3$, $X = \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_3)^4$) und 3-[Thio-*p*-kresylmetylen]-oxindol (II; $R' = \text{H}$, $X = \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_3)^4$): Bei der Umsetzung von *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindol²⁵) mit Thiokresol entstand je nach Versuchsdauer, Temperatur und Thiokresolmenge ein Gemisch, das meist aus wenig *N*-Acetyl-3-[thiokresylmetylen]-oxindol und viel der acetylfreien Verbindung bestand. Um zu einheitlichen Verbindungen zu gelangen, empfiehlt sich folgende Arbeitsweise:

23.1 g *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindol wurden mit 12.4 g Thio-*p*-kresol unter Stickstoff zusammengeschmolzen und eine Stunde bei 120–130° gehalten. Zur Überführung in *N*-Acetyl-3-[thio-*p*-kresylmetylen]-oxindol wurden 65 cm Essigsäureanhydrid zugegeben und 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abkühlen erstarrende Kolbeninhalt wurde aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. praktisch quantitativ; gelbliche, weiche Nadeln vom Schmp. 132°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ (309.2) Ber. C 69.86 H 4.89 N 4.53 S 10.37
Gef. C 69.88 H 4.87 N 4.95 S 10.62

²³) A. C. Davis u. A. L. Levy, Journ. chem. Soc. London 1949, 2179.

²⁴) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

²⁵) Zur Darstellung dieser Verbindung und anderer funktioneller Derivate des Oxymethylen-oxindols vergl. B. 85, 774 [1952].

Zur Gewinnung der acetylfreien Verbindung (vergl. auch ²⁵) wird die erstarrte Thio-kresyl-Schmelze in Alkohol heiß gelöst und mit etwas mehr als einem Äquiv. Natrium-äthylat-Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt; dann wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallabscheidung eingeeengt, abfiltriert und die Mutterlauge erneut in gleicher Weise behandelt. Aus den letzten Fraktionen erhält man Thiokresol und Oxindolaldehyd. Aus Alkohol umkristallisiert, bildet das so erhaltene 3-[Thio-*p*-kresylmethyl-]oxindol bei raschem Abkühlen hellgelbe Nadeln, die sich beim Stehen in braungelbe Prismen vom Schmp. 189° umwandeln.

$C_{16}H_{13}ONS$ (267.2) Ber. C 71.86 H 4.90 N 5.24 S 12.00

Gef. C 71.58 H 4.76 N 5.15 S 11.61

3-Methyl-oxindol: 0.5 g 3-[Thio-*p*-kresylmethyl-]oxindol wurden mit 2 g Raney-Nickel in absol. Alkohol 3 Stdn. gekocht. Es wurde filtriert, das nach dem Verjagen des Lösungsmittels erhaltene gelbliche Öl mit wenig Äther angerieben und anschließend aus Äther umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. 123 bis 124°.

C_9H_9ON (147.1) Ber. N 9.52 Gef. N 9.76

Kondensationsversuche

2-Carbäthoxymethylen-3-[thio-*p*-kresylmethyl-]indolin (VII): 2.68 g 3-[Thio-*p*-kresylmethyl-]oxindol wurden zu einer Suspension von Natrium-malonester (aus 1.6 g Malonsäurediäthylester und 0.23 g Natriumpulver in 50 ccm Xylol durch Erwärmen auf dem Wasserbad hergestellt) gegeben und 8 Stdn. gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der rot gefärbte Rückstand mit 2*n* H_2SO_4 und wenig Äther geschüttelt, bis sich eine hellrote, allmählich sich zusammenballende Zwischenschicht gebildet hatte, die abfiltriert und aus Alkohol mehrmals umkristallisiert wurde. Bräunlichgelbe, feine Nadeln vom Schmp. 162° (Sintern ab 154°).

$C_{20}H_{19}O_2NS$ (337.2) Ber. C 71.18 H 5.68 N 4.16 S 9.51 OC_2H_5 13.36

Gef. C 70.94 H 5.37 N 4.07 S 9.00 OC_2H_5 13.33

[3-Methyl-indolyl-(2)]-essigsäureäthylester: 2.5 g des Kondensationsprodukts VII wurden mit 13 g Raney-Nickel in absol. Alkohol 4 Stdn. gekocht und das nach dem Vertreiben des Lösungsmittels zurückbleibende zähflüssige Öl, das bei Eiskühlung zu farblosen Nadeln erstarrte, durch Hochvak.-Destillation gereinigt und zur Analyse aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; Schmp. 39°.

$C_{13}H_{16}O_2N$ (217.1) Ber. C 71.85 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.86 H 6.90 N 6.43

Die Verbindung gab mit äther. Pikrinsäure-Lösung ein in langen roten Spießen kristallisierendes Pikrat; Reaktion nach Folin-Denis positiv, nach Hopkins-Cole negativ.

Die Verseifung zur [3-Methyl-indolyl-(2)]-essigsäure (VIII) erfolgte in üblicher Weise mit überschüss. 10-proz. methylalkohol. Kalilauge. Aus Wasser farblose, lange Nadeln vom Schmp. 135°.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (189.1) Ber. C 69.80 H 5.86 N 7.41 Gef. C 69.43 H 5.56 N 7.26

Pikrat: Ziegelrote Nadeln (aus Äther) vom Schmp. 142° (aus Benzol); Farbreaktionen wie oben.

2.3-Dimethyl-indol: Im Gegensatz zur stellungsisomeren Skatyl-essigsäure (IX) spaltet VIII beim Erhitzen über den Schmelzpunkt nur sehr langsam und unvollständig Kohlensäure ab. Nennenswerte Mengen an 2.3-Dimethyl-indol konnten erst beim Erhitzen mit gebranntem Kalk erhalten werden. Das dabei i. Vak. übergehende, charakteristisch riechende Öl wurde in Benzol aufgenommen und mit Pikrinsäure versetzt und das erhaltene braunrote Pikrat als das des 2.3-Dimethyl-indols durch Misch-Schmp. identifiziert.

Während substituierte Malonester (Formamino-, Acetamino-, Nitromalonester) oder auch Acetamino-cyanessigester i. Ggw. von katalyt. Mengen Natriumhydroxyd, Alkoholat, Triäthylamin oder „Triton B“ und auch als Natrium- oder Kaliumverbindungen in Alkohol, Dioxan oder Xylol mit *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindol, *N*-Acetyl-3-[thio-*p*-kresyl-

methylen]-oxindol und 3-Diäthylaminomethylen-oxindol²⁵⁾ größtenteils unverändertes Ausgangsmaterial zurücklieferten, gaben die drei genannten Oxindol-Derivate mit Natriummalonester dasselbe Indolin (X).

Beispiel: 3.09 g *N*-Acetyl-3-[thio-*p*-kresylmethyl]-oxindol wurden wie bei VII zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Aus Alkohol hellgelbe, feine Nadeln von X; Schmp. 268° (Zers.).

$C_{14}H_{11}O_3N$ (257.1)	Ber. C 65.34	H 4.31	N 5.45	OC_2H_5 17.52
	Gef. C 65.67, 65.13	H 4.24, 4.51	N 5.33	OC_2H_5 18.19

Mol.-Gew. 273
(Rast)

Versuche, Oxindol mit 4-Äthoxymethylen-2-thio-thiazolon-(5) (XIII) in Methanol mit Triäthylamin als Katalysator oder *N*-Acetyl-oxindol mit XIII durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid zu kondensieren, lieferten nur Ausgangsmaterial zurück. Dagegen konnte sowohl 2-Mercapto-thiazolon-(5) bei Gegenwart von Zinkchlorid in Essigester, wie auch Dithiohydantoin mit Triäthylamin in Methylalkohol zur Reaktion gebracht werden. Die entstehenden Produkte entsprechen hinsichtlich ihrer hohen Zersetzungspunkte und der Farbe der von H. Fischer aus Oxindolaldehyd und Hippursäure erhaltenen Verbindung V. Die Unlöslichkeit der genannten Körper in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln (außer Pyridin) erschwert ihre Reinigung, so daß nur der zuletzt erwähnte, in Form seines gut kristallisierten Triäthylamin-Salzes, direkt analysiert wurde.

Verbindung XI: 3.73 g Dithiohydantoin, 6.60 g Äthoxymethylen-oxindol und 4.1 ccm Triäthylamin wurden in 80 ccm Methanol 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, heiß abfiltriert und mit Äther gewaschen. Erhalten 8.5 g bordeauxrote Nadeln vom Zersp. 240°.

$C_{16}H_{11}O_2N_3S_2 \cdot N(C_2H_5)_3$ (446.4)	Ber. C 59.14	H 6.77	N 12.65	S 14.36
$C_{14}H_{11}O_2N_3S_2 \cdot N(C_2H_5)_3$ (418.4)	Ber. C 57.37	H 6.26	N 13.39	S 15.33
	Gef. C 58.63	H 5.87	N 12.47	S 13.97

In verd. Natronlauge löslich (Triäthylamin-Geruch); beim Ansäuern fiel eine schokoladenbraune Masse aus, nach dem Trocknen ein rotes Pulver vom Schmp. über 360°. Beim Behandeln mit rotem Phosphor und Jodwasserstoffsäure²⁶⁾ oder mit Zinn und Chlorwasserstoff in Alkohol²⁷⁾ erhielt man ohne in Lösunggehen der Substanz rote kristallisierte, äußerst schwer lösliche Produkte.

3-Chlormethylen-oxindol (II; $R' = H$, $X = Cl$): 25 g gut getrockneter reiner Oxindolaldehyd wurden mit 75 ccm reinstem Thionylchlorid (Merek) übergossen, auf dem Wasserbad unter Umschütteln langsam angewärmt und schließlich zum Sieden erhitzt, bis sich eine klare, gelbbraune Lösung gebildet hatte. Nach kurzer Zeit erstarrte der Kolbeninhalt zu einem Brei hellgelber, weicher Nadeln. Das überschüss. Thionylchlorid wurde i. Vak. möglichst vollständig entfernt, der Rückstand unter Zugabe von wenig Äther auf ein Filter gebracht, mit wenig Äther nachgewaschen, bis die Waschflüssigkeit nur mehr blaßgelb war, und über Kaliumhydroxyd-Schwefelsäure getrocknet. Umkristallisierbar aus Xylol; Ausb. 94.5% d. Theorie. Zur Analyse wurde einmal im Ölpumpen-Vak. sublimiert; hellgelbe Nadeln vom Schmp. 184°.

C_9H_6ONCl (179.5)	Ber. C 60.16	H 3.37	N 7.80	Cl 19.75
	Gef. C 60.09	H 3.37	N 7.98	Cl 19.50

Beständig gegen Wasser; mit methanol. Kallilauge wurde Oxindolaldehyd erhalten, Anilin lieferte dessen Anil²⁸⁾.

Auch bei Anwendung von Phosphortrichlorid an Stelle von Thionylchlorid entstand II ($R' = H$, $X = Cl$).

α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[isatylden-(3)]-propionsäureäthylester (IV; $R' = H$, $R'' = NH \cdot CHO$): 1.92 g Natrium wurden in 125 ccm absol. Alkohol gelöst und hierzu 17 g Formaminomalonester gegeben, nach 10 Min. 15 g 3-Chlormethylen-

²⁶⁾ H. L. Wheeler u. Ch. Hoffman, Journ. Amer. chem. Soc. 45, 368 [1911].

²⁷⁾ T. B. Johnson u. W. B. O'Brien, Journ. biol. Chem. 12, 205 [1912].

²⁸⁾ P. Friedländer u. St. Kielbasinsky, B. 44, 3101 [1911].

oxindol in die warme Lösung eingetragen und 2 Stdn. unter Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Die braun gefärbte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen Chloroform und $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ verteilt und so lange mit Chloroform nachgeschüttelt, bis dieses nur noch schwach braun gefärbt war. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde in wenig heißem Essigester aufgenommen; nach einigem Stehenlassen wurden die Kristalle abfiltriert und mit Äther mehrmals gewaschen; Rohausb. etwa 10 g (34% d.Th.). Die Reinigung durch Umkristallisieren aus Alkohol war verlustreich. Hellgelbe Blättchen (aus Alkohol), ebenso gefärbte Nadeln (aus verd. Alkohol) vom Schmp. 228° (Zers.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ (346.2) Ber. C 58.93 H 5.24 N 8.09 OC_2H_5 26.02

Gef. C 58.90 H 5.00 N 8.01 OC_2H_5 25.15

α -Carbäthoxy- α -formamino- β -[oxindolyl-(3)]-propionsäureäthylester: 1.65 g der vorstehend beschriebenen Verbindung (IV; $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{NH}\cdot\text{CHO}$) wurden in 50 ccm Alkohol suspendiert, eine Lösung von 1.7 g Natriumdithionit in 15 ccm Wasser zugegeben und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei nach und nach so viel Wasser zugegossen wurde, daß sich alles klar löste. Nach dem Abdestillieren des Alkohols schied sich ein Öl ab, das nach einigem Stehen bei Eiskühlung durchkristallisierte. Es wurde mit Wasser ausgewaschen und bei 110° getrocknet; Ausb. 1 g (60% d.Th.). Aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 155°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$ (348.2) Ber. C 58.59 H 5.79 N 8.05 Gef. C 58.57 H 5.63 N 8.31

β -Oxindolyl-(3)-alanin (I) aus vorstehender Verbindung: Zur Festlegung der optimalen Verseifungsbedingungen mit 20-proz. Salzsäure wurden bei der Hydrolyse alle 15 Min. Proben entnommen und diese nebeneinander aus einem Gemisch sek.-Butanol-Eisessig-Wasser (8 : 2 : 2.5) aufsteigend chromatographiert. Die Entwicklung erfolgte mit Hilfe der Millonsohen Farbreaktion. Beim Vergleich mit einem nach der Vorschrift von Neuberger und Mitarbb.⁹⁾ hergestellten Präparat, das aus dem Hydrochlorid durch Abstumpfen mit Natriumacetat in reiner Form erhalten wurde, ergab sich folgendes: Eine nach wenigen Minuten entnommene Probe enthielt erwartungsgemäß Komponenten mit größeren R_F -Werten; bereits nach 15 Min. war nur eine einzige mit demselben R_F -Wert wie das Vergleichspräparat erkennbar. Bei mehr als 3stdg. Hydrolysedauer trat außerdem noch ein Begleitstoff mit sehr kleinem R_F auf, der aber im Gegensatz zu Befunden von Neuberger nicht nur mit Ninhydrin, sondern auch mit dem Reagens nach Folin-Denis anfärbbar war.

1.5 g der hydrierten Verbindung IV ($\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{NH}\cdot\text{CHO}$) wurden mit 15 ccm 20-proz. Salzsäure 3 Stdn. bei 110–120° Badtemperatur gekocht, die braungelbe Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit Tierkohle entfärbt. Die Aminosäure I kristallisierte nach dem Abstumpfen mit Natriumacetat bei gelegentlichem Reiben mit dem Glasstab nach einigem Stehen unter Luftabschluß in reiner Form aus; Ausb. 75% d.Theorie.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ (220.1) Ber. C 59.94 H 5.49 N 12.72 Gef. C 59.52 H 5.41 N 12.49

Erst nach der Alkalibehandlung und Diazotierung gaben unsere Präparate Rotfärbung mit β -Naphthol²⁾; außerdem entsprachen sie hinsichtlich aller übrigen Reaktionen, dem Zersp. (256°), der Kristallform⁶⁾ und auch im chromatographischen Verhalten bei Anwendung verschiedener Lösungsmittelgemische und Anfärbungen (Ninhydrin, Folin-Denis-Reagens) den Angaben der Literatur.