

278. Hans Plieninger und Charles E. Castro: Cyclisierungen in der Oxindolreihe; Synthese des 1-Methyl-4.5-tetramethylen-6-methoxy-naphthostyryls

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

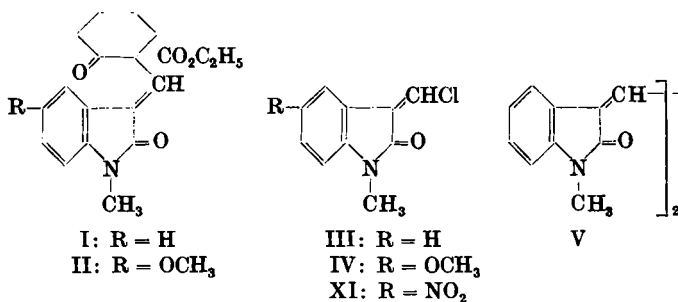
(Eingegangen am 1. Oktober 1954)

Die Synthese von Ketonen der Oxindolreihe der Formel I und II wird beschrieben. Die Cyclodehydratisierung derartiger Ketone zu einem Naphthostyrylderivat XII gelingt nur, wenn die 4-Stellung des Oxindolrings durch eine Methoxygruppe in 5-Stellung für elektrophile Substitutionen aktiviert ist.

Kürzlich wurde über Versuche berichtet¹⁾, von der 3-Stellung des Indolrings zur 4-Stellung einen Ring zu schließen, Arbeiten, die im Hinblick auf eine Synthese der Lysergsäure unternommen wurden. Die Versuche waren wegen der zu geringen Reaktionsfähigkeit der 4-Stellung des Indolrings nicht erfolgreich.

Die Versuche sollten jetzt auf Oxindolderivate ausgedehnt werden, die bekanntlich stabiler als die Indolderivate sind und besser kristallisieren. Außerdem ist hier die 2-Stellung, die im Indol wegen ihrer Reaktionsfähigkeit zu unerwünschten Kondensationen Anlaß geben kann, durch ein Sauerstoff-Atom substituiert. Oxindolderivate lassen sich, besonders wenn sie am Stickstoff alkyliert sind, in Indolderivate überführen²⁾.

Das erste Ziel war die Synthese einer Modellverbindung I. In Anlehnung an Versuche von H. Behringer und H. Weissauer³⁾ wurde 1-Methyl-3-formyl-oxindol mittels Thionylchlorids in 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol



(III) verwandelt. Kondensiert man diese Verbindung mit Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-äthylester in Gegenwart von Natriumäthylat oder Natriumamid, so erhält man nicht das gewünschte Keton I, sondern eine rote Verbindung vom Schmp. 242°.

Dieselbe Verbindung erhält man, wenn man die „Chlormethylenverbindung“ III mit Natriumäthylat alleine oder mit Maleinsäure-anhydrid in siedendem Toluol umsetzt, eine Reaktion, die im Hinblick auf eine Diensynthese angestellt wurde.

¹⁾ H. Plieninger, Chem. Ber. 86, 404 [1953].

²⁾ P. Julian u. H. Printy, J. Amer. chem. Soc. 71, 3208 [1949].

³⁾ Chem. Ber. 85, 745 [1952].

Die Analyse dieser roten Verbindung stimmt auf die Formel $(C_{10}H_8ON)_n$. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab nach der kryoskopischen Methode 236 und nach der ebullioskopischen Methode 254 (Ber. 316). Sehr wahrscheinlich handelt es sich trotz der zu niedrigen Werte um eine Verbindung der Konstitution V.

Schließlich gelang die Darstellung der Verbindung I bei Verwendung von *tert.*-Kaliumbutylat als Kondensationsmittel in guter Ausbeute. Das Keton ist eine gelbe, recht beständige Verbindung vom Schmp. 129°. Es bildet ein Semicarbazon vom Schmp. 206°.

Wir versuchten vergeblich, durch Cyclisierung dieses Ketons die Verbindung VIII zu erhalten, die ein der Lysergsäure ähnliches Ringgerüst aufweist. Später sollen statt des Cyclohexanon-carbonsäure-esters entsprechend substituierte Piperidon-carbonsäure-ester verwendet werden, deren Synthese a. a. O. beschrieben⁴⁾ wird.

Über die Kondensationsversuche kann zusammenfassend gesagt werden:

Mit Fluorwasserstoff bei 0° und bei 90° wird Ausgangsmaterial zurückerhalten.

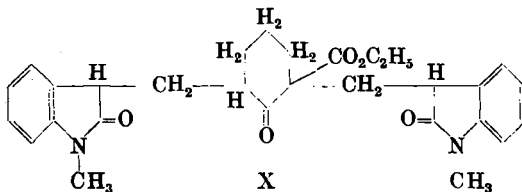
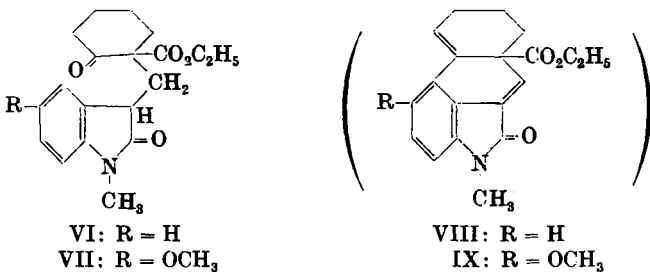
90-proz. Schwefelsäure bei 90° verändert die Verbindung nicht, während verd. Schwefelsäure zu undefinierten wasserlöslichen Produkten führt.

85-proz. Phosphorsäure verändert die Verbindung bei 90° nicht, ebensowenig Polyphosphorsäure.

Das gelbe ungesättigte Keton kann man mit Natriumdithionit in eine schwach gelbe ölige Dihydroverbindung VI überführen (Semicarbazon Schmp. 180°).

Kondensationsversuche mit dieser Verbindung mit Fluorwasserstoff und mit Schwefelsäure verliefen ebenfalls negativ.

Bei der Einwirkung von 85-proz. Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure erhält man eine farblose krist. Verbindung vom Schmp. 195°, deren Analyse auf die Formel $C_{29}H_{32}O_5N_2$ stimmt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Verbindung der Formel X, die unter Verlust eines Moleküls Cyclohexanon-carbonsäure-esters entstanden ist, wofür besonders der niedrige Äthoxylgehalt spricht.



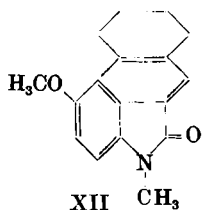
Da die Versuche nicht zu dem gewünschten Ringschluß geführt hatten, sollte die 4-Stellung im Oxindolring durch eine Amino- oder Alkoxy-Gruppe in 5-Stellung aktiviert werden.

⁴⁾ H. Plieninger, unveröff. Versuche.

Durch Nitrieren der Chlormethylenverbindung III wurde ein Nitroderivat XI gewonnen.

Bisher ist es uns nicht gelungen, diese Verbindung zum Amin zu reduzieren. Mit Cyclohexanon-carbonsäure-ester läßt sie sich ebenfalls nicht kondensieren. Auch haben wir vergeblich versucht, im 1-Methyl-5-acetylamino-oxindol die Aldehydgruppe in die 3-Stellung einzuführen. Ebenso wenig gelang die Nitrierung des Ketons I.

Die Versuche wurden jetzt auf 1-Methyl-5-methoxy-oxindol ausgedehnt und führten zu der Chlormethylenverbindung IV und dem Keton II (Schmp. 110°; Semicarbazon: Schmp. 182–183°). Löst man diese Verbindung in konz.



Schwefelsäure in der Kälte, oder erwärmt man sie in 90-proz. Schwefelsäure, so wird Kohlensäure entwickelt, und man erhält in guter Ausbeute eine Verbindung vom Schmp. 136°, deren Analyse auf die Formel C₁₇H₁₇O₂N stimmt. Unter Ketonspaltung und Cyclodehydratisierung ist XII entstanden.

Damit ist gezeigt worden, daß ein Ringschluß, wie er geplant war, in der Oxindolreihe möglich ist. Allerdings ist eine Aktivierung der 4-Stellung durch eine Oxygruppe in 5-Stellung nötig, ähnlich wie auch die biogenetischen Überlegungen für die Lysergsäure^{5, 6)} von einem 5-Oxy-indol-Derivat (5-Oxy-tryptophan) ausgehen.

Eine Kondensation des Ketons II unter Erhaltung der Carbäthoxygruppe zu IX, d. h. ohne Ausbildung des „Naphthalinsystems“, gelang bisher nicht.

Bei der Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig erhält man ebenfalls eine neue Verbindung (Schmp. 126°), deren Analyse aber auf ein Isomeres des Ausgangsmaterials II stimmt (Semicarbazon Schmp. 216–219°). Es handelt sich hier offenbar um eine *cis-trans*-Isomerie, die wir auch bei dem Keton I (ohne Methoxylgruppe) beobachtet haben.

Behandelt man diese Verbindung mit Bromwasserstoff-Eisessig, so verliert sie ihre Kristallisationsfähigkeit und bleibt ein gelbes Öl, das jedoch ein Semicarbazon gibt, das mit dem des Ketons I identisch ist.

Bei den Chlormethylenverbindungen III und IV haben wir eine derartige Isomerie niemals beobachtet.

Reduziert man das Keton II mit Natriumdithionit, so erhält man eine ebenfalls ölige Dihydroverbindung (Semicarbazon Schmp. 182–183°). Cyclisierungsversuche waren bei diesem Keton ohne Erfolg.

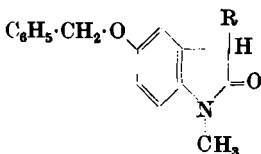
Die Verbindung wird hierbei leicht gespalten, wobei Cyclohexanon-carbonsäure-ester frei wird.

Weiter wurde versucht, die entsprechenden Verbindungen mit freier Oxygruppe in 5-Stellung zu gewinnen, da bekanntlich Phenole leichter kondensieren als Phenoläther. Zu diesem Zwecke wurde 1-Methyl-5-oxy-oxindol benzyliert, um nach den analogen Umsetzungen die Benzylgruppe hydrogenolytisch abspalten zu können.

Bei der Benzylierung mit Benzylchlorid und Natriumäthylat in Alkohol erhält man je nach den Bedingungen 1-Methyl-5-benzyloxy-oxindol (XIII) oder 1-Methyl-3-benzyl-5-benzyloxy-oxindol (XIV).

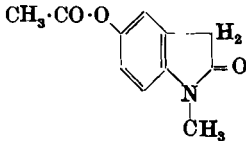
⁵⁾ E. E. Tamelen, *Experientia* [Basel] **9**, 457 [1953].

⁶⁾ J. Harley-Mason, *Chem. and Ind.* 1954, 251.

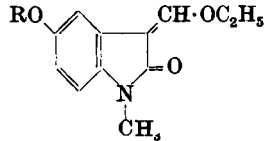


Die Einführung einer Aldehydgruppe in die Verbindung XIII gelang nicht.

Erhitzt man 1-Methyl-5-oxy-oxindol mit Acetanhydrid und etwas Phosphoroxychlorid, so erhält man recht glatt die 5-Acetoxy-Verbindung XV. Bei der Behandlung mit Ameisensäure-ester und Natriumäthylat wird die Acetylgruppe wieder abgespalten, ohne daß der Aldehyd gebildet wird.

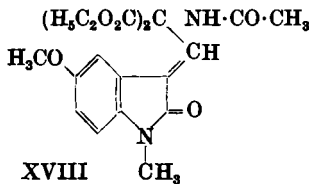


XV



XVI: R = CH₃·CO
XVII: R = H

Bei der Behandlung des 1-Methyl-5-oxy-indols mit Acetanhydrid und Orthoameisensäure-ester wurde 1-Methyl-3-äthoxymethylen-5-acetoxy-oxindol (XVI) erhalten. In kalter konz. Salzsäure entsteht daraus 1-Methyl-3-äthoxymethylen-5-oxy-oxindol (XVII).



XVIII

Kondensiert man die Chlormethylenverbindung IV mit Acetaminomalonester in Gegenwart von *tert.*-Kaliumbutylat, so erhält man die Verbindung XVIII.

Cyclisierungsversuche mit diesem Dicarbonsäure-ester und mit dem entsprechenden öligen Dihydroderivat waren ohne Erfolg.

Schließlich haben wir noch Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-benzylester durch Umesterung des Äthylesters hergestellt und mit der Chlormethylenverbindung III zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt ist ein gelbes Öl, das jedoch ein krist. Semicarbazon liefert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds für Chemie der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. C. E. Castro dankt der Fulbright Commission für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol (III): 13 g 1-Methyl-3-formyl-oxindol⁷⁾ werden mit 40 ccm reinem, über Leinöl destilliertem Thionylchlorid erwärmt, bis das Thionylchlorid gerade unter Rückfluß siedet. Der Überschuß an Thionylchlorid wird i. Vak. abdestilliert und der krist. Rückstand aus Alkohol umgelöst. Schmp. 83°.

C₁₀H₉ONCl (192.6) Ber. Cl 18.41 Gef. Cl 17.91

Kondensationsprodukt der wahrscheinlichen Formel V

A. 3.87 g 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol und 3.08 g Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-äthylester werden zu einer Natriumäthylatlösung aus 0.46 g

⁷⁾ P. Julian, J. Pikel u. D. Boggers, J. Amer. chem. Soc. 56, 1797 [1934].

Natrium in 10 ccm Alkohol gegeben. Nach 1stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wird mit etwas Eisessig und Benzol versetzt. Die Benzollösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Bald kristallisieren rote Nadeln vom Schmp. 241° aus, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 243°.

$C_{20}H_{16}O_3N_2$ (316.3) Ber. C 75.94 H 5.09 N 8.85 Gef. C 75.75 H 5.59 N 9.12

Der gleiche Versuch ohne Cyclohexanon-carbonsäure-ester führt ebenfalls zu der roten Verbindung vom Schmp. 242°.

B. 2 g 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol werden mit 4 g Maleinsäure-anhydrid in 50 ccm Toluol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Toluol wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit alkohol. Natronlauge verseift. Es fällt ein schwer lösliches Natriumsalz aus, das abgeseugt wird. Die gelbe Verbindung wird mit konz. Salzsäure zerlegt, wobei sich rote Nadeln bilden. Schmp. 243° (aus Alkohol).

1-Methyl-3-[1-carbäthoxy-2-oxo-cyclohexyl-(1)-methylen]-oxindol (I): 1.62 g Kalium werden in 40 ccm *tert.*-Butanol aufgelöst und in einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und einer kleinen Füllkörperkolonne mit 200 ccm reinen Toluols versetzt. Unter Rühren und laufendem Zugeben von frischem Toluol wird ein Gemisch von *tert.*-Butanol mit Toluol abdestilliert. Ist der Siedepunkt des reinen Toluols erreicht, so wird die Alkoholatlösung auf 50° abgekühlt und eine Toluollösung von 8 g 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol und 6.9 g Cyclohexanon-carbonsäure-ester tropfenweise zugegeben. Nach kurzem Erwärmen auf 70° wird das Reaktionsgemisch mit verd. Essigsäure versetzt und im Scheidetrichter mit viel Wasser geschüttelt. Die Toluollösung wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Alkohol angerieben, wobei eine gelbe, schön krist. Verbindung ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol: Schmp. 130°.

$C_{19}H_{21}O_4N$ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.47 N 4.28 Gef. C 69.02 H 6.41 N 4.40

Das Semicarbazon dieser Verbindung, in der üblichen Weise mit Semicarbazid in verd. Essigsäure, Natriumacetat und Alkohol hergestellt, schmilzt bei 206°.

1-Methyl-3-[1-carbäthoxy-2-oxo-cyclohexyl-(1)-methyl]-oxindol (VI): 5 g des Ketons I werden in einem Gemisch von 50 ccm Alkohol mit 30 ccm Wasser gelöst und in der Siedehitze mit 5 g Natriumdithionit versetzt. Die anfangs gelbe Lösung wird fast vollständig entfärbt. Nach kurzer Zeit wird mit Wasser und Äther versetzt. Die Ätherlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Das in der üblichen Weise hergestellte Semicarbazon schmilzt bei 180° (aus wenig Methanol).

$C_{20}H_{24}O_4N_4$ (384.3) Ber. N 14.55 Gef. N 14.65

2-Carbäthoxy-2.6-bis-[2-oxo-1-methyl-indolinylnyl-(3)-methyl]-cyclohexanon-(1) (X): 2 g der im vorigen Versuch beschriebenen öligen Verbindung VI werden in 20 ccm 85-proz. Phosphorsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 30 Min. wird das Gemisch auf Eis gegossen und mehrmals mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Beim Versetzen des Rückstandes mit Alkohol kristallisiert eine farblose Verbindung vom Schmp. 195° aus. Schmp. 196° (aus Alkohol).

$C_{29}H_{32}O_5N_2$ (488.6) Ber. C 71.22 H 6.60 N 5.73 OC_2H_5 9.20
Gef. C 71.37 H 6.75 N 5.78 OC_2H_5 9.82

1-Methyl-3-chlormethylen-5-nitro-oxindol (XI): 5 g 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure bei 0° gelöst. Unter Rühren und Kühlen läßt man 1.6 ccm rauchende Salpetersäure, die mit 5 ccm konz. Schwefelsäure verdünnt sind, eintropfen. Nach kurzem Stehenlassen bei 0° rührt man das Gemisch auf 50 g Eis. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 206°.

$C_{10}H_7O_3N_2Cl$ (238.6) Ber. Cl 14.85 Gef. Cl 15.06

Vereinfachte Darstellung des 1-Methyl-5-oxy-oxindols (ähnlich J. C. Porter, R. Robinson und W. Wyler⁸⁾)

1. *N*-Acetyl-*p*-anisidin: 80 g *p*-Anisidin werden in 400 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 31.2 g Natriumhydroxyd in 300 ccm Wasser unterschichtet. Unter starkem Rühren und Kühlen auf etwa 30° läßt man 80 g Acetanhydrid zutropfen. Das sich kristallinisch abscheidende *N*-Acetyl-anisidin wird abgenutscht, mit Wasser und etwas Benzol gewaschen; nach dem Trocknen ist es für die weiteren Umsetzungen rein genug. Schmp. 130°. Ausb. 95% d.Theorie.

2. *N*-Methyl-*N*-acetyl-*p*-anisidin: 100 g *N*-Acetyl-anisidin werden in 900 ccm Toluol unter Rühren zum Sieden erwärmt, wobei mit dem Toluol noch Spuren an Feuchtigkeit überdestillieren. Wenn das Destillat ganz klar ist, werden nach und nach 29 g Natriumamid-Pulver zugegeben, die sich sofort unter lebhafter Ammoniakentwicklung umsetzen. Nach Zugabe des Natriumamids wird noch etwa 2 Stdn. weiter unter Rückfluß gekocht, bis nur noch wenig Ammoniak entwickelt wird. In die helle Suspension des Natriumsalzes gibt man bei 100° unter starkem Rühren langsam 70.5 ccm Dimethylsulfat und rührt noch 30 Min. weiter. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und die Toluollösung noch mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Toluols i. Vak. bleibt ein Öl zurück, das langsam kristallisiert. Durch Extraktion der wäbr. Lösungen gewinnt man noch weiteres Material. Ausb. insgesamt 98 g.

3. *N*-Methyl-*p*-anisidin: 98 g *N*-Methyl-*N*-acetyl-*p*-anisidin werden mit einer Lösung aus 126 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser und 440 ccm Alkohol etwa 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Benzol versetzt. Die Benzolschicht wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es bleiben 70 g eines dunklen Öls zurück, das i. Vak. destilliert wird. Sdp.₁₄ 120–125°. Die Verbindung kristallisiert beim Stehenlassen. Schmp. 40°; Ausb. 60 g.

4. *N*-Methyl-*N*-chloracetyl-*p*-anisidin: Zu einer Lösung von 17 g Methyl-anisidin in 100 ccm Benzol, die mit 75 ccm 2*n*NaOH unterschichtet ist, läßt man unter Rühren und Kühlen 17 g Chloracetylchlorid zutropfen (Temp. unter 20°). Nach kurzer Zeit wird die wäbr. Schicht abgetrennt und die Benzollösung mit verd. Salzsäure geschüttelt. Die Benzollösung wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert allmählich. Schmp. 58°; Ausb. 23 g.

Die Schmelze mit Aluminiumchlorid zu 1-Methyl-5-oxy-oxindol wurde – in Anlehnung an die Vorschrift von P. Julian und J. Pikel⁹⁾ für 1.3-Dimethyl-5-oxy-oxindol durchgeführt –, ebenso die Methylierung der Oxygruppe mit Dimethylsulfat. Die Ausbeute überstieg hierbei jedoch trotz vieler Abwandlungen niemals 40% d.Theorie.

1-Methyl-3-formyl-5-methoxy-oxindol: Ein Gemisch von 1.65 g 1-Methyl-5-methoxy-oxindol mit 0.88 g Ameisensäure-äthylester in 5 ccm absol. Alkohol wird in eine warme Lösung von 0.3 g Natrium in 10 ccm absol. Alkohol in einem Schuß zugegeben. Nach 1 Stde. verdünnt man mit eiskaltem Wasser und extrahiert mit Äther von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial. Beim Ansäuern der wäbr. Lösung fallen farblose Nadeln vom Schmp. 219° aus. Ausb. 900 mg.

C₁₁H₁₁O₃N (205.1) Ber. C 64.54 H 5.36 N 6.83 Gef. C 64.43 H 5.43 N 6.66

1-Methyl-3-chlormethylen-5-methoxy-oxindol (IV): 5 g der im vorigen Versuch beschriebenen Verbindung werden in 10 ccm reinen Thionylchlorids kurze Zeit auf 60° erwärmt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. vollständig abdestilliert und der gelbe Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol: 110°; Ausb. 3 g.

C₁₁H₁₀O₂NCl (223.6) Ber. Cl 15.85 Gef. Cl 16.08

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1941, 620.

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 57, 565 [1935].

5-Methoxy-1-methyl-3-[1-carbäthoxy-2-oxo-cyclohexyl-(1)-methylen]-oxindol (II): Die Kondensation wurde analog wie bei der Verbindung (I) durchgeführt. Man erhält eine gelbe, schön krist. Verbindung vom Schmp. 103° (aus Alkohol).

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 *)
Gef. C 67.05 H 6.59 N 4.03

Das Semicarbazon, in der üblichen Weise hergestellt, schmilzt bei 183°.

$C_{21}N_2O_5N_4$ (314.3) Ber. C 60.89 H 6.30 N 13.53 Gef. C 60.96 H 6.97 N 13.64

1-Methyl-4,5-tetramethylen-6-methoxy-naphthostyryl (XII): 0.2 g des Ketons II werden in 2 ccm 90-proz. Schwefelsäure 2 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei starke Kohlensäureentwicklung eintritt. Die Mischung wird auf Eis gegossen und die ausgefallene hellgelbe Verbindung in Essigester gelöst. Die Essigesterlösung wird mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand liefert aus Essigester gelbe Nadeln vom Schmp. 138–139°; Ausb. 150 mg.

$C_{17}H_{17}O_2N$ (267.3) Ber. C 76.39 H 6.41 N 5.24 OCH_3 10.86
Gef. C 76.32 H 6.49 N 5.28 OCH_3 12.01

Isomerisierung des Ketons II mit Bromwasserstoff: 200 mg des Ketons II werden in 4 ccm 35-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig 5 Min. auf 40° erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und der ausgefallene Niederschlag in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 126°.

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 *)
Gef. C 67.50 H 6.30 N 4.08

Semicarbazon: Schmp. 216–218°.

1-Methyl-5-benzyloxy-oxindol (XIII) und 1-Methyl-3-benzyl-5-benzyl-oxy-oxindol (XIV): 5 g 1-Methyl-5-oxy-oxindol werden in 70 ccm Alkohol gelöst und zu einer Äthylatlösung aus 0.71 g Natrium in 40 ccm Alkohol gegeben. Nach Zugabe von 3.6 ccm Benzylchlorid wird die Mischung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird eingedampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Das ausgefallene Öl wird in Äther gelöst, die Ätherlösung mit verd. Natronlauge geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Beim Versetzen des Rückstandes mit Alkohol bilden sich farblose Nadeln. Aus Alkohol umkristallisiert Schmp. 115–117°. Ausb. 2 g.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (253.4) Ber. C 75.85 H 5.98 N 5.53 Gef. C 75.99 H 6.21 N 5.77

Führt man den Versuch mit einem größeren Überschuß an Benzylchlorid und unter längerem Erwärmen durch, so erhält man eine Verbindung vom Schmp. 155°, die in heißem Alkohol unlöslich ist.

$C_{22}H_{21}O_2N$ (343.4) Ber. C 80.43 H 6.16 N 4.08 Gef. C 80.74 H 6.34 N 3.53

1-Methyl-5-acetoxy-oxindol (XV): 5 g 1-Methyl-5-oxy-oxindol werden mit 25 ccm Acetanhydrid und wenigen Tropfen Phosphoroxychlorid kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das beim Verreiben mit Methanol kristallisiert. Aus Methanol umkrist., erhält man Nadeln vom Schmp. 105°. Ausb. 2.8 g.

$C_{11}H_{11}O_3N$ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.86 H 5.93 N 6.68

1-Methyl-3-äthoxymethylen-5-acetoxy-oxindol (XVI): 5 g 1-Methyl-5-oxy-oxindol werden mit 25 ccm Acetanhydrid und 6.3 g Orthoameisensäure-ester 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der kristallisierende Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 154°. Ausb. 1.2 g.

$C_{14}H_{15}O_4N$ (261.3) Ber. C 64.33 H 5.79 N 5.36 OC_2H_5 17.24
Gef. C 64.66 H 5.76 N 5.42 OC_2H_5 17.75

1-Methyl-3-äthoxymethylen-5-oxy-oxindol (XVII): 500 mg der Verbindung XVI werden in 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und nach 2 Min. die Salzsäure i. Vak. so

*) Die Alkoxybestimmung zeigt die Gegenwart einer Methoxyl- und einer Äthoxygruppe.

schonend wie möglich verdampft. Der Rückstand wird aus Wasser mit wenig Alkohol umkristallisiert. Ausb. 100 mg vom Schmp. 185°.

$C_{12}H_{13}O_3N$ (219.2) Ber. C 65.75 H 7.47 N 6.39 Gef. C 65.46 H 6.16 N 6.33

Kondensationsprodukt aus 1-Methyl-3-chlormethylen-5-methoxy-oxindol mit Acetaminomalonester (XVIII): 0.4 g Kalium werden in 10 ccm *tert.*-Butanol gelöst. Unter Rühren in der Siedehitze wird der Butylalkohol durch einen Überschuß an Toluol verdrängt. Nun werden 2.63 g Acetaminomalonsäure-diäthylester zugegeben und darauf 2 g 1-Methyl-3-chlormethylen-5-methoxy-oxindol. Das Gemisch wird 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. 111°.

$C_{20}H_{24}O_7N_2$ (404.4) Ber. N 6.92 Gef. N 6.35

Daneben erhält man eine kleine Menge einer viel schwerer löslichen gelben Verbindung vom Schmp. 180°.

Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-benzylester: 9.2 g Natrium werden in 200 ccm absol. Alkohol gelöst und der überschüss. Alkohol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ccm Benzylalkohol, 500 ccm Benzol und 67.2 g Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-äthylester versetzt. Über eine Kolonne werden nun etwa 200 ccm Benzol-Alkohol-Gemisch möglichst langsam abdestilliert (etwa 4 Stdn.). Den abgekühlten Kolbeninhalt gießt man in ein Gemisch von Eis mit verd. Schwefelsäure. Die abgetrennte Benzolschicht schüttelt man fünfmal mit Wasser aus und trocknet sie über Natriumsulfat. Das Benzol und der überschüss. Benzylalkohol werden i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Man erhält 50 g Ester vom Sdp._{0.1} 150–155°.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232.1) Ber. C 72.38 H 6.89 Gef. C 72.71 H 7.08

Die Kondensation von 1-Methyl-3-chlormethylen-oxindol mit Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-benzylester, die genau, wie bei dem Keton I beschrieben, durchgeführt wurde, führte zu einem gelben Öl. Aus dem Öl erhält man ein schön krist. Semicarbazon vom Schmp. 204°.

$C_{27}H_{30}O_5N_4$ (490.4) Ber. C 66.10 H 6.15 N 11.41 Gef. C 67.91 H 5.96 N 12.60

279. Hans Brockmann und Burchard Franck: Abbau der Actinomycine zu Desamino-actinomycinen, XIV. Mitteil. über Actinomycine*); Antibiotica aus Actinomyceten, XXVI. Mitteil.**)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 20. September 1954)

Durch milde Säureeinwirkung werden die Actinomycine unter Abspaltung von 1 Mol. Ammoniak zu gelbroten Desamino-actinomycinen abgebaut. Das aus Actinomycin C₃ erhaltene Desamino-actinomycin C₃ wurde kristallisiert gewonnen und in ein Monoacetat sowie einen Monomethyläther übergeführt.

Die Actinomycine werden durch 10-proz. Salzsäure bereits bei Raumtemperatur unter Verlust ihrer antibiotischen, cytostatischen und toxischen Wirkung abgebaut. Um zu ermitteln, welche Veränderungen sich dabei an der Molekel eines Actinomycins abspielen, haben wir versucht, das erste Abbauprodukt der milden Säurehydrolyse zu isolieren und seine funktionellen Gruppen mit denen des Ausgangsmaterials zu vergleichen.

*) XIII. Mitteil.: H. Brockmann u. B. Franck, *Naturwissenschaften* 41, 451 [1954].

**) XXV. Mitteil.: H. Brockmann u. B. Franck, *Naturwissenschaften* 41, 451 [1954].