

Während *Jansen* zur Oxydation von 20 mg Fullererde-Standard nur 0,1 cm³ Kaliumferricyanidlösung verwendete, beobachteten wir, dass mindestens 0,4 cm³ erforderlich sind, um zu den Maximalwerten zu gelangen, die der Definition des Standards entsprechen. Ein Überschuss an Kaliumferricyanidlösung schadete auch in weiten Grenzen nicht; darin stimmen unsere Resultate mit denen von *Jansen* also nicht überein.

Zusammenfassend können wir sagen: Für die Bestimmung von Vitamin B₁ hat sich in vielen Fällen eine Modifikation der Methode von *Jansen* als brauchbar erwiesen, die darin besteht, dass man die B₁-haltige Substanz bzw. Lösung alkalisch mit Kaliumferricyanid oxydiert, das entstandene Thiochrom in Isobutanol aufnimmt und die Intensität der im U.V.-Licht auftretenden violetten Fluoreszenz mit derjenigen einer Lösung von bekanntem Thiochrom- bzw. B₁-Gehalt durch unmittelbare Beobachtung vergleicht.

Mit der Prüfung der Methode auf ihre Brauchbarkeit zur Bestimmung von B₁ bei biologischen Untersuchungen (z. B. im Harn) sind wir beschäftigt.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft.

51. Über Derivate des m- und p-Phenylen-diamins sowie des 6-Amino-oxindols

(29. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen¹⁾)

von **Paul Ruggli** und **Richard Grand**.

(15. III. 37.)

In Fortsetzung früherer Synthesen²⁾ von Derivaten des Benzodipyrrols (I) haben wir geprüft, ob sich der Aufbau von Indolderivaten aus Anilin und seinen Abkömmlingen, der längst von zahlreichen Forschern anlässlich der Indigosynthesen bearbeitet worden ist, auch mit zweiwertigen Komponenten wie m- und p-Phenylendiamin oder ähnlichen Substanzen ausführen lässt.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen gelingt die Synthese von Benzo-dipyrrolderivaten auch mit Diaminen der Benzolreihe³⁾ verhältnismässig glatt, wenn in den o-Stellungen zu den Aminogruppen Kohlenstoff-Seitenketten mit Carbonylgruppen in β -Stellung vorhanden sind, die unter Wasserabspaltung den Ring schliessen. Die

¹⁾ Letzte Mitteilung *Helv.* **20**, 272 (1937).

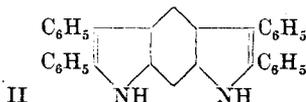
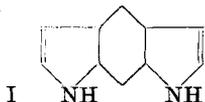
²⁾ *P. Ruggli* und Mitarbeiter, *Helv.* **16**, 69 (1933); **18**, 613 (1935); **19**, 326, 928 (1936).

³⁾ *P. Ruggli* und *O. Straub*, *Helv.* **19**, 326 (1936).

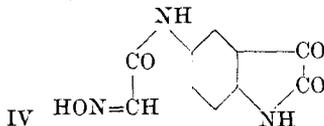
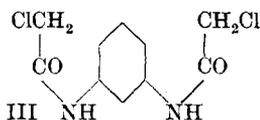
vorliegende Arbeit behandelt nun die schwierigere Frage, ob man vom Phenylen-diamin aus auch durch Substitution am Stickstoff zu Produkten mit Neigung zum Indol-Ringschluss gelangen kann.

Aus der Tatsache, dass Versuche zur Ausführung dieses nahe-
liegenden Gedankens in der Literatur nur spärlich erwähnt sind,
kann man schliessen, dass hier Schwierigkeiten auftreten. Dies ist
in der Tat der Fall, und zwar bestehen diese Schwierigkeiten haupt-
sächlich in einer gewissen Reaktionsträgheit, verbunden mit leichter
Verharzung der Diamine und ihrer Derivate.

Als positives Ergebnis ist für diesen speziellen Fall bisher nur
die Synthese des Tetraphenyl-benzo-dipyrrols (II) zu buchen, die
nach *Japp* und *Meldrum*¹⁾ aus m-Phenylen-diamin und zwei Molekeln
Benzoin gelingt. Vergleichbar hiermit ist auch die Synthese des-
selben Körpers nach *Ruggli* und *Petitjean*²⁾ aus m-Phenylen-dihydra-
zin nach der *Fischer*'schen Indolsynthese.



Ein negatives Ergebnis erhielt hingegen *Stollé*, als er ver-
suchte, seine Oxindol-Synthese aus Chloracet-anilid und Aluminium-
chlorid auf das Di-chloracetyl-m-phenylen-diamin (III) zu über-
tragen³⁾. Einen Teilerfolg erzielte *Borsche*⁴⁾, als er die *Sandmeyer*'sche
Isatinsynthese aus Anilin, Chloral und Hydroxylamin auf p-Phenylen-
diamin übertrug; er erreichte einen einseitigen Ringschluss zu IV⁵⁾.



I. Malonester-Derivate aus Diaminen.

Nach *R. Blank*⁶⁾ kann man durch Erhitzen von Anilido-malon-
ester (aus Anilin und Brom-malonester) auf 260—265° Alkohol ab-
spalten und zum Indoxylsäure-ester gelangen. Wir liessen Brom-
malonester auf m- und p-Phenylen-diamin sowie auf Benzidin ein-
wirken und erhielten die Verbindungen V, VI und VII, mit denen
analoge Ringschlussversuche angestellt wurden. Beim m-Phenylen-
di-(amino-malonester) (V) tritt die Abspaltung von Alkohol bereits

¹⁾ Soc. **75**, 1044 (1899); Proc. **1899**, 169; C. **1899**, II. 251, 1027.

²⁾ Helv. **19**, 928 (1936).

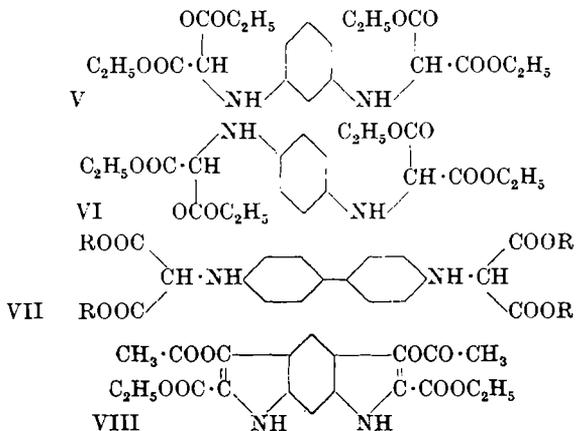
³⁾ J. pr. [2] **128**, 3 (1930).

⁴⁾ *Borsche, Weusmann und Fritzsche*, B. **57**, 1149 (1924).

⁵⁾ Auch *Nenitzescu* und *Scorbeanu* haben an einen — allerdings nicht aromatischen — Sechsring nur einen Pyrrolkern angeschlossen. Vgl. C. **1929**, I, 2185.

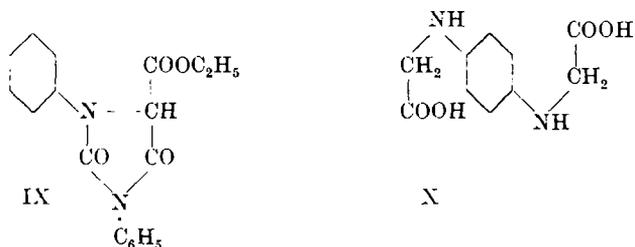
⁶⁾ B. **31**, 1812 (1898).

bei 205—220° unter Schäumen ein. Das Produkt verwandelt sich in eine klare, zähe Masse, die nur als Acetylderivat krystallisiert erhalten werden konnte. Die Analyse stimmt auf das erwartete 2,6-Di-carbäthoxy-3,5-di-acetoxy-benzo-dipyrrol (VIII), doch ist auch eine angulare Struktur denkbar. Die Reinausbeute betrug nur 7%; auch verläuft die Verseifung solcher Indoxylsäure-ester bekanntlich sehr schwer, d. h. nur in der Alkalischmelze. Ein indigoide[r] Farbstoff wurde bei einem solchen Schmelzversuch nicht erhalten.



Analoge Ringschlussversuche mit der p-Verbindung (VI, Alkoholabspaltung bei 190—205°) oder mit Benzidin-dimalonester (VII, Alkoholabspaltung bei 240—245°) führten nur zu amorphen Substanzen.

Anlässlich dieser Versuche wurde auch geprüft, ob man solche Ringschlüsse nicht mit andern Mitteln bei mässigerer Temperatur erzielen könnte, und u. a. die Einwirkung von Phenyl-isocyanat auf den einfachen Anilino-malonester untersucht, zugleich in der Absicht, den Wasserstoff der Iminogruppe festzulegen. Das erhaltene Produkt stimmt auf die Formel $C_{18}H_{16}O_4N_2$ und ist durch Aufnahme von Phenyl-isocyanat an der NH-Gruppe und Abspaltung einer Molekel Alkohol entstanden. Auch die Ergebnisse der Verseifung¹⁾, wie die Analogie zur Bildung anderer Imidazolderivate, sprechen für Formel IX.



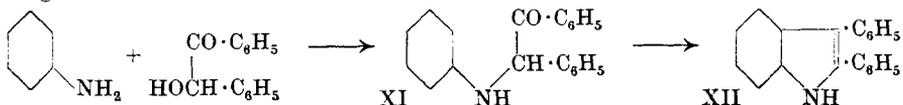
¹⁾ Vgl. Diss. R. Grand, Basel 1936.

II. Versuche mit *p*-Phenylen-di-glycin (X).

S. Fränkel¹⁾ hat *o*-, *m*- und *p*-Phenylen-di-glycin — die doppel-seitigen Analoga des zur Indigosynthese dienenden Phenyl-glycins — dargestellt und bei der Schmelze mit Ätzalkali kein Indigoid gefunden. Wir versuchten daher, die *p*-Verbindung (X) mit Thionylchlorid umzusetzen und das erwartete Säurechlorid mit Aluminiumchlorid beidseitig zum Ring zu schliessen. Es trat auch eine Reaktion ein, doch war das hellbraune Produkt schwerlöslich und nicht umkrystallisierbar, so dass man an eine polymolekulare Reaktion denken muss.

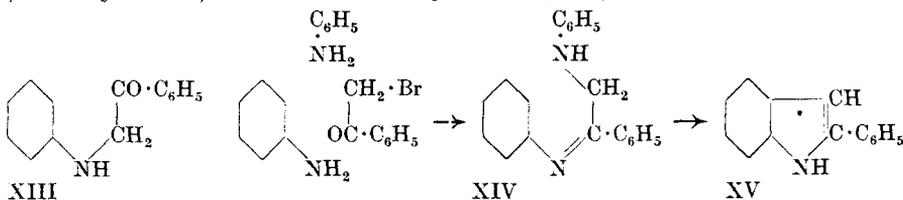
III. Umsetzungen von ω -Brom-acetophenon mit Diaminen.

Nach Japp²⁾ lässt sich aus Anilin und Benzoin 2,3-Diphenyl-indol (XII) darstellen, wobei Desyl-anilin (XI) als Zwischenprodukt angenommen wurde.



Die Reaktion wurde, wie bereits erwähnt, auch auf *m*-Phenylen-diamin übertragen. Um Produkte mit weniger Phenylgruppen zu erhalten, haben wir die Reaktion von ω -Brom-acetophenon (statt Benzoin) mit *m*-Phenylen-diamin untersucht.

Da solche Reaktionen nicht ganz einfach verlaufen, muss zuerst auf die viel diskutierte Reaktion von Brom-acetophenon mit Anilin hingewiesen werden. Die Reaktion gibt in der Kälte Phenacyl-anilin (XIII). Führt man sie aber in der Wärme aus, so entsteht unter Wasserabspaltung ein Phenyl-indol, aber nicht das erwartete β -Phenyl-indol, sondern α -Phenyl-indol (XV).



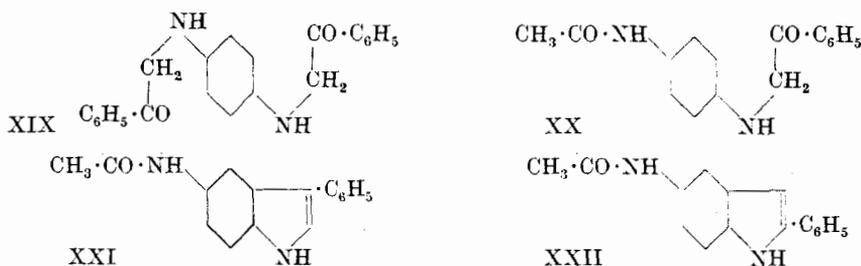
A. Bischler³⁾ hat diese zunächst schwer verständliche Reaktion so erklärt, dass im Brom-acetophenon nicht nur das Brom, sondern auch die Ketogruppe mit Anilin unter Bildung eines Körpers XIV reagiert, worauf dieser letztere Anilrest das eigentliche Indolgerüst bildet, indem die an Stelle des Broms eingetretene Anilino-Gruppe wieder abgespalten wird. Er konnte dies durch entsprechende „Markierung“ der beiden Anilin-molekeln durch Substituenten experimentell begründen. Japp und Murray⁴⁾ haben

¹⁾ B. 49, 487 (1916).

²⁾ Japp und Murray, Soc. 65, 892, 889 (1894); Richards, Soc. 97, 978 (1910).

³⁾ Bischler und Brion, B. 25, 2860 (1892); Bischler und Firemann, B. 26, 1336 (1893). Vgl. auch die Zusammenstellung bei J. Martinet, L'indigo et ses dérivés, S. 17, 18 (Paris 1926).

⁴⁾ loc. cit.

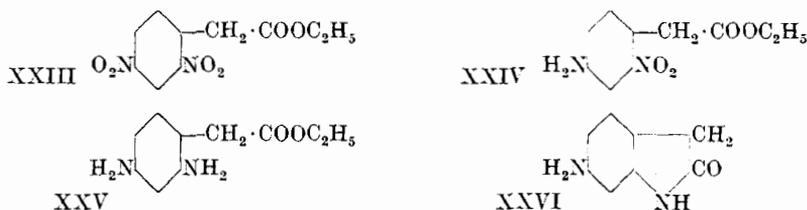


IV. Reaktionen mit 6-Amino-oxindol.

Auch das 6-Amino-oxindol (XXVI) interessierte in diesem Zusammenhang, da es als ringförmig acyliertes m-Phenylen-diamin betrachtet werden kann.

In der Literatur ist es nur in zwei Arbeiten beschrieben. *S. Gabriel* und *R. Meyer*¹⁾ erhielten es aus der durch Nitrieren von Phenyl-essigsäure dargestellten o,p-Dinitrophenyl-essigsäure durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure als eine Substanz, die sich in Lösung sowohl als Base wie als Chlorhydrat leicht dunkel färbt und verharzt. Sie stellten auch eine Diazo-nitroso-verbindung dar. *N. Kishi*²⁾ hat die Kondensation mit Aldehyden untersucht und festgestellt, dass in alkalischer oder neutraler Lösung das N-Benzalderivat, in stark saurer Lösung das C-Benzalderivat entsteht.

Wir haben die Darstellung verbessert, indem wir statt der Dinitro-phenyl-essigsäure ihren Äthylester (XXIII) reduzierten³⁾, und zwar auf katalytischem Wege. Einmal entstand dabei infolge Halb-Reduktion der bereits auf anderem Wege dargestellte⁴⁾ o-Nitro-p-amino-phenyl-essigester (XXIV). Bei normalem Verlauf wurde der bisher unbekannte Diamino-ester (XXV) erhalten, der durch ein Diacetyl- und Dibenzoyl-derivat sowie ein Pikrat gekennzeichnet wurde. Da dieser Ester (XXV) bei saurer Verseifung unter Wasserabspaltung in Amino-oxindol (XXVI) übergeht, wird die Reduktionslösung einfach nach Zusatz von Säure unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei das reine Chlorhydrat des Amino-oxindols krystallisiert (160 g aus 500 g Phenyl-essigsäure), das mit Ammoniak die Base ergibt.



¹⁾ B. 14, 823 (1881).

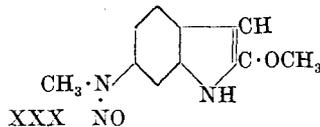
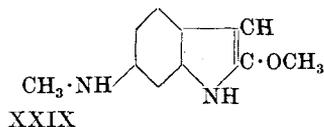
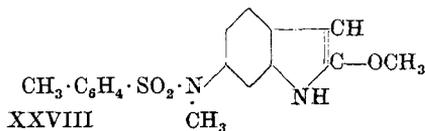
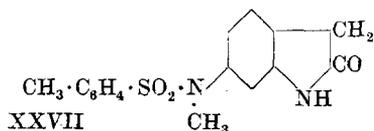
²⁾ C. 1927, II. 2459.

³⁾ Die freie Säure nimmt nur langsam Wasserstoff auf.

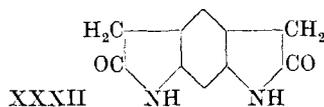
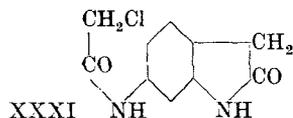
⁴⁾ *S. Gabriel* und *R. Meyer*, B. 14, 825 (1881).

Die Methylderivate und ihre Umsetzungen.

Wir gingen von dem Gedanken aus, über das N-Monomethyl-derivat ein N-Methyl-hydrazino-oxindol darzustellen, das z. B. mit Brenztraubensäure-ester die *Fischer'sche* Indolsynthese in ihrer mildesten Form geben sollte. Da mit alkalischem Formaldehyd ein polymeres Produkt entstand, haben wir das Toluolsulfo-derivat mit Dimethylsulfat methyliert. Neben dem N-Methylderivat (XXVII) entstand als Hauptprodukt ein Dimethylderivat (XXVIII), dessen zweite Methylgruppe offenbar am Sauerstoff des Oxindols steht, da es in Alkalien nicht löslich ist. Es leitet sich also von einer der beiden möglichen Enolformen ab. Durch saure Verseifung entstand das N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol (XXIX). Dieses liess sich am Stickstoff nitrosieren (XXX), aber das Nitroso-derivat gab bei den verschiedensten Reduktionen kein Methyl-hydrazinderivat.



Chloracetyl-6-amino-oxindol. *R. Stollé*¹⁾ hat gezeigt, dass Chloracetat-anilid beim Schmelzen mit Aluminiumchlorid bei 250° in Oxindol übergeht. Obwohl wir seine Ausbeuten („bis 85% der Theorie“) bei weitem nicht erreichten, haben wir in Analogie zu diesem Fall das Chloracetyl-6-amino-oxindol (XXXI) dargestellt. Es erwies sich als ein schwerlöslicher Körper, der mit Aluminiumchlorid nicht das Doppel-oxindol XXXII ergab, das übrigens schon von *Davies* und *Hickox*²⁾ sowie von *Ruggli* und *Bussemaker*³⁾ auf anderm Wege erhalten wurde. Bei der hier allein möglichen Aluminiumchlorid-Kochsalz-Schmelze trat bei 170—190° eine Reaktion unter völliger Zerstörung ein.



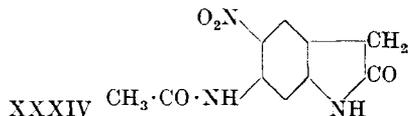
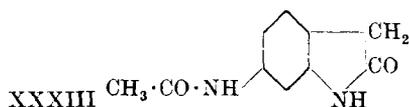
Nitrierung. Zur Nitrierung wurde zunächst das 6-Acetamino-oxindol (XXXIII) dargestellt. Es gab mit Salpetersäure eine rotbraune Nitroverbindung, von deren beiden in Betracht kommenden

¹⁾ J. pr. [2] 105, 137 (1922); 128, 1 (1930).

²⁾ Soc. 121, 2640 (1922).

³⁾ Helv. 18, 613 (1935).

Formeln wir XXXIV für die richtige halten. Durch Reduktion, Verseifung und Einwirkung von Ameisen- oder Essigsäure erschien die Angliederung eines Imidazolkerne möglich, doch wurden keine definierten Produkte erhalten.



Experimenteller Teil.

m-Phenylen-di-(amino-malonester) (V).

20 g *m*-Phenylen-diamin werden mit 44,4 g Brom-malonester (Molverhältnis 1 : 1) zusammengerieben und zwei Tage stehen gelassen; der feste grünliche Kuchen wird mit 200 cm³ Wasser und 100 cm³ 10-proz. Salzsäure ausgewaschen und der Rückstand auf Ton getrocknet. Rohausbeute 25 g oder 65 % der Theorie. Der Smp. liegt nach Umkrystallisieren aus heissem Alkohol bei 79°. Weisse verfilzte Nadeln, gut löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, ebenso in konz. Salzsäure.

0,1940 g Subst. gaben	0,4026 g CO ₂	und	0,1239 g H ₂ O
0,1758 g Subst. gaben	10,6 cm ³ N ₂	(10°, 725 mm)	
C ₂₀ H ₂₈ O ₈ N ₂	Ber. C 56,57	H 6,65	N 6,61%
	Gef. „ 56,59	„ 7,14	„ 6,85%

Ein Acetyl- oder Benzoylderivat konnte nicht erhalten werden.

p-Phenylen-di-(amino-malonester) (VI).

Die Darstellung erfolgte analog wie in der *m*-Reihe, wobei anfangs eine Temperatursteigerung von 24° auftrat. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol wurde der Smp. von 108° erreicht. Nahezu weisse verfilzte Nadeln, gut löslich in Alkohol, Essigester und Eisessig, etwas weniger in Benzol, Äther und Petroläther.

0,2465 g Subst. gaben	14,58 cm ³ N ₂	(13°, 738 mm)
C ₂₀ H ₂₈ O ₈ N ₂	Ber. N 6,61	Gef. N 6,75%

Beim Erhitzen von 10 g auf 180—210° wurden 1,8 g Alkohol (ber. 2,2 g) aufgefangen, es trat jedoch keine Krystallisation ein.

Benzidin-di-malonester (VII).

Die Darstellung aus Benzidin und Brom-malonester im Molekularverhältnis 1 : 1 erfolgte in analoger Weise und mit guter Ausbeute. Nach Umkrystallisieren aus Äthyl- und Amylalkohol lag der Smp. bei 134°.

0,2346 g Subst. gaben	10,65 cm ³ N ₂	(12°, 738 mm)
C ₂₀ H ₂₂ O ₈ N ₂	Ber. N 5,60	Gef. N 5,69%

2,6-Di-carbäthoxy-3,5-di-acetoxy-benzo-dipyrrol (VIII)¹⁾.

10 g m-Phenylen-di-(amino-malonester) werden im Glycerinbad 25 Minuten auf 210° erhitzt, wobei unter starkem Aufschäumen Alkohol entweicht, der durch die Jodoformprobe identifiziert wurde. Die erkaltete braune Schmelze wird mit 40 cm³ Essigsäure-anhydrid und 4 g wasserfreiem Natriumacetat 9 Stunden gekocht und darauf in 160 cm³ Wasser gegossen. Das abgeschiedene braune Öl wird beim Reiben zähflüssig und kann schliesslich durch Anreiben mit 35 cm³ Alkohol in kleinen Portionen pulvrig erhalten werden. Die erhaltenen 2,7 g Rohprodukt (Smp. 160°) ergaben nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol nur 0,7 g dunkelgelbe bis braune Kryställchen vom Smp. 180°.

5,986 mg Subst. gaben 12,647 mg CO₂ und 2,864 mg H₂O
 3,955 mg Subst. gaben 0,2381 cm³ N₂ (14°, 707 mm)

C ₂₀ H ₂₀ O ₈ N ₂	Ber. C 57,67	H 4,84	N 6,73%
	Gef. ,, 57,62	„ 5,35	„ 6,66%

1,3-Diphenyl-2,5-diketo-4-carbäthoxy-tetrahydro-imidazol (IX).

2 g Anilido-malonester wurden mit 2 g Phenyl-isocyanat eine Stunde auf 145° erhitzt. Nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit 10 cm³ Benzol aufgenommen, von etwas Diphenyl-harnstoff abfiltriert und eingedampft. Der dickflüssige Rückstand krystallisierte beim Anreiben mit Petroläther und gab nach wiederholtem Umlösen aus wenig verdünntem Alkohol weisse verfilzte Nadelchen vom Smp. 134,5°.

C ₁₈ H ₁₆ O ₄ N ₂	Ber. C 66,64	H 4,98	N 8,64%
	Gef. ,, 66,72	„ 5,08	„ 8,78%

Die alkalische Verseifung ergab Kohlendioxyd (als Kaliumcarbonat), Anilin und eine Dicarbonsäure, die beim Erhitzen Kohlendioxyd abgab und wohl Anilino-malonsäure war.

Di-phenacyl-m-phenylen-diamin (XVI).

4 g m-Phenylen-diamin werden in einer Mischung von 80 cm³ Äther und 20 cm³ Alkohol gelöst und zu einer Lösung von 7,4 g ω-Brom-acetophenon (Molverhältnis 1 : 1) in 25 cm³ Alkohol hinzugegeben. Nach kurzem Stehen bilden sich Krystalle, die nach eintägigem Stehen abgesaugt werden (8,1 g). Nach Weglösen der Salze mit salzsaurem Wasser wird der Rückstand (5 g) in 100 cm³ heissem Alkohol suspendiert und zur Lösung mit 20 cm³ Pyridin versetzt. Nach Filtrieren, Kratzen und Kühlen erhält man nur 0,8 g hellgelbe Krystalle vom unscharfen Smp. 164°. Die Mutterlauge gibt keine Krystalle mehr, ebenso verharzen grössere Mengen beim Umkrystallisieren. Hellbraunes, ziemlich schwer lösliches Pulver.

4,115 mg Subst. gaben 11,595 mg CO₂ und 2,325 mg H₂O
 2,725 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N₂ (16,5°, 729 mm)

C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber. C 76,70	H 5,86	N 8,14%
	Gef. ,, 76,85	„ 6,32	„ 8,92%

¹⁾ Die Struktur kann auch angular sein.

Phenacyl-m-nitranilin (XVII).

2,8 g m-Nitranilin werden in 20 cm³ heissem Alkohol gelöst und mit 4 g Brom-acetophenon versetzt. Nachdem die braune Lösung eine Stunde unter Rückfluss gekocht hat, kann man die in fast quantitativer Ausbeute ausfallenden gelben Krystalle ab-saugen, trocknen und aus Essigester umkrystallisieren; Smp. 168°. Orangefarbene verfilzte Nadeln, in den meisten Lösungsmitteln ziemlich leicht löslich.

5,170 mg Subst. gaben 0,468 cm³ N₂ (13,5°, 732 mm)
 $C_{14}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,94 Gef. N 10,74%

Di-phenacyl-p-phenylen-diamin (XIX).

In diesem Falle wurde zur Bindung des Bromwasserstoffs ver-suchsweise Natriumcarbonat zugesetzt. 4 g p-Phenylen-diamin, 4 g Natriumcarbonat und 8 g Brom-acetophenon wurden vermischt und mit 50 cm³ Alkohol übergossen. Nach 5 Minuten, in denen nur eine geringe Selbsterwärmung festgestellt wurde, erwärmte man 15 Minuten auf 55—60° und schliesslich wenige Minuten auf 70°. Nach Kühlen mit Eiswasser wurde der erhaltene braune Niederschlag abgesaugt, auf Ton getrocknet und mit einer Mischung von 25 cm³ 10-proz. Salzsäure und 125 cm³ Wasser aufgeköcht. Das Ungelöste schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Pyridin-Alkohol (1 : 1) unscharf bei 151°. In analysenreiner Form wurden nur 0,45 g erhalten, hellorange verfilzte Nadeln, in den gebräuchlichen Lösungs-mitteln ziemlich schwer löslich.

5,831 mg Subst. gaben 16,440 mg CO₂ und 3,180 mg H₂O
 5,081 mg Subst. gaben 0,372 cm³ N₂ (20,5°, 737 mm)
 $C_{22}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 76,70 H 5,86 N 8,14%
 Gef. „ 76,89 „ 6,10 „ 8,26%

Dieselbe Substanz wurde auch bei der Verseifung von XX auf weniger übersicht-lichem Wege erhalten, vgl. unten.

Das Pikrat entsteht aus der alkoholischen Suspension des Di-phenacyl-p-phenylen-diamins beim Versetzen mit alkoholischer Pikrinsäure; zuerst tritt Lösung ein, dann fallen gelbe Krystalle vom Smp. 124° aus.

Das Di-acetylderivat entsteht bei fünfständigem Kochen mit der 20-fachen Menge Essigsäure-anhydrid und der vierfachen Menge Natriumacetat. Bei der Zer-legung mit Wasser entsteht ein bald krystallisierendes Öl, das beim Anreiben mit Alkohol helle Krystalle gibt. Nach Umkrystallisieren aus Eisessig Smp. 227°.

p-Acetamino-phenacyl-anilin (XX).

Eine Lösung von 1,3 g ω -Brom-acetophenon in 15 cm³ Alkohol wird mit 1,4 g Natriumcarbonat und 1 g p-Amino-acetanilid versetzt und vorsichtig auf 50° erwärmt, worauf man die Temperatur 15 Mi-nuten lang auf 55—60° hält und schliesslich noch kurz auf 70° er-wärmt. Der abgesaugte dicke Niederschlag wird mit 50 cm³ 1-proz. Salzsäure aufgeköcht, wobei 1,4 g Rohprodukt oder 82% der Theorie

zurückbleiben. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol liegt der Smp. bei 173^o. Hellgelbe feine Nadeln, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind.

3,779 mg Subst. gaben 9,940 mg CO₂ und 2,120 mg H₂O
 $C_{16}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 71,52 H 6,01%
 Gef. „ 71,74 „ 6,27%

Ein Verseifungsversuch führte in merkwürdiger Reaktion zum Di-phenacyl-p-phenylen-diamin (XIX), indem die freigelegte Aminogruppe einen neuen Phenacylrest aufnahm, der offenbar durch Abspaltung dieses Restes aus einem andern Teil des Materials zur Verfügung stand. Die Ausbeute war entsprechend gering.

2 g p-Acetamino-phenacyl-anilin wurden mit 12 cm³ Eisessig und 12 cm³ konz. Salzsäure unter Zusatz von wenig Zinkstaub $\frac{5}{4}$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei nach anfänglicher Lösung weisse Krystalle des Dichlorhydrats des Di-phenacyl-p-phenylen-diamins ausfielen, die aus verdünntem salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert wurden.

$C_{22}H_{20}O_2N_2, 2 HCl$ Ber. Cl 17,03 Gef. Cl 17,48%

Mit Natronlauge wurde die Base (XIX) in Freiheit gesetzt, aus Pyridin-Alkohol umkrystallisiert und durch die Mischprobe identifiziert.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 76,70 H 5,86 N 8,14%
 Gef. „ 77,17 „ 5,32 „ 8,24%

5-Acetamino-phenyl-indol (XXI oder XXII).

2 g p-Acetamino-phenacyl-anilin (XX) werden mit 0,2 g p-Amino-acetanilid-chlorhydrat 10 Minuten lang im Ölbad auf 170—175^o erhitzt. Die erstarrte Masse wird mit 15 cm³ Alkohol gelöst, von Verunreinigungen abfiltriert und scheidet dann beim Stehen 0,35 g einer Substanz vom Rohsmp. 190—195^o ab. Aus der Mutterlauge werden durch Verdünnen mit Wasser weitere 0,7 g gewonnen. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig schmilzt der Körper bei 217^o.

4,790 mg Subst. gaben 13,375 mg CO₂ und 2,475 mg H₂O
 4,262 mg Subst. gaben 0,426 cm³ N₂ (22,5^o, 744 mm)
 $C_{16}H_{14}ON_2$ Ber. C 76,76 H 5,64 N 11,22%
 Gef. „ 76,15 „ 5,78 „ 11,30%

Darstellung von 6-Amino-oxindol (XXVI).

2,4-Dinitro-phenyl-essigsäure-äthylester (XXIII).

Dieser Körper wurde von *S. Gabriel* und *R. Meyer*¹⁾ erwähnt, aber seine Darstellung nicht angegeben. Wir haben 50 g 2,4-Dinitrophenyl-essigsäure mit 200 cm³ absolutem Alkohol und 20 cm³ konz. Schwefelsäure 5 Stunden gekocht und nach Eingiessen in Wasser das gelbe Öl ausgeäthert. Die mit Natriumbicarbonat gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Abdestillieren 45 g Ester als schwerflüssiges Öl, das direkt zur Reduktion verwendet

¹⁾ B. 14, 824 (1881).

wurde. Einige Male haben wir den Ester im Vakuum destilliert (Sdp. $_{13\text{ mm}}$ 200—210°), doch ist dies wegen gelegentlicher spontaner Zersetzung nicht empfehlenswert.

2,4-Diamino-phenyl-essigsäure-äthylester (XXV). 16 g Dinitro-ester werden in 100 cm³ Alkohol, 100 cm³ Essigester und 20 cm³ Wasser gelöst und mit 16 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe* hydriert, wobei in 24 Stunden die berechnete Menge Wasserstoff (8,5 Liter) aufgenommen wird. Das vom Katalysator abgesaugte, fast farblose Filtrat wird unter vermindertem Druck bei 40° im Kohlendioxydstrom auf ein kleines Volum abdestilliert, worauf beim Reiben 6 g Diamino-ester ausfallen¹⁾. Aus Alkohol weisse Nadeln vom Smp. 75°, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich sind.

2,850 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (23°, 750 mm)
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. N 14,43 Gef. N 14,65%

Di-acetylderivat, durch kurzes Aufkochen mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin erhalten, weisse Krystalle vom Smp. 190° aus Alkohol, unlöslich in verdünnter Salzsäure.

Di-benzoylderivat, durch kurzes Aufkochen mit Pyridin-Benzoylchlorid. Mit Wasser entsteht eine halb feste Masse, die beim Anreiben mit verdünntem Alkohol krystallisiert. Smp. 161° aus Alkohol.

Pikrat. In alkoholischer Lösung durch kurzes Erwärmen mit Pikrinsäure. Die gelben Krystalle werden aus sehr verdünnter alkoholischer Pikrinsäure umkrystallisiert. Zersetzungspunkt unscharf zwischen 165 und 215°.

6-Amino-oxindol (XXVI). Die in der oben beschriebenen Weise erhaltene Reduktionslösung aus 100 g Dinitro-phenyl-essig-ester wird durch eine dünne Schicht Tierkohle vom Katalysator abgesaugt und sofort mit Salzsäure versetzt. Bei stufenweisem Eindampfen unter vermindertem Druck bei 40—50° erhält man 56 g 6-Amino-oxindol-chlorhydrat oder 78% der Theorie. Das Chlorhydrat wird, in Wasser gelöst, mit Ammoniak versetzt, wobei das freie Amino-oxindol in verfilzten, fast weissen Nadeln ausfällt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol zeigt es den in der Literatur²⁾ angegebenen Smp. ca. 200° unter Zersetzung.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{ON}_2$ Ber. N 18,92 Gef. N 19,07%

Toluolsulfo-6-amino-oxindol. Zu einer Lösung von 10 g Amino-oxindol in 125 cm³ Pyridin, die auf 0° abgekühlt ist, werden in kleinen Portionen unter Schütteln 26 g p-Toluol-sulfochlorid in 80 cm³ Pyridin zugegeben. Nach viertelstündigem Stehen bei Zimmertemperatur beginnt die Krystallisation. Am andern Tag wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und aus Alkohol bis zur Konstanz des Smp. 228—229° umkrystallisiert. Weisse verfilzte Nadeln, leicht löslich in Natronlauge; die Ausbeute ist fast quantitativ.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ Ber. N 9,27 Gef. N 9,60%

¹⁾ Der Rest ist aus der Mutterlauge nur schwer in reiner Form zu gewinnen. Dass die Ausbeute höher ist, zeigt die direkte Überführung in 6-Amino-oxindol (siehe nächstes Präparat).

²⁾ *S. Gabriel* und *R. Meyer*, B. **14**, 823 (1881).

N,O-Dimethyl- und N-Monomethyl-toluolsulfo-6-amino-oxindol
(XVIII und XVII).

10 g Toluolsulfo-6-amino-oxindol werden in 36 cm³ 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 8,4 cm³ Dimethylsulfat in drei Portionen unter Schütteln umgesetzt, wobei unter starker Erwärmung ein Niederschlag ausfällt. Zum Schluss setzt man nochmals 8 cm³ Natronlauge und etwas Wasser zu und erwärmt 15 Minuten auf dem Wasserbad. Durch Absaugen erhält man 6,9 g Dimethyl-derivat (XVIII) oder 63% der Theorie, die aus Alkohol unter Zusatz von etwas Chloroform bis zum Smp. 203° umkrystallisiert werden. Tafelförmige Krystalle mit schwach rötlichem Stich, in den gewöhnlichen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich.

0,4694 g Subst. gaben 35,51 cm³ N₂ (14°, 745 mm)
C₁₇H₁₈O₃N₂S Ber. N 8,48 Gef. N 8,68%

Aus dem alkalischen Filtrat erhält man durch Ansäuern mit Salzsäure in 25-proz. Ausbeute das N-Monomethyl-toluolsulfo-derivat (XVII), das nach Umkrystallisieren aus Pyridin bei 253° schmilzt.

3,091 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N₂ (22°, 750 mm)
C₁₆H₁₆O₃N₂S Ber. N 8,86 Gef. N 8,83%

N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol (XXIX).

5 g Dimethyl-toluolsulfo-amino-oxindol werden mit 11,5 cm³ 80-proz. Schwefelsäure 20 Minuten lang auf 135—150° erhitzt, wobei eine dunkelbraune Lösung entsteht. Beim Abkühlen bildet sich ein Krystallbrei (Sulfat), der bei vorsichtigem Verdünnen mit Wasser in Lösung geht. Bei Zusatz von 10-proz. Natronlauge fällt ein grünlichweißer Niederschlag aus, Ausbeute 2 g oder 74% der Theorie. Nach verlustreichem Umkrystallisieren aus Alkohol, wobei die Krystalle dunkler werden, liegt der Smp. bei 165—166°.

4,445 mg Subst. gaben 11,080 mg CO₂ und 2,695 mg H₂O
0,1684 g Subst. gaben 24,27 cm³ N₂ (13°, 731 mm)
C₁₀H₁₂ON₂ Ber. C 68,14 H 6,87 N 15,91%
Gef. „ 67,98 „ 6,78 „ 16,30%

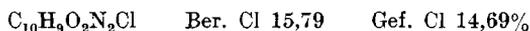
Nitroso-Derivat (XXX). 2 g N,O-Dimethyl-6-amino-oxindol werden in wenig konz. Salzsäure gelöst und unter guter Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Der braune Niederschlag wird wiederholt aus 50-proz. Alkohol, dann noch dreimal aus Aceton, dem einige Tropfen 10-proz. Essigsäure zugesetzt sind, umkrystallisiert, bis der Smp. 137° erreicht ist. Hellbraune, leicht lösliche Nadeln.

2,870; 1,576 mg Subst. gaben 0,515; 0,285 cm³ N₂ (20,5°, 739 mm; 19,5°, 736 mm)
C₁₀H₁₁O₂N₃ Ber. N 20,49 Gef. N 20,29; 20,44%

Ein Reduktionsversuch mit Zinkstaub in Alkohol-Eisessig ergab harzige Produkte, die katalytische Reduktion führte zu einer Base vom Rohsmp. ca. 160°, die aber mit aromatischen Aldehyden nicht reagierte und daher kein Hydrazinderivat sein konnte.

Chloracetyl-6-amino-oxindol (XXXI).

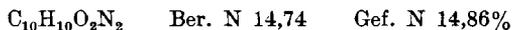
8,5 g 6-Amino-oxindol werden in 100 cm³ Dioxan und 60 cm³ Äther teils gelöst, teils suspendiert und tropfenweise unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2,2 cm³ Chlor-acetylchlorid ($\frac{1}{2}$ Mol) in 20 cm³ Äther versetzt. Nach eintägigem Stehen wird der weissgraue Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Es bleiben 2 g eines weissgrauen, sehr schwer löslichen Pulvers vom Zersp. über 270° zurück, die als Rohprodukt analysiert wurden.



Beim Erwärmen mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff findet keine Reaktion statt, in der Aluminiumchlorid-Kochsalz-Schmelze entwickelt sich bei 170—200° Chlorwasserstoff, doch konnten bei der Zerlegung nur schwarze Flocken isoliert werden.

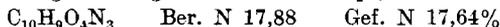
6-Acetamino-oxindol (XXXIII).

6 g 6-Amino-oxindol werden in möglichst wenig Pyridin gelöst und mit der berechneten Menge Essigsäure-anhydrid versetzt. Am andern Tage wird der Niederschlag abgesaugt; er ist sehr schwer löslich und konnte daher nur mit Alkohol, Wasser, Aceton, Essigester und Chloroform ausgekocht werden. Kleine braune Kryställchen, die sich oberhalb 335° zersetzen.



5-Nitro-derivat (XXXIV). 1 g 6-Acetamino-oxindol wird in 10 Minuten unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz in 5 cm³ rote rauchende Salpetersäure ($d = 1,51$) eingetragen, wobei die Temperatur zwischen -12 und 0° bleiben soll. Die Lösung wird kurz darauf auf Eis gegossen und der gelbbraune, gut ausgewaschene und getrocknete Niederschlag aus Nitrobenzol (unter teilweiser Verharzung) umkrystallisiert. Rotbraune Tafeln vom Zersp. 250—300°.

3,087 mg Subst. gaben 0,485 cm³ N₂ (22,5°, 731 mm)



Reduktionsversuche mit nachfolgender Acetylierung gaben ein unlösliches dunkles Pulver.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.