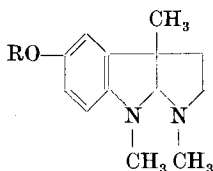


70. Über die Synthese eines physostigminähnlichen Körpers¹⁾

von E. Kretz, J. M. Müller und E. Schlittler.

(25. I. 52.)

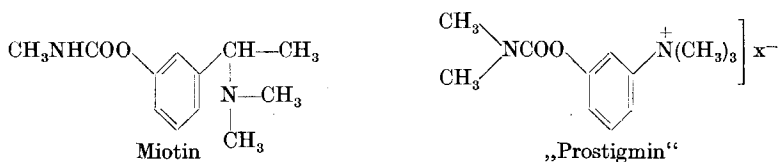
Das Physostigmin (Eserin), das Hauptalkaloid von *Physostigma venenosum* Balf., besitzt die Konstitution I:



I R = CH₃NHCO—
II R = C₂H₅—

Die Kombination von 1,3-Dimethylindolin mit einem Pyrrolidinring in 2,3-Stellung bildet ein Ringsystem, das in der Alkaloidchemie sonst unbekannt ist. Auch die Veresterung einer phenolischen Hydroxylgruppe durch N-Methylcarbaminsäure ist bei Naturstoffen sehr ungewöhnlich.

Für das Zustandekommen der typischen Physostigminwirkung scheint das Vorliegen einer Urethangruppierung Bedingung zu sein, denn es ist z. B. das Eserethol (II) physiologisch völlig inaktiv. Durch die schönen Untersuchungen von *Stedman*²⁾, *Aeschlimann & Reinert*³⁾ und anderen⁴⁾ wurde gezeigt, dass im übrigen das tricyclische Ringsystem sehr stark abgeändert werden kann, ohne dass sich die physiologische Wirkung verändert oder verloren geht. Diese Tatsache wird am besten dadurch belegt, dass die beiden Verbindungen Miotin und „Prostigmin“ trotz starker Modifikation ihrer Struktur immer noch physostigminähnlich wirken.



Wir haben uns mit der Frage befasst, wie sich die Wirkung von chemisch physostigminähnlich gebauten Körpern ändert, wenn die

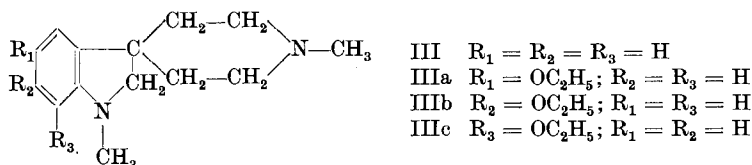
¹⁾ Auszug aus der Dissertation *E. Kretz*, Basel 1949.

²⁾ *E. Stedman*, *Biochem. J.* **20**, 719 (1926); **23**, 17 (1929); *Soc.* **1929**, 609. *A. C. White & E. Stedman*, *J. Pharm. exp. Ther.* **41**, 259 (1931).

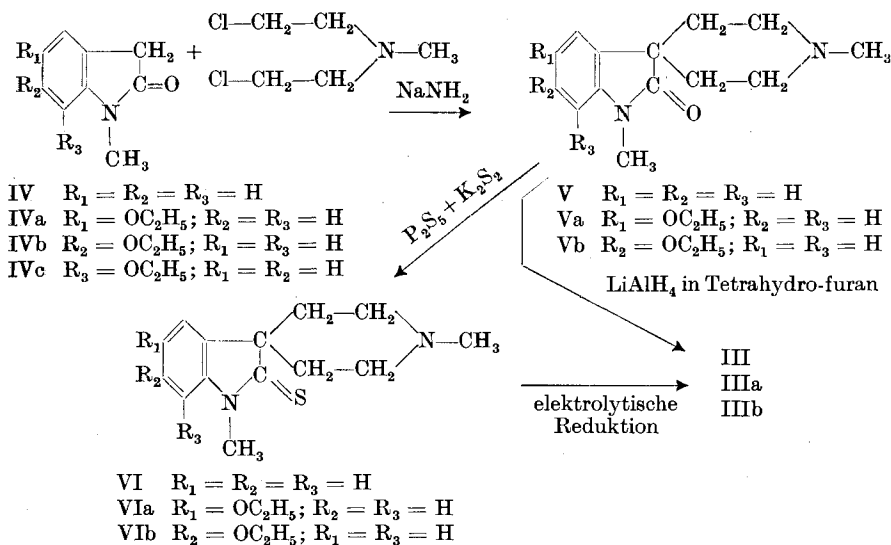
³⁾ *J. A. Aeschlimann & M. Reinert*, *J. Pharm. exp. Ther.* **43**, 413 (1931).

⁴⁾ Vgl. *G. Barger*, „From Physostigmine to Prostigmin“, *Festschrift E. C. Borell* 1936, 7.

Vereinfachung des Grundskeletts weniger weit getrieben wird, als in den beiden obgenannten Verbindungen. Als Beispiele für unsere Untersuchungen haben wir Indoline gewählt, die einen Heteroring nicht in 2,3-Stellung, sondern in 3-Stellung spirocyclisch eingehängt enthalten. Das Grundskelett unserer Verbindungen bildet der folgende Körper:



Es hat sich bei unseren Arbeiten darum gehandelt, Oxindole aufzubauen, die in Stellung 3 einen spirocyclisch gebundenen Piperidinring und in den verschiedenen Stellungen des Benzolkerns Alkoxygruppen tragen. Verbindungen dieses Typs sind nach einem Verfahren von *Eisleb*¹⁾ auf dem nachfolgenden Weg leicht zugänglich. Die so erhaltenen Oxindole haben wir anschliessend nach den skizzierten Methoden zu Indolinen reduziert²⁾.



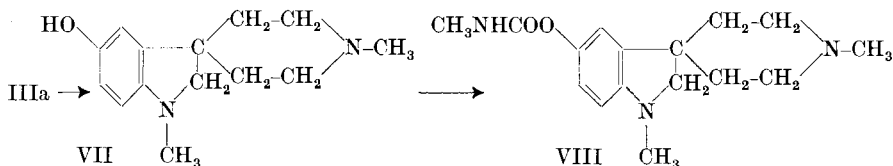
Die Abspaltung der Alkoxygruppe aus den Indolinverbindungen wurde durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid auf 180° durchgeführt. Die Überführung des Phenols VII in das N-Methylurethan VIII geschah mittels Methylisocyanat³⁾.

¹⁾ *O. Eisleb*, B. **74**, 1433 (1941).

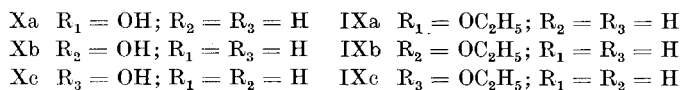
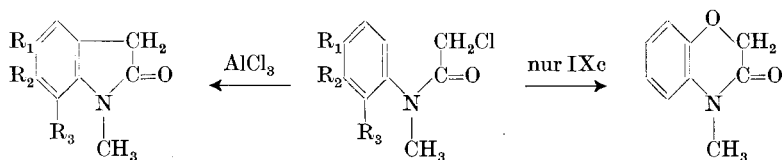
²⁾ Vgl. *A. Uffer & E. Schlittler*, Helv. **31**, 1397 (1948); *C. A. Grob & H. J. U. Schmid*, Helv. **33**, 1955 (1950); *A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann*, Helv. **33**, 2254 (1950).

³⁾ Vgl. *M. Polonovski & C. Nitzberg*, Bl. [IV] **19**, 33 (1916).

Die als Ausgangsstoffe dienenden substituierten Oxindole (Xa–c) werden durch *Friedel-Crafts*-Synthesen aus den Chloracetylderivaten (IXa–c) der entsprechenden aromatischen Amine gewonnen. Durch die Einwirkung von Aluminiumchlorid geht dabei meist die schützende



Alkylgruppe verloren, und das phenolische Oxindol muss nachalkyliert werden. Der Ringschluss zum 1-Methyl-5-oxy-oxindol (Xa)¹⁾ und 1-Methyl-6-oxy-oxindol (Xb) verläuft normal. Im Gegensatz dazu wurde 1-Methyl-7-oxy-oxindol (Xc) nur in geringer Menge erhalten. Ein beim Ringschluss isoliertes neutrales Nebenprodukt stellt eventuell den heterocyclischen Körper XI dar:



Der Verlauf der *Eisleb*-Kondensation (IV \rightarrow V) scheint bis zu einem gewissen Grad von den Substituenten im Benzolring des Oxindols abhängig zu sein. Die besten Ausbeuten erhielten wir beim unsubstituierten Oxindol (51 %; vgl. *Eisleb*, loc. cit.) und beim 5-Äthoxyoxindol (38–48 %). Aus diesem Grunde haben wir einstweilen nur die Synthesen der Verbindungen III und IIIa vollendet, in der Annahme, dass namentlich der Körper VIII uns bereits Schlüsse auf Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu ziehen erlaube.

Trotz des Vorliegens einer Urethangruppierung und der Tatsache, dass die Veränderung des Grundskeletts nicht eine derart weitgehende ist wie beim Miotin und „Prostigmin“, ist die Cholinesterasehemmung durch die Verbindung VIII *in vitro* ungefähr 100–1000mal geringer als diejenige des Physostigmins und „Prostigmins“. Wie Eserethol erweisen sich andererseits die Verbindungen III und IIIa als völlig inaktiv.

¹⁾ P. L. Julian, J. Pikel & F. E. Wantz, Am. Soc. **57**, 2029, 565 (1935).

Experimenteller Teil.

A. Darstellung des 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-N-methyl-carbamoxy-indolins (VIII).

1. 1-Methyl-5-äthoxy-oxindol (IVa) wurde nach *Julian, Pikel & Wantz*¹⁾ aus N-methyl-p-phenetidin über dessen Chloracetylderivat und 1-Methyl-5-oxy-oxindol hergestellt.

2. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-äthoxy-oxindol (Va). 68 g 1-Methyl-5-äthoxy-oxindol und 61 g N-Methyl-N,N-di-(β -chloräthyl)-amin (dargestellt aus 75,2 g seines Hydrochlorids) in 350 ml abs. Toluol wurden unter Rühren und geeigneter Kühlung mit 29,7 g pulverisiertem Natriumamid langsam portionenweise so versetzt, dass sich die Temperatur zwischen 35 und 45° hielt. Darauf wurde langsam erwärmt und schliesslich 2 Std. unter Rühren am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurden tropfenweise ca. 10 ml Äthanol zur Zerstörung des überschüssigen Natriumamids zugegeben. Dann wurde durch Ausschütteln mit zweimal 200 ml Wasser das gebildete Kochsalz entfernt und das Toluol so oft mit 2-n. Salzsäure (total ca. 500 ml) ausgeschüttelt (Emulsionen zentrifugiert), bis mit *Mayer's* Reagens kein Niederschlag mehr entstand. Die Salzsäureauszüge wurden vereinigt, filtriert, mit Ammoniak unter Kühlung alkalisch gemacht, zur Vermeidung von Emulsionen auf ca. 2 Liter verdünnt und fünfmal mit Äther (total 2,5 Liter) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit geglühter Pottasche wurde der Äther abgedampft und der dunkelrote ölige Rückstand fünfmal mit 500 ml Petroläther (50–70°) ausgekocht. Der Petroläther wurde abdestilliert, und das zurückbleibende hellrote Öl kristallisierte zu fast farblosen rosettenförmigen Aggregaten. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 46,5 g. Die Ausbeuten bewegten sich allgemein zwischen 38 und 48% d.Th. Zur Analyse wurde dreimal aus Petroläther (30–50°) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: kleine farblose Prismen vom Smp. 82–83°.

2,738 mg Subst. gaben 7,044 mg CO₂ und 1,987 mg H₂O

3,208 mg Subst. gaben 0,303 cm³ N₂ (25°, 740 mm)

C₁₆H₂₂O₂N₂ Ber. C 70,07 H 8,03 N 10,22%
Gef. „ 70,21 „ 8,12 „ 10,29%

3. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-äthoxy-indolin (IIIa).
a. *Darstellung durch elektrolytische Reduktion des Thiooxindols (VIa)*. 2 g des Oxindols in 20 ml siedendem Xylol wurden unter gutem Rühren mit 1,6 g fein verteiltem Phosphor-pentasulfid versetzt, dann wurden im Laufe von zwei Std. 2,4 g pulverisiertes Kaliumsulfid in kleinen Portionen in die siedende Lösung eingetragen. Dann wurde der dabei gebildete feste Rückstand zerkleinert und weitere fünf Std. am Rückfluss gekocht. Darnach wurde das Xylol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert, mit einigen Tropfen konz. Ammoniak versetzt und fünfmal mit je 50 ml Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit geglühter Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in wenig absolutem Methanol kalt gelöst, durch Tierkoble filtriert und im Vakuum eingeengt. Es wurden 1,5 g orange-gelb gefärbte Kristalle des 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-äthoxy-thiooxindols vom Smp. 133–137° erhalten. Dieses wurde zur Analyse viermal aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum über Phosphor-pentoxid getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 139–140°.

4,151 mg Subst. gaben 10,09 mg CO₂ und 2,918 mg H₂O

2,870 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N₂ (22°, 740 mm)

6,260 mg Subst. verbrauchten 2,153 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₁₆H₂₂ON₂S Ber. C 66,17 H 7,64 N 9,65 S 11,04%
Gef. „ 66,31 „ 7,87 „ 9,46 „ 11,03%

Zur Reduktion wurden 580 mg Thiooxindol in 25 ml Eisessig gelöst, mit 25 ml 50-proz. Schwefelsäure versetzt und eine halbe Std. an einer Bleikathode von 45 cm² Ober-

¹⁾ Am. Soc. 57, 2029, 565 (1935).

fläche bei einer Stromstärke von 15 A elektrolysiert. Durch Kühlung wurde die Temperatur bei 60—70° gehalten. Nach beendeter Reduktion wurde die Kathodenlösung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, filtriert, mit Ammoniak alkalisch gemacht und fünfmal mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Trocknen mit geglühter Pottasche wurde das Chloroform entfernt und das resultierende dunkelgelbe Öl (460 mg) durch Chromatographie an 15 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) gereinigt. Durch Petroläther wurden 360 mg der Indolinbase als farbloses Öl eluiert. Dieses wurde in 1 ml Methanol gelöst, mit methylalkoholischer Salzsäure bis zur schwachsauren Reaktion versetzt und durch Zusatz von absolutem Äther als Hydrochlorid gefällt. Zur Analyse wurde dreimal aus absolutem Methylalkohol unter Zusatz von absolutem Äther (1:1) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet: das Dihydrochlorid bildet sehr hygroskopische, farblose Nadelchen, die sich an der Luft ziemlich rasch verfärben. Smp. 231—232°.

3,524 mg Subst. gaben 7,460 mg CO₂ und 2,582 mg H₂O

3,115 mg Subst. gaben 0,238 cm³ N₂ (23°, 746 mm)

5,310 mg Subst. gaben 4,404 mg AgCl

C₁₆H₂₄ON₂ · 2HCl Ber. C 57,65 H 7,86 N 8,41 Cl 21,28%

Gef. „ 57,48 „ 8,15 „ 8,62 „ 20,52%

b. *Darstellung durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid.* 19,4 g des Oxindols Va in 400 ml Tetrahydro-furan wurden zu einer Aufschlammung von 19,4 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther erst langsam, später rascher zugegeben. Dann wurde die Mischung in einer Atmosphäre von CO₂-freiem Stickstoff 4 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 200 ml Eiswasser zersetzt und das Tetrahydro-furan auf dem Wasserbad abdestilliert. Hierauf wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 80 ml konz. Salzsäure stark sauer gemacht und unter möglichster Vermeidung des Zutritts von Luft dreimal mit je 250 ml Äther ausgeschüttelt. Anschliessend wurde mit 70 ml konz. (10-n.) Natronlauge unter Eiskühlung wieder alkalisch gemacht und die nun ca. 600 ml umfassende wässrige Lösung mit 1 Liter Äther ausgeschüttelt. Die dabei entstandene Emulsion wurde zentrifugiert, der Äther abgetrennt und die zurückbleibende wässrige Lösung (gesättigt mit Kochsalz) sowie der feste schmierige Rückstand noch zwei- bis dreimal mit 300 ml Äther behandelt. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit geglühter Pottasche getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das resultierende hellbraune Öl der Indolinbase wurde zur Überführung in das Hydrochlorid in 10 ml Methanol gelöst, mit 10-proz. methylalkoholischer Salzsäure bis zur schwachsauren Reaktion versetzt und durch Zugabe von 20 ml Äther auskristallisiert. Ausbeute an rohem, fast farblosem Dihydrochlorid 17,85 g (76% d.Th.). Während die Ausfällung in Gegenwart von genügend Salzsäure das Dihydrochlorid (Smp. 231—233°) lieferte, erhielt man daraus nach mehrmaligem Umkristallisieren aus salzsäurefreiem Methanol-Äther das Monohydrochlorid (Smp. 233—235°).

4,220 mg Subst. gaben 10,02 mg CO₂ und 3,20 mg H₂O

7,110 mg Subst. gaben 0,598 cm³ N₂ (21°, 744 mm)

2,305 mg Subst. verbr. 0,94 cm³ AgNO₃ (f = 0,275)

C₁₆H₂₄ON₂ · HCl Ber. C 64,74 H 8,49 N 9,44 Cl 11,95%

Gef. „ 64,79 „ 8,48 „ 9,46 „ 11,21%

4. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-oxy-indolin (VII). 6,0 g des obigen Dihydrochlorids wurden in einem Kolben von 250 ml Inhalt mit 50 g Pyridinhydrochlorid gut durchgemischt und im Stickstoffstrom 4 Std. auf 180—190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht (pH ca. 9) und mit 200 ml Chloroform extrahiert. Anschliessend wurde die wässrige Lösung mit Kochsalz gesättigt und nochmals mit 100 ml Chloroform extrahiert. Sämtliche Operationen der Aufarbeitung wurden unter möglichster Vermeidung des Zutritts von Luft vorgenommen, da sich die Base als sehr sauerstoffempfindlich erwiesen hatte. Die Chloroformextrakte wurden zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis auf ein kleines Volumen

eingengt. Aus dieser Lösung schieden sich 2,3 g des Phenols als hellviolette Kristalle ab. Aus der Mutterlauge wurden noch 1,1 g weniger reine Substanz gewonnen. Da eine Reinigung infolge der grossen Unbeständigkeit fast unmöglich und mit grossen Verlusten verbunden war, wurde das Rohprodukt direkt zur Weiterreaktion verwendet. Zur Analyse wurde ein Teil des Rohproduktes in möglichst wenig Methanol gelöst, mit Norit bei 30–40° behandelt, unter Stickstoff filtriert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Das resultierende, fast farblose Produkt wurde noch zweimal aus Aceton umkristallisiert, wobei farblose, in Rosetten angeordnete Nadeln und Stengel vom Smp. 192–198° erhalten wurden.

3,846 mg Subst. gaben 10,12 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O

3,220 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C₁₄H₂₀ON₂ Ber. C 72,38 H 8,68 N 12,06%

Gef. „ 71,81 „ 8,61 „ 11,92%

5. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-N-methylcarbamoxy-indolin (VIII). 2,3 g der rohen Phenolbase wurden mit drei Tropfen Triäthylamin und hierauf unter Kühlung und Rühren portionenweise mit 7,5 ml Methylisocyanat versetzt. Nachdem alle Substanz in Lösung gegangen war, wurde das Gemisch noch 24 Std. bei 20° stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde zuerst der Überschuss an Methylisocyanat im Vakuum entfernt und darauf der Rückstand erschöpfend mit warmem Benzol (70–100 ml) extrahiert. Dann wurde die Benzollösung unter Zugabe von Eis unter Stickstoff zweimal mit 20 ml 2-n. NaOH ausgeschüttelt, anschliessend mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung dreimal gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei der Rückstand nach kurzer Zeit kristallisierte. Die Ausbeute betrug 600 mg, wozu noch 100 mg aus der in gleicher Weise umgesetzten Mutterlaugefraktion (1,1 g) kamen, d. s. 13% d.Th. bezogen auf das Hydrochlorid der Äthoxybase IIIa. Zur Analyse wurde die Base zweimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, Smp. 140–141°.

4,489 mg Subst. gaben 10,96 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

3,710 mg Subst. gaben 0,480 cm³ N₂ (21°, 746 mm)

C₁₆H₂₃O₂N₃ Ber. C 66,41 H 8,01 N 14,52%

Gef. „ 66,62 „ 8,07 „ 14,74%

B. Darstellung von 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-6-äthoxy-indolin.

Die Vorschriften entsprechen in der Regel denjenigen für die p-Reihe (siehe unter A).

1. N-Methyl-m-phenetidid. Aus 71,6 g m-Phenacetin wurden 52 g N-Methyl-m-phenetidid vom Sdp. 138–140°/15 mm erhalten. Zur Analyse wurde das N-Benzoyl-Derivat hergestellt, dreimal aus absolutem Methanol umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 109–110°.

4,278 mg Subst. gaben 11,80 mg CO₂ und 2,460 mg H₂O

5,179 mg Subst. gaben 0,256 cm³ N₂ (24°, 748 mm)

C₁₆H₁₇O₂N Ber. C 75,27 H 6,71 N 5,49%

Gef. „ 75,27 „ 6,44 „ 5,59%

2. N-Methyl-chloroacetyl-m-phenetidid (IX b). Aus 45,3 g N-Methyl-m-phenetidid wurden 60,4 g (89% d.Th.) roher Kristalle des Chloroacetylderivates vom Smp. 70–72° erhalten. Zur Analyse wurde dreimal aus Ligroin umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 73–74°.

3,995 mg Subst. gaben 8,492 mg CO₂ und 2,133 mg H₂O

5,331 mg Subst. gaben 0,296 cm³ N₂ (22°, 738 mm)

C₁₁H₁₄O₂NCl Ber. C 58,03 H 6,15 N 6,15%

Gef. „ 58,01 „ 5,98 „ 6,20%

3. 1-Methyl-6-oxy-oxindol (X b). Ausbeute 4,5 g (92% d.Th.) ausgehend von 6,84 g Chloroacetylderivat. Zur Analyse wurde zweimal aus 96-proz. Alkohol umkristalli-

siert und 12 Std. im Hochvakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 209—210°.

3,729 mg Subst. gaben 9,061 mg CO₂ und 1,879 mg H₂O
 4,061 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N₂ (24°, 741 mm)
 C₉H₉O₂N Ber. C 66,26 H 5,52 N 8,59%
 Gef. ,, 66,31 ,, 5,64 ,, 8,42%

4. 1-Methyl-6-äthoxy-oxindol (IVb). Ausbeute 10,6 g (55% d.Th.) ausgehend von 16,3 g 1-Methyl-6-oxy-oxindol. Zur Analyse wurde dreimal aus Petroläther (50—70°) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 72—73°.

4,226 mg Subst. gaben 10,698 mg CO₂ und 2,650 mg H₂O
 5,011 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (23°, 740 mm)
 C₁₁H₁₃O₂N Ber. C 69,11 H 6,81 N 7,33%
 Gef. ,, 69,08 ,, 7,02 ,, 7,44%

5. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-6-äthoxy-oxindol (Vb). Ausbeute 2,3 g fast farblose Kristalle (37% d.Th.), erhalten durch Kondensation von 3,9 g 1-Methyl-6-äthoxy-oxindol mit 3,5 g N-Methyl-N,N-di-(β-chloräthyl)-amin mittels 1,7 g Natriumamid. Zur Analyse wurde dreimal aus Petroläther (50—70°) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 125—126°.

4,017 mg Subst. gaben 10,430 mg CO₂ und 3,000 mg H₂O
 3,434 mg Subst. gaben 0,319 cm³ N₂ (24°, 742 mm)
 C₁₆H₂₂O₂N₂ Ber. C 70,07 H 8,03 N 10,22%
 Gef. ,, 69,92 ,, 8,25 ,, 10,42%

6. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-6-äthoxy-thiooxindol (VIb). Die Sulfurierung wurde wie beim 5-Äthoxy-Derivat (Va) ausgeführt. Nach beendigter Reaktion wurde die heisse Xylollösung abdekantiert, der Rückstand zweimal mit je 40 ml Xylol ausgekocht und die vereinigten Xylolextrakte eingedampft. Der Rückstand wurde darauf in möglichst wenig absolutem Methanol kalt gelöst, durch Tierkohle filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 1,4 g orangerote Kristalle vom Smp. 126—130° erhalten. Zur Analyse wurde viermal aus abs. Methanol umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet: hellgelbe Nadeln vom Smp. 133—134°.

3,773 mg Subst. gaben 9,180 mg CO₂ und 2,658 mg H₂O
 3,012 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (22°, 740 mm)
 3,656 mg Subst. verbr. 1,257 cm³ 0,02-n. KJO₃
 C₁₆H₂₂ON₂S Ber. C 66,17 H 7,64 N 9,65 S 11,04%
 Gef. ,, 66,40 ,, 7,88 ,, 9,54 ,, 11,02%

7. 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-6-äthoxy-indolin (IIb). Die elektrolytische Reduktion (wie beim 5-Äthoxyderivat VIa durchgeführt) ergab 320 mg kristallisiertes Rohprodukt. Zur Analyse wurde viermal aus reinem Pentan umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 68—69°.

3,530 mg Subst. gaben 9,526 mg CO₂ und 2,913 mg H₂O
 2,380 mg Subst. gaben 0,222 cm³ N₂ (24°, 753 mm)
 C₁₆H₂₄ON₂ Ber. C 73,84 H 9,23 N 10,77%
 Gef. ,, 73,64 ,, 9,24 ,, 10,62%

C. Darstellung von 1-Methyl-7-oxy-oxindol.

1. N-Methyl-o-phenetid. Zu 9,2 g pulverisiertem Natrium (Einliterkolben, unter 200 ml Benzol) wurden 71,6 g o-Phenacetin gegeben. Nach dem Einsetzen der Reaktion wurde das Benzol zum Sieden erhitzt und die gebildete Natriumverbindung, welche diesmal in Lösung vorliegt, zwei Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde vom nicht umgesetzten Natrium abgegossen, 32 g Dimethylsulfat eingetropfelt, eine Std. auf dem Wasserbad erwärmt, abgekühlt und zuerst mit Wasser, dann dreimal mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Benzol im Vakuum vollständig abdestilliert, zum Rückstand eine Lösung von 56 g Natriumhydroxyd in 200 ml

Alkohol und 20 ml Wasser gegeben und 48 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde zum Lösen der anorganischen Salze Wasser zugegeben und fünfmal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden dreimal mit je 150 ml 2-n. Salzsäure durchgeschüttelt, die salzsaure Lösung des N-Methyl-o-phenetidins unter guter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und fünfmal mit je 150 ml Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers ging das N-Methyl-o-phenetidin im Vakuum bei 15 mm als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 124—130° über. Ausbeute 20,6 g (34% d.Th.). Zur Analyse wurde das p-Nitrobenzoylderivat hergestellt und nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: gelbe Nadelchen vom Smp. 152—153°.

4,295 mg Subst. gaben 10,050 mg CO₂ und 2,060 mg H₂O

2,636 mg Subst. gaben 0,220 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₁₆H₁₆O₄N₂ Ber. C 63,99 H 5,37 N 9,33%
Gef. „ 63,85 „ 5,37 „ 9,37%

2. N-Methyl-chloracetyl-o-phenetidin (IXc). Darstellungsweise wie beim p-Derivat. Der nach dem Abdestillieren des Benzols erhaltene zähflüssige Rückstand wurde aus 1500 ml Petroläther (30—50°) unter Zusatz von wenigen ml Äther kristallisiert. Ausbeute 54,6 g, ausgehend von 45,3 g N-Methyl-o-phenetidin. Zur Analyse wurde viermal aus Petroläther (30—50°) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose, derbe Kristalle vom Smp. 42—43°.

4,118 mg Subst. gaben 8,782 mg CO₂ und 2,230 mg H₂O

4,576 mg Subst. gaben 0,256 cm³ N₂ (22°, 738 mm)

C₁₁H₁₄O₂NCl Ber. C 58,03 H 6,15 N 6,15%
Gef. „ 58,19 „ 6,06 „ 6,29%

3. Ringschluss zum 1-Methyl-7-oxy-oxindol (Xc). Beim Ringschluss mit Aluminiumchlorid wurde mehrheitlich nicht das gewünschte 1-Methyl-7-oxy-oxindol, sondern das neutrale N-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazon-(3) erhalten. Somit scheint in diesem Falle die Bildung des sechsgliedrigen Ringsystems unter Beiziehung der Phenolgruppe die bevorzugte Reaktion zu sein. 6,84 g N-Methyl-chloracetyl-o-phenetidin wurden mit 6,84 g Aluminiumchlorid verrieben und im Luftbad auf 150° erhitzt. Nach 10 Min. wurden nochmals 6,84 g Aluminiumchlorid zugegeben und unter Rühren zwei Std. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Pulverisieren wurde das Reaktionsprodukt mit 50 g Eis zersetzt, die entstandene braune Schmiere samt der wässrigen Lösung mit 2-n. Salzsäure angesäuert und fünfmal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Das 1-Methyl-7-oxy-oxindol wurde durch dreimaliges Ausziehen des Chloroforms mit 2-n. Natronlauge von dem N-Methyl-dihydro-benzoxazon getrennt. Die Natronlaugeauszüge wurden vereinigt, angesäuert, fünfmal mit absolutem Äther ausgeschüttelt, der Äther mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Ausbeute 2,5 g rohes, durch saure Zersetzungsprodukte des N-Methyl-dihydro-benzoxazons stark verunreinigtes 1-Methyl-7-oxy-oxindol. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan wurde ca. 1 g Oxy-oxindol vom Smp. 221—224° erhalten. Zur Analyse wurde dreimal aus absolutem Cyclohexan umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 227—228°.

3,028 mg Subst. gaben 7,357 mg CO₂ und 1,550 mg H₂O

4,109 mg Subst. gaben 0,322 cm³ N₂ (24°, 732 mm)

C₉H₉O₂N Ber. C 66,26 H 5,52 N 8,59%
Gef. „ 66,30 „ 5,73 „ 8,68%

N-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazon-(3) (XI): Aus obiger Chloroformlösung wurden nach Ausschüteln mit verd. Natronlauge und Abdestillieren des Chloroforms 1,6 g N-Methyl-dihydro-benzoxazon XI vom Smp. 53—55° erhalten. Zur Analyse wurde viermal aus Petroläther (30—50°) umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 56—57°.

3,350 mg Subst. gaben 8,103 mg CO₂ und 1,653 mg H₂O

3,608 mg Subst. gaben 0,269 cm³ N₂ (24°, 748 mm)

C₉H₉O₂N Ber. C 66,26 H 5,52 N 8,59%
Gef. „ 66,01 „ 5,52 „ 8,40%

D. Darstellung des 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-indolins (III)

20 g 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-oxindol (dargestellt nach *Eisleb*¹⁾) in 300 ml Tetrahydro-furan wurden zu einer Aufschlammung von 20 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther gegeben und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Aufarbeitung nach Abschnitt A, 3b. Das aus der Ätherextraktion resultierende gelbe Öl erstarrte im Kühlschrank zu einer derben Kristallmasse. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther betrug die Ausbeute 17,8 g (95% d.Th.). Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther (40—50°) umkristallisiert und 3 Std. im Hochvakuum getrocknet: farblose, platten- bis stengelförmige Kristalle vom Smp. 49—50°.

4,395 mg Subst. gaben 12,48 mg CO₂ und 3,78 mg H₂O

3,700 mg Subst. gaben 0,431 cm³ N₂ (22°, 730 mm)

C ₁₄ H ₂₀ N ₂	Ber. C 77,73	H 9,32	N 12,95%
	Gef. „ 77,49	„ 9,61	„ 12,95%

Hydrochlorid: feine, farblose Nadelchen, Zersp. 243—245°. *Salicylat*: farblose Nadeln, Smp. 101—102°.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba AG.* unter Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Zum Studium des Verhältnisses von chemischer Konstitution und physostigminähnlicher Wirkung wurde das 1-Methyl-3-spiro-(N-methyl-piperidin-4)-5-N-methylcarbamoxy-indolin aufgebaut. Die Synthese des entsprechenden Urethans in 6-Stellung wurde bis zur Äthoxy-indolin-Stufe, diejenige des Analogons in 7-Stellung bis zur Oxyoxindol-Stufe durchgeführt.

Organische Anstalt der Universität Basel und
Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

71. Über die Inhaltsstoffe von *Mansonia altissima* A. Chev.

von A. Uffer.

(25. I. 52.)

Eine soeben erschienene Arbeit von *M. Frèrejacque*²⁾ gibt uns die Veranlassung, über die Inhaltsstoffe von *Mansonia altissima* zu berichten, mit denen wir uns schon längere Zeit beschäftigt haben. Neben den von *M. Frèrejacque* zitierten Arbeiten finden sich weitere Angaben über *Mansonia altissima* bei *J. M. Dalziel*³⁾, *M. Mascré & R. Paris*⁴⁾, bei *J. Kerharo & A. Bouquet*⁵⁾ und bei *A. Clerc & R. Paris*⁶⁾.

¹⁾ B. 74, 1433 (1941).

²⁾ *M. Frèrejacque*, C. r. 233, 1220 (1951).

³⁾ *J. M. Dalziel*, Useful plants of west tropical Africa, London 1937.

⁴⁾ *M. Mascré & R. Paris*, Bl. Sc. Pharmacol. 46, 145 (1939).

⁵⁾ *J. Kerharo & A. Bouquet*, Acta Tropica 6, 193 (1949).

⁶⁾ *A. Clerc & R. Paris*, C. r. Soc. Biol. 128, 1006 (1938).