

Über 5-Äthoxyindolinone

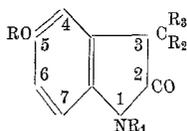
Von

KARL BRUNNER und HEIMO MOSER

Aus dem Chemischen Institut der Universität in Innsbruck

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. Mai 1932)

Alkyläther von Oxyindolinonen der Formel



versprechen, für die Erforschung einiger Alkaloide willkommene Anhaltspunkte zu bieten. Sie sind beständiger und synthetisch leichter herzustellen als die entsprechenden freien Oxyindolinone. Geht man vom käuflichen *p*-Anisidin oder *p*-Phenetidin aus, führt diese Amine nach bekanntem Verfahren in die entsprechenden Phenylhydrazine über und stellt durch Erwärmen mit den erforderlichen Fettsäuren die Säurehydrazide her, so erhält man durch Erwärmen eines innigen Gemenges der Hydrazide mit gebranntem Kalk nach dem Verfahren von K. BRUNNER¹ mit hinreichender Ausbeute die gewünschten Methoxy- oder Äthoxyindolinone, deren Konstitution durch diese Synthese eindeutig gegeben ist.

Auf diese Weise wurde im hiesigen Institut aus *p*-Anisidin und Isobuttersäure mit einer Ausbeute von 30—33% des angewendeten Isobutyrylhydrazides 5-Methoxy-3, 3-Dimethylindolinon hergestellt².

Im Hinblick auf die letzten Resultate der Forschungen von EDGAR STEDMAN und GEORG BARGER über die Konstitution des Physostigmins³ schien die Kenntnis von 5-Äthoxyindolinonen, die an der Stelle 3 neben Wasserstoff die normale oder *iso*-Propylgruppe oder neben einer Methyl- noch die Äthylgruppe enthalten, von Bedeutung.

¹ Monatsh. Chem. 18, 1897, S. 95, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 106, 1897, S. 104.

² G. WAHL, Monatsh. Chem. 38, 1917, S. 526, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 126, 1917, S. 393.

³ Journ. Chem. Soc. London 127, 1925, S. 247 ff.

Wir suchten daher diese Indolinone aus Säurehydraziden, die mit *p*-Äthoxyphenylhydrazin und den entsprechenden Valeriansäuren hergestellt werden mußten, durch Erwärmen mit Kalk zu gewinnen. Außerdem beabsichtigten wir, mit Hilfe der gleichen Reaktion mit *p*-Äthoxymethylphenylhydrazin und den Valeriansäuren Indolinone herzustellen. Im ersten Falle mußten Indolinone, deren Stickstoffatom noch mit einem Atom Wasserstoff verbunden blieb, also sekundäre Indolinone, im zweiten Falle am Stickstoff methylierte, somit tertiäre Indolinone entstehen.

I. Sekundäre 5-Äthoxyindolinone.

Um die an der Stelle 3 in der vorhin angedeuteten Weise substituierten 5-Äthoxyindolinone zu erhalten, mußten vorerst mit *p*-Äthoxyphenylhydrazin und denjenigen Valeriansäuren, die an der α -Stelle nicht vollständig durch Alkyle besetzt sind, also mit *n*-Propylessigsäure, mit Isopropylessigsäure, ferner mit Methyläthyllessigsäure die *p*-Äthoxyphenylhydrazide hergestellt werden.

Zur Gewinnung des für alle drei Hydrazide erforderlichen *p*-Äthoxyphenylhydrazins befolgen wir das von J. ALTSCHUL⁴ für die Herstellung dieser Verbindung ausgearbeitete E. FISCHERSCHNE Verfahren, das über *p*-äthoxydiazobenzolsulfosaures, *p*-äthoxyphenylhydrazinsulfosaures Natrium zu *p*-Äthoxyphenylhydrazin führt.

Zur Darstellung der Valeriansäurehydrazide wurden je 24 g *p*-Äthoxyphenylhydrazin mit 18 g der einzelnen Valeriansäuren, d. i. ein Neuntel mehr als die berechnete äquimolekulare Menge, unter Berücksichtigung der von J. ALTSCHUL hervorgehobenen Zersetzung des *p*-Äthoxyphenylhydrazins beim Erwärmen mit Säuren auf Temperaturen über 100°, in Glaskölbchen unter Durchleiten von Wasserstoff im Ölbad auf 100 bis höchstens 110° fünf Stunden erwärmt und im Wasserstoffstrom erkalten gelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser, dem Ammonkarbonatlösung zur Bindung unveränderter Säure zugesetzt war, gegossen und mit wenig Äther zur besseren Verteilung der klebrigen Ausscheidung so lange geschüttelt, bis sich das Hydrazid fest abschied. Die Kristallmasse wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit wenig Wasser gewaschen, scharf abgesaugt und endlich noch mit Äther gewaschen.

⁴ Ber. D. ch. G. 25, 1892, S. 1843.

Von den erforderlichen Valeriansäuren wurde die normale und *iso*-Valeriansäure von Schering-Kahlbaum bezogen und vor der Verwendung destilliert, Methyläthylelessigsäure von uns nach dem durch K. v. AUWERS⁵ verbesserten Verfahren von M. CONRAD und C. A. BISCHOFF⁶ aus Malonsäureäthylester hergestellt.

Demgemäß stellten wir zunächst Äthylmalonsäureäthylester her, der für sich durch fraktionierte Destillation gereinigt wurde, dann führten wir diesen in Methyläthylmalonsäureester über, der bei der Destillation zwischen 207—210° übergang. Durch Verseifung und Kohlendioxydabspaltung der freien Säure erhielten wir endlich die Methyläthylelessigsäure. Um die beiden Prozesse in einer Operation zu bewirken, verfahren wir zuerst nach dem von E. PHILIPPI⁷ angegebenen Verfahren und kochten den Ester mit 20%iger Salzsäure unter Rückflußkühlung, bis die öligen Tropfen verschwunden und die Kohlendioxydentwicklung beendet war. Die nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther gewonnene, mit Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterließ eine Säure, die, fraktioniert destilliert, bei 173—175°, dem Kochpunkte der Methyläthylelessigsäure, übergang. Da aber die Verseifung und Kohlendioxydabspaltung sehr viel Zeit in Anspruch nahm, so bewirkten wir die Verseifung des Methyläthylmalonsäureesters nach den Angaben K. v. AUWERS'⁸ mit alkoholischem Kali. Der nach Befolgung dieser Vorschrift erhaltene Trockenrückstand wurde zur Gewinnung der Säure mit Äther im Soxhletapparat extrahiert, die ätherische Lösung mit wasserfreiem Glaubersalz getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb zunächst die Säure noch flüssig, erstarrte aber allmählich. Zur Reinigung wurde der Rückstand auf der Nutsche abgesaugt, mit wenig Äther gewaschen und endlich im Vakuum über Schwefelsäure neben Paraffin vollständig vom Äther befreit. Wir erhielten so aus 228 g Methyläthylmalonsäureester 125 g freie Methyläthylmalonsäure, die bei 114° schmolz.

Die Kohlendioxydabspaltung wurde durch Erwärmen dieser Säure im Ölbad auf 160—170° bewirkt. Durch fraktionierte Destillation reinigten wir dann die Methyläthylelessigsäure, die bei 173—177° übergang und 80 g, d. s. 91.6% der Theorie, bezogen auf die verwendete Methyläthylmalonsäure, betrug.

a) 5 - Ä t h o x y - 3 - n - p r o p y l - 2 - i n d o l i n o n .

Das Ausgangsmaterial für dieses Indolinon war das auf eben angegebene Art aus 25 g Äthoxyphenylhydrazin und 18 g normaler Valeriansäure hergestellte Hydrazid, von dem aus obigen Mengen 12 g erhalten wurden.

⁵ Liebigs Ann. 298, 1897, S. 166.

⁶ Liebigs Ann. 204, 1880, S. 146.

⁷ E. PHILIPPI und ALFRED UHL, Monatsh. Chem. 34, 1913, S. 728, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 122, 1913, S. 728.

⁸ Liebigs Ann. 298, 1897, S. 167.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 125.5° .

3.930 mg Substanz gaben 0.432 cm^3 Stickstoff bei 708 mm und 19° .

Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: N 11.87%.

Gef.: N 11.97%.

Zur Darstellung des Indolinons und der folgenden füllten wir ein inniges Gemenge von 6 g Hydrazid und 24 g vorher mit wenig Wasser gelöschttem und wieder frisch geglühtem Kalk in ein Säbelkölbchen so ein, daß das Gemenge, an die Hand geklopft, bis zum Kolbenhals reichte. Das Kölbchen war mit einem Zuleitungsrohr für getrockneten Wasserstoff und beim Ableitungsrohr mit einer Saugflasche verbunden, in der sich Lackmuslösung, die mit wenigen Tropfen Normalsäure gerötet war, befand. Außerdem führte durch den Kork der Saugflasche ein Tropftrichter, der Normalsäure enthielt. Der mit der Kalkmischung beschickte Säbelkolben tauchte bis zum Halse in ein Ölbad, das rasch auf ungefähr 150° , dann aber langsam erwärmt wurde, bis infolge der Ammonabspaltung die Blaufärbung der vorgelegten Lackmuslösung eintrat. Diese Temperatur suchten wir nur wenig zu überschreiten und erhitzen so lange, als noch Blaufärbung infolge der Ammonabgabe nach der Neutralisation mit Säure in weniger als fünf Minuten eintrat⁹.

Dann wurde die Vorlage beseitigt, die im säbelförmigen Ansatzrohr angesammelten öligen Zersetzungsprodukte entfernt und das noch am Rohr und Kolbenhals anhaftende ölige Zersetzungsprodukt mit Baumwolle und einigen Tropfen Äther fortgewischt. Nach dem Auflockern mit einem Draht ließ sich der Inhalt des Kolbens in einen geräumigen Kolben, in dem sich ungefähr 50 cm^3 Wasser befanden, entleeren. Darin wurde das Reaktionsgemisch nach und nach mit 150 cm^3 Salzsäure von 20% versetzt, der noch im Säbelkolben haftende Teil mit wenig Salzsäure nachgespült und endlich auf dem kochenden Wasserbade zur vollständigen Lösung des Kalkes etwa 30 Minuten erwärmt. Die so erhaltene saure, vom ungelösten Indolinon und klebrigen Zersetzungsprodukten trübe Flüssigkeit wurde bei den sekundären Indolinonen über Nacht erkalten gelassen und dann das Indolinon auf einer Nutsche gesammelt, bei den tertiären, später zu erwähnenden Indolinonen hingegen unmittelbar der Wasserdampfdestillation unterworfen, bei der die tertiären Indolinone mit geringen Mengen der verwendeten Valeriansäure in das Destillat gelangten.

Das auf diese Weise hergestellte *5-Äthoxy-3-n-propyl-2-indolinon*, das, mit schmierigen Zersetzungsprodukten verunreinigt, auf der Nutsche blieb, hat als sekundäres Indolinon die Eigenschaft, mit 10—15%iger Kalilauge beim Erwärmen in Lösung zu gehen¹⁰. Wir brachten daher das nach kurzem Auswaschen auf der Nutsche gebliebene Indolinon mit wenig Wasser in einen

⁹ In der Regel reichte einstündiges Erhitzen nach dem Auftreten von Ammoniak und eine Temperatursteigerung auf höchstens 225° hin.

¹⁰ Beim Erkalten scheidet sich das Kaliumsalz, bei zu starker Verdünnung Indolinon ab.

Kochkolben, fügten zirka 15%ige Kalilauge hinzu und erwärmten auf dem kochenden Wasserbade und ließen auf dem Wasserbade stehen, wobei sich klebrige Massen auf dem Boden und der Wand ansetzten. Ohne zu filtrieren, konnten wir beim Abgießen der heißen Lösung in ein Becherglas die harzartigen Abscheidungen im Kolben größtenteils zurückhalten, die, neuerdings mit etwas Lauge erwärmt, noch geringe Mengen des Indolinons an diese abgaben. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden mit Salzsäure übersättigt. Nach mehrstündigem Stehen und vollständigem Erkalten sammelten wir das ausgeschiedene Indolinon auf einer Nutsche und bewirkten durch Lösung in salzsäurehaltigem Alkohol auf dem Wasserbad, Filtrieren und Erkaltenlassen die Abscheidung von kristallisiertem Indolinon, dessen Menge 1·2 g, d. i. 21·6% der theoretisch berechneten Menge, betrug. Durch Umkristallisieren aus Alkohol wurde das Indolinon gereinigt, es schmolz dann bei 119°.

4·888 mg Substanz gaben 12·734 mg Kohlendioxyd und 3·368 mg Wasser
4·168 mg " " 0·248 cm³ Stickstoff bei 706 mm und 17°.

Ber. für C₁₃H₁₇O₂N: C 71·18, H 7·82, N 6·39%.

Gef.: C 71·05, H 7·71, N 6·51%.

b) 5-Äthoxy-3-iso-propyl-2-indolinon.

Das aus Isovaleriansäure und *p*-Äthoxyphenylhydrazin in der für diese Hydrazide vorausgehend angegebenen Weise gewonnene Isovaleryl-*p*-äthoxyphenylhydrazid konnte trotz mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol, Petroläther nicht analysenrein hergestellt werden. Es schmolz bei zirka 120°.

Das damit durch Erwärmen mit Kalk in der für die Darstellung des Indolinons unter a) angegebenen Art gewonnene und noch durch Behandlung der alkoholischen Lösung mit Tierkohle gereinigte Indolinon schmolz bei 132°.

4·182 mg Indolinon gaben 0·253 cm³ Stickstoff bei 707 mm und 18°.

Ber. für C₁₃H₁₇O₂N: N 6·39%.

Gef.: N 6·60%.

c) 5-Äthoxy-3-methyl-3-äthyl-2-indolinon.

Unter Befolgung der früher für die Darstellung der Valeriansäurehydrazide angegebenen Art wurde von uns aus 19 g der Methyläthyllessigsäure und 25 g *p*-Äthoxyphenylhydrazin nur 8 g dieses Hydrazids erhalten. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 146°.

3·932 mg Substanz gaben 0·436 cm³ Stickstoff bei 706 mm und 20°.

Ber. für C₁₃H₂₀O₂N₂: N 11·86%.

Gef.: N 12·00%.

Ausgehend von 5 g *p*-Äthoxyphenylhydrazid der Methyläthyllessigsäure wurde beim Erwärmen mit Kalk, wobei die Temperatur zur Abspaltung von Ammoniak auf 240° gesteigert werden mußte, nach der wie vorhin angegebenen Aufarbeitung nur 1 g, d. i. 21·6% der theoretisch berechneten Ausbeute, an Indolinon gewonnen. Es wurde nach dem Kristallisieren aus Alkohol in gut ausgebildeten, farblosen Nadeln erhalten. Schmelzpunkt 158°.

4·300 mg Substanz gaben 11·227 mg Kohlendioxyd und 2·951 mg Wasser
3·500 mg „ „ „ 0·211 cm³ Stickstoff bei 705 mm und 18°.

Ber. für C₁₃H₁₇O₂N: C 71·18, H 7·82, N 6·39%.

Gef.: C 71·21, H 7·68, N 6·56%.

II. Tertiäre 5-Äthoxyindolinone.

Mehr Beachtung als die sekundären 5-Äthoxyindolinone verdienen in bezug auf die Resultate der Konstitutionserforschung des Physostigmins die am Stickstoff methylierten, also die tertiären 5-Äthoxyindolinone, die aus den drei in Betracht kommenden Valeriansäuren entstehen konnten.

Es läge nahe, sie aus den einzelnen, vorher besprochenen drei sekundären Indolinonen mit methylalkoholischem Natrium und Jodmethyl durch mehrstündiges Erhitzen im Rohr¹¹ herzustellen. Versuche aber befriedigten nicht, da die Trennung mit Hilfe der Wasserdampfdestillation keine reinen Produkte lieferte. Möglicherweise waren bei der Einwirkung von Jodmethyl nicht bloß die Wasserstoffatome am Stickstoff, sondern auch an der Stelle 3 durch Methyl ersetzt oder gar die an dieser Stelle ursprünglich vorhandenen Radikale teilweise verdrängt worden.

Wir gingen daher zur Darstellung der am Stickstoff methylierten Indolinone vom *as*-Äthoxyphenylmethylhydrazin aus, das wir der Reihe nach mit normaler, mit *iso*-Valeriansäure und mit Methyläthyllessigsäure in die entsprechenden Hydrazide überführten, mit denen wir dann durch Erwärmen mit Kalk die einzelnen Indolinone herzustellen versuchten.

Das für alle drei Versuche erforderliche *as-p*-Äthoxyphenylmethylhydrazin stellten wir aus *p*-Phenetidin, ähnlich wie ERNST

¹¹ Monatsh. Chem. 18, 1897, S. 118, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 06, 1897, S. 118.

SPÄTH und OTTO BRUNNER¹² das *as-p*-Methoxyphenylmethylhydrazin aus *p*-Anisidin zu ihrer Synthese des Physostigmol-methyläthers gewonnen haben, durch Methylierung mit Dimethylsulfat, Nitrosierung und darauffolgende Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig her. Um eine sichere Grundlage für die Synthese der erwünschten Indolinone zu haben, hat Herr MOSER die erforderlichen Zwischenprodukte möglichst rein hergestellt, analytisch geprüft und mit Derivaten identifiziert. 210 g *p*-Phenetidin gaben nach der Methylierung mit frisch destilliertem Dimethylsulfat nach der genau eingehaltenen Arbeitsweise von E. SPÄTH und O. BRUNNER 195 g *p*-Methylaminophenol-äthyläther als farbloses Öl, das bei 10 mm zwischen 119—121° überging.

Zur besseren Charakterisierung und zur Prüfung auf die Reinheit wurden die folgenden, in BEILSTEIN'S Handbuch, 4. Aufl., Berlin 1930, Bd. XIII, Syst. Nr. 1846, S. 442, nicht erwähnten Salze hergestellt und analysiert.

$C_9H_{13}ON \cdot HCl$. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung der Base in trockenem Äther scheidet sich eine weiße Kristallmasse ab, die aus farblosen Blättchen besteht. Nach dem Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuum gab das Salz bei der Analyse:

0·2381 g Substanz gaben 0·1842 g Chlorsilber.

Ber. für $C_9H_{13}ON \cdot HCl$: Cl 18·9%.

Gef.: Cl 19·15%.

Pikrat. Wird die Lösung der Base in trockenem Äther mit einer ätherischen Lösung der äquimolekularen Menge Pikrinsäure versetzt, so scheiden sich nach kurzem Stehen gelbe Kristallnadeln ab, die mit Äther gewaschen, im Vakuum getrocknet einen Schmelzpunkt von 168° zeigten. 3·361 mg Pikrat gaben 0·476 cm³ Stickstoff bei 698 mm und 23°.

Ber. für $C_{15}H_{16}O_8N_4$: N 14·74%.

Gef.: N 15·00%.

Zur Darstellung des Nitrosokörpers des *p*-Methylaminophenol-äthyläthers wurden davon 50 g in Salzsäure (sp. G. 1·19) und 167 cm³ Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 28 g Natriumnitrit in 110 cm³ Wasser tropfenweise versetzt. Die schließlich mit Äther aufgenommene Nitrosoverbindung blieb nach dem Abdestillieren als dunkel gefärbtes Öl zurück, das nach kurzem Stehen im Vakuum erstarrte. Nach dem Abpressen der Kristallmasse auf einem Tonteller blieben 23 g Nitrosoprodukt zurück. Für die Analyse wurde ein Teil aus warmem Petroläther umkristallisiert. Es erschienen beim Erkalten gelbe Blättchen, die bei 49° schmolzen.

3·913 g Substanz gaben 0·547 cm³ Stickstoff bei 710 mm und 20°.

Ber. für $C_9H_{12}O_2N_2$: N 15·55%.

Gef.: N 15·21%.

¹² E. SPÄTH und O. BRUNNER, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 522.

Zur Überführung des Nitrosokörpers in die *as*-Methylphenylhydrazinbase wurde die von E. FISCHER angegebene Verbesserung¹³ seiner Darstellung von *as*-Methylphenylhydrazin befolgt.

Danach wurden 38 g des von Äther befreiten Nitrosokörpers in Eisessig (90 g) gelöst und die Lösung in kleinen Portionen unter fortwährendem Schütteln in eine Suspension von 160 g Zinkstaub mit 230 g Wasser eingetragen, wobei die Temperatur der in einem mit Kugelventil versehenen Kolben befindlichen Mischung zwischen 10° und 20° gehalten wurde. Nachdem das gesamte Nitrosoprodukt eingetragen war, blieb das Reaktionsgemisch noch unter öfterem Umschütteln bei Raumtemperatur vier Stunden und wurde schließlich zur Vollendung der Reaktion bis nahe zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Der zurückgebliebene Zinkstaub wurde noch mehrmals mit heißer verdünnter Salzsäure nachgewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wurde die Base durch einen großen Überschuß von sehr konzentrierter Natronlauge abgeschieden und nach dem Erkalten mit Äther aufgenommen. Um die Hydrazinbase zu reinigen, wurde das nach dem Abdestillieren und vollständigem Vertreiben des Äthers zurückgebliebene Öl durch Zugabe der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure als Sulfat abgeschieden, auf der Nutsche abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Durch Zerlegung des in heißem Wasser gelösten Sulfates mit Natronlauge, Aufnahme der abgeschiedenen Base mit Äther, Trocknen der ätherischen Lösung mit geglühtem Kaliumkarbonat wurde dann die Base nach dem Abdestillieren des Äthers und durch Destillation des Rückstandes im Vakuum, wobei sie bei 10 mm Druck bei 137 bis 140° als farbloses Öl überging, rein erhalten. Von 38 g Nitrosoprodukt wurden 17 g, das sind 44% der berechneten Menge, an *as-p*-Äthoxyphenylmethylhydrazin erhalten.

Dieses Hydrazin wurde nun mit normaler Valeriansäure, mit Isovaleriansäure und mit Methyläthyllessigsäure erwärmt, um die für die Synthese der tertiären Indolinone von der empirischen Formel $C_{14}H_{19}O_2N$ erforderlichen Hydrazide zu gewinnen.

In allen drei Fällen wurde in gleicher Weise verfahren.

In einem Kölbchen wurde das Gemisch von 17 g *as-p*-Äthoxyphenylmethylhydrazin und 12 g der entsprechenden Valeriansäure im Ölbad unter langsamem Durchleiten von getrocknetem Wasserstoff neun Stunden auf 100–120° erwärmt. Nach dem Erkalten im Wassertoffstrome gossen wir das Gemisch in kaltes Wasser. Da das Produkt selbst nach mehrstündigem Stehen nicht fest wurde, nahmen wir es mit Äther auf, nachdem wir vor-

¹³ Liebigs Ann. 236, 1886, S. 198.

her, um etwa freie Base zurückzuhalten, mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt hatten. Die ätherische Lösung, die noch ungebundene Valeriansäure enthielt, wurde durch Schütteln mit Ammonkarbonatlösung von dieser befreit und nach dem Abscheiden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren blieb das Hydrazid zunächst als gelbes Öl zurück, das aber nach längerem Verweilen im evakuierten, mit konzentrierter Schwefelsäure und Paraffin beschickten Exsikkator erstarrte. Die erhaltene Kristallmasse haben wir auf dem Tonteller abgepreßt und für die Herstellung der Indolinone ohne weiters verwendet.

a) Das mit *normaler Valeriansäure* gewonnene Valeryl-*p*-äthoxymethylphenylhydrazid wurde bei obigen Mengen mit einer Ausbeute von nur 9 g erhalten. Aus kochendem Petroläther umkristallisiert, schied es sich in farblosen Kristallen ab, deren Schmelzpunkt 63° war.

3·822 mg Hydrazid gaben 0·407 cm³ Stickstoff bei 698 mm und 18°.

Ber. für C₁₄H₂₂O₂N₂: N 11·20%.

Gef.: N 11·47%.

Beim Versuche, durch Erhitzen dieses Hydrazides mit Kalk das Indolinon zu gewinnen, mußte die Temperatur des Bades bis 250° gesteigert werden, um die Abspaltung von Ammoniak zu bewirken. Nach der Reaktion wurde das Produkt zur Lösung des Kalkes mit Salzsäure übersättigt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Mit den Wasserdämpfen ging etwas Valeriansäure und das zu erwartende Indolinon als Öl über. Da es auch nach mehrstündigem Stehen nicht erstarrte, so wurde das Destillat mit Äther geschüttelt, der das Indolinon und wenig Valeriansäure aufnahm, von der die ätherische Lösung durch Schütteln mit Sodaauslösung befreit wurde. Das nach dem Abdestillieren des Äthers der vorher mit geglühtem Kaliumkarbonat getrockneten Lösung als farbloses Öl zurückgebliebene Indolinon konnte weder durch längeres Stehen im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure noch durch starke Abkühlung zur Kristallisation gebracht werden. Weil auch eine fraktionierte Vakuumdestillation bei der vorliegenden geringen Menge keine hinreichende Reinigung versprach, wurde dieses Produkt, das wegen seiner Bildung und seiner Flüchtigkeit mit Wasserdampf als Indolinon bezeichnet werden darf, nicht analysiert.

b) Mit besserem Erfolg gelang die Darstellung des vom *Isovaleryl-p-äthoxymethylphenylhydrazid* herstellbaren Indolinons.

Das Hydrazid wurde auf gleiche Weise dargestellt und gereinigt wie das der normalen Valeriansäure. Die Ausbeute aus

gleichen Mengen der Komponenten betrug 6.7 g. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Petroläther lag der Schmelzpunkt des Isovaleryl-*p*-äthoxymethylphenylhydrazides bei 80.5°.

3.387 mg Substanz gaben 0.409 cm³ Stickstoff bei 700 mm und 20°.

Ber. für C₁₄H₂₂O₂N₂: N 11.20%.

Gef.: N 11.44%.

5-Äthoxy-1-methyl-3-isopropyl-2-indolinon.

Das aus dem Isovaleryläthoxymethylphenylhydrazid auf die vorhin beschriebene Weise durch Erwärmen mit Kalk bereitete und nach dem Ansäuern mit Wasserdampf übergegangene Indolinon wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Sodalösung durchgeschüttelt, mit geglühtem Kaliumkarbonat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte nach kurzem Aufbewahren im Vakuumexsikkator. Nach dem Umkristallisieren aus kochendem Petroläther bildete das Indolinon farblose Kristalle, die bei 40° schmolzen.

4.986 mg Substanz gaben 13.221 mg Kohlendioxyd und 3.625 mg Wasser.

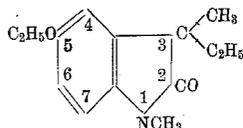
3.384 mg „ „ 0.194 cm³ Stickstoff bei 712 mm und 18°.

Ber. für C₁₄H₁₉O₂N: C 72.06, H 8.21, N 6.01%.

Gef.: C 72.32, H 8.14, N 6.30%.

c) 5-Äthoxy-1-methyl-3-methyl-3-äthyl-2-indolinon.

Ein Indolinon dieser Bezeichnung, also von der Formel



soll, wie in der eingangs erwähnten Untersuchung von EDGAR STEDMAN und GEORG BARGER¹⁴ erwähnt wurde, bei der katalytischen Hydrierung von 5-Äthoxy-1-methyl-3-methyl-3-vinyl-2-indolinon entstehen, das durch erschöpfende Methylierung aus Dehydroseretholmethin von diesen Forschern erhalten wurde.

Zur Synthese dieses Indolinons stellten wir zunächst auf die vorhin angegebene Weise mit dem auf erwähntem Wege gewonnenen *as-p*-Äthoxyphenylmethylhydrazin und Methyläthyllessigsäure das Hydrazid her. Die Ausbeute an diesem Hydrazid war in der Regel gering, sie betrug nur 8—10% der berechneten Menge. Wiederholt aus Petroläther umkristallisiert, schmolz es bei 78°.

¹⁴ Journ. Chem. Soc. London 127, 1925, S. 250, Formel X.

5.472 mg Substanz gaben 0.577 cm³ Stickstoff bei 713 mm und 16°.

Ber. für C₁₄H₂₂O₂N₃: N 11.20 %.

Gef.: N 11.68 %.

8 g dieses Hydrazides wurden wie in den voraus erwähnten Fällen mit der vierfachen Menge frisch geglühten Kalks in einer vorgewärmten Reibschale innig verrieben, hierauf in einem Säbelkolben unter Durchleiten von Wasserstoff in einem Legierungsbade erhitzt. Bei 210° begann die Ammonabspaltung und dauerte nach der Steigerung der Temperatur auf 225° ungefähr eine Stunde, wie in der eingangs beschriebenen Weise an der vorgelegten Lackmuslösung erkannt wurde. Nachdem eine geringe Menge von Destillationsprodukten aus der säbelförmigen Vorlage entfernt wurde und der Kolbenhals mit ätherfeuchter Baumwolle gereinigt war, wurde der Inhalt des Kolbens in Wasser geschüttet, mit Salzsäure übersättigt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat schüttelten wir mit Äther aus, behandelten die abgetrennte ätherische Lösung zur Entfernung von Spuren der Methyläthyllessigsäure mit Sodalösung und trockneten sie nach der Abscheidung mit geglühtem Kaliumkarbonat. Nach dem Abdestillieren des Äthers und vollständigem Entfernen desselben durch gelindes Erwärmen bei vermindertem Druck blieb ein gelblich gefärbtes Öl von zedernartigem Geruch, das über Nacht beim Stehen im evakuierten Exsikkator über Schwefelsäure und Paraffin vollständig erstarrte. Die Ausbeute an dieser kristallisierten Substanz betrug 4 g, somit 53.7% der in bezug auf das verwendete Hydrazid theoretisch berechneten Menge. Das Produkt war in Äther, Alkohol, Benzol schon bei Raumtemperatur sehr leicht löslich und konnte aus diesen Lösungen selbst beim Abdunsten erst nach langem Stehen im Vakuum über Trockenmittel wieder kristallisiert erhalten werden. Nur mit Petroläther, worin die Substanz in der Wärme auch sehr reichlich löslich ist, erreichten wir, daß die durch Erwärmen unter Rückfluß möglichst gesättigte Lösung beim starken Abkühlen Kristalle abschied, wenn vorher der Petroläther mit geglühtem Kaliumkarbonat entwässert und dann frisch destilliert war. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit gekühltem Petroläther gewaschen und im Vakuum über Paraffin neben konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Wir erhielten so würfelförmige Kristalle mit einem schwachen Stich ins Gelbe, die bei 41° schmolzen.

Für die Analyse wurden die Kristalle in der Reibschale zerrieben und mehrere Stunden im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure stehengelassen.

4·240 mg Substanz gaben 11·216 mg Kohlendioxyd und 3·053 mg Wasser
 4·996 mg „ „ 0·290 cm³ Stickstoff bei 712 mm und 20°.

Ber. für C₁₄H₁₈O₂N: C 72·06, H 8·21, N 6·01%.

Gef.: C 72·14, H 8·06, N 6·34%.

Während EDGAR STEDMAN und GEORG BARGER den Schmelzpunkt des Indolinons bei 68° beobachteten, schmilzt unser synthetisch hergestelltes Indolinon bei 41°.

Um sicher zu sein, daß nicht etwa der zu nieder gefundene Schmelzpunkt durch Spuren eines zurückgehaltenen Lösungsmittels bedingt ist, haben wir das Indolinon unter vermindertem Druck destilliert und den Schmelzpunkt nach dem Impfen mit einer Spur des kristallisierten Indolinons und mehrtägigem Liegen im Vakuumexsikkator wieder geprüft, dabei abermals bei 40—41° gefunden. Da endlich auch wiederholte Darstellungen dieses Indolinons ein Produkt von gleichem Schmelzpunkt ergaben, liegt eine erhebliche Verschiedenheit dieser Indolinone vor, die voraussichtlich durch die in jüngster Zeit von ROBERT ROBINSON und dessen Mitarbeitern¹⁵ begonnenen Versuche über die Synthese von Physostigmin (Eserin) aufgeklärt wird.

Um mehr als die Elementaranalyse und die Angaben der leichten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und über den Schmelzpunkt des 5-Äthoxy-1-methyl-3-methyl-3-äthyl-2-indolinons zur Charakterisierung dieser Verbindung geben zu können, fügen wir noch folgendes hinzu. Verteilt man etwas des Indolinons in heißem Wasser und fügt zu der mit öligen Tropfen durchsetzten Flüssigkeit tropfenweise Merkurichloridlösung zu, so fällt ein weißer Niederschlag, der bald zu feinen Kristallnadeln sich verdichtet, die, aus heißem Wasser umkristallisiert, bei langsamem Erhitzen bei 131° schmelzen.

Bromprodukt. Gibt man zur Lösung des Indolinons in Eisessig unter Schütteln Bromwasser, bis sie deutlich gelb bleibt, so fällt ein weißer, bald kristallinischer Niederschlag, der, aus verdünntem, heißem Alkohol umkristallisiert, farblose, verfilzte Nadeln bildet, die bei 115—116° schmelzen.

4·265 mg Bromprodukt gaben 2·588 mg Bromsilber.

Ber. für C₁₄H₁₈O₂NBr: Br 25·61%.

Gef.: Br 25·82%.

Nitroprodukt. Wird die Lösung des Indolinons in wenig Eisessig mit Salpetersäure 1·4 sp. G. versetzt und nach dem Er-

¹⁵ Journ. Chem. Soc. London 1932, Part. I, S. 298; Part. II, S. 304; Part. III, S. 317; Part. IV, S. 321; Part. V, S. 326.

wärmen auf dem Wasserbade mit Wasser verdünnt, so fällt ein gelber Niederschlag, der nach dem Absaugen und Waschen beim Umlösen in warmem Alkohol gelbe Kristalle bildet, deren Schmelzpunkt bei 195° lag. Die Analyse wies darauf hin, daß ein Dinitroprodukt entstanden ist.

4·628 mg Substanz gaben 0·560 cm³ Stickstoff bei 711 mm und 17°.

Ber. für C₁₄H₁₇O₆N₃: N 13·01%.

Gef.: N 13·32%.

Schließlich wurde noch versucht, vom Indolinon durch Behandlung der alkoholischen Lösung mit metallischem Natrium zum entsprechenden Indolinol zu gelangen, wie dies sehr leicht beim 1-Methyl-3,3-Dimethyl-2-Indolinon¹⁶ erreichbar ist.

2 g *p*-Äthoxy-1,3-dimethyl-3-äthyl-2-indolinon wurden in 40 cm³ absolutem Alkohol gelöst, am Rückflußkühler zum Kochen gebracht und nach und nach 3 g Natrium eingetragen. Nach der vollständigen Lösung verdünnten wir mit kaltem Wasser und übersättigten unter guter Kühlung mit verdünnter Salzsäure. Die saure Lösung schüttelten wir mit Äther, wobei etwas unverändertes Indolinon in den Äther ging. Die saure, wässrige Lösung wurde unter Vermeidung einer Temperaturerhöhung nun mit Natronlauge übersättigt und wieder mit Äther ausgeschüttelt, um die durch die Hydrierung entstandene Base aufzunehmen. Nach dem Abdestillieren der vorher mit geglühtem Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung blieb ein gelbes Öl, das nicht kristallisierte. Wir suchten es durch Wasserdampfdestillation dadurch zu reinigen, daß wir das anfangs übergehende Destillat preisgaben, da es etwas Alkohol und etwa eine Indolinbase enthalten konnte. Das später folgende Wasserdampfdestillat erst wurde wieder mit Äther ausgeschüttelt und lieferte nach dem Scheiden und Trocknen mit Natriumsulfat beim Abdestillieren des Äthers wieder ein schwach gelb gefärbtes Öl, das weder durch Reiben mit einem spitzen Glasstab und Stehen im evakuierten Exsikkator noch durch starke Abkühlung zur Kristallisation gebracht werden konnte. Da diese Base an der Luft sich allmählich dunkler gelb färbte und keine Ansätze der Kristallisation zeigte, verzichteten wir auf die Analyse und suchten durch Versetzen der ätherischen Lösung mit Tropfen von alkoholischer Schwefelsäure, mit einer alkoholischen Weinsäurelösung Salze kristallisiert zu erhalten. Es entstanden dadurch aber nur flüssige Abscheidungen, die sich an der Luft mehr und mehr dunkel färbten.

¹⁶ G. CIAMICIAN und A. PICCINI, Ber. D. ch. G. 29, 1896, S. 2469.

Nur durch Vermischen der ätherischen Lösungen von der Base und von Pikrinsäure fiel sofort ein alsbald kristallisiertes Pikrat aus, das, auf der Saugplatte gesammelt und mit Äther gewaschen, nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator bei 146—147° unter Braunfärbung schmolz.

Für die Analyse wurde es aus Benzol, dem eine Spur Pikrinsäure zugesetzt war, umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des umkristallisierten Pikrates lag wieder bei 146° unter Braunfärbung und war bei langsamer Steigerung der Temperatur sogar bei 139° zu beobachten. Die Analyse weist darauf hin, daß sich die Base, wie eine Indoliumbase unter Austritt von Wasser mit Pikrinsäure nach der Gleichung zu einem Salz verbunden hat: $C_{14}H_{21}O_2N + C_6H_3O_7N_3 = C_{20}H_{22}O_8N_4 + H_2O$.

4·135 mg Pikrat gaben 0·484 cm³ Stickstoff bei 719 mm und 21°.

Ber. für $C_{20}H_{22}O_8N_4$: N 12·56%.

Gef.: N 12·86%.

Die schnelle Veränderung der Base beim Liegen an der Luft und erfolglose Versuche, etwa mit Rechtsweinsäure kristallisierte Salze zu gewinnen, ließ die von uns angestrebte Spaltung der Base, welche an der Stelle 3 der Konstitutionsformel ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, in die optischen Antipoden nicht erreichen.

Herr Prof. G. BARGER, Edinburgh, dem ich seinerzeit zum Vergleiche eine Probe unseres bei 41° schmelzenden synthetisch hergestellten Indolinons zugesendet hatte, teilte mir unlängst brieflich mit, daß Herr EDG. STEDMAN durch Reduktion dieses Indolinons eine Base erhielt, deren kristallisiertes Perchlorat identisch war mit dem Perchlorat des Indolinols, das von ihm aus *p*-Äthoxymethylphenylhydrazon des Methyläthylazetaldehydes durch die Einwirkung von alkoholischer Salzsäure gewonnen wurde.

Dieser Befund bringt eine willkommene Bestätigung der von uns angenommenen Formel des Indolinols und der Konstitution unseres bei 41° schmelzenden Indolinons, auf die hinzuweisen, mich Herr Prof. BARGER in einem Schreiben vom 7. Mai d. J. ermächtigt.
