

Über Derivate von Nitro- α -arylzimsäuren

Von

M. Pailer, A. Schleppe* und A. Meller*

Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 14. Juli 1965)

Es werden Folgeprodukte der mit Hilfe der „Tieftemperaturkondensation“¹, einer modifizierten *Perkinsynthese*, hergestellten aromatischen Nitro- und Dinitroverbindungen, beschrieben. Durch Reduktion entstehen unter anderem Carbostyrile, Oxindole, Oxoisindoline und in weiterer Folge tetracyclische Ringsysteme wie Chinindoline und 5,6-Dihydro-6-oxa-7-aza-benz-[α]anthrone.

In einer früheren Arbeit¹ haben wir Umsetzungen von *o*-Nitro-benzaldehyden mit Arylessigsäuren untersucht, wobei unter bestimmten Reaktionsbedingungen 2-(*o*-Nitroaryl)-zimsäuren entstanden. Es wurde darauf hingewiesen, daß diese bis dahin kaum bekannten Verbindungen eine Reihe von weiteren synthetischen Möglichkeiten eröffnen, von denen wir einige für uns im Zusammenhang mit anderen Arbeiten interessante Folgereaktionen näher studiert haben.

So haben wir durch Kondensation von aromatischen *o*-Nitroaldehyden und *o*-Nitro-phenylessigsäuren *o,o'*-Dinitrostilbencarbonsäuren (I a) in guten Ausbeuten dargestellt. Diese lassen sich mit $\text{FeSO}_4 + \text{NH}_3$ zu den *o,o'*-Diaminostilbencarbonsäuren (I b) reduzieren, die allerdings meist sehr labil sind und unter H_2O -Abspaltung in cyclische Lactame übergehen; je nach der Richtung dieses Ringschlusses entstehen dann 3-Benzaloxindole (VII b) oder 3-(*o*-Aminophenyl)-carbostyrile (V b).

Derartige Ringschlüsse wurden (z. B. von *Pschorr* und *Popovici*²) bei der Reduktion der *o,o'*-Dinitrostilbencarbonsäure beobachtet, die dem Reaktionsprodukt ohne weitere Beweise die Struktur des 3-(*o*-Aminobenzyliden)-oxindols (VII b) zuschrieben.

* Teile der Dissertationen von A. Schleppe und A. Meller, Universität Wien, 1958.

¹ M. Pailer, A. Schleppe und A. Meller, *Mh. Chem.* **89**, 211 (1958).

² R. Pschorr und J. Popovici, *Ber. dt. chem. Ges.* **39**, 3120 (1906).

Wir haben nun diese Ringschlüsse eingehender untersucht und gefunden, daß im allgemeinen die Bildung des Oxindolderivates wesentlich rascher und unter milderer Bedingungen eintritt als die Carbostyrylbildung, wenn man die freie Säure verwendet. Man muß dazu die Aminozimtsäure nur in äther. oder alkohol. Lösung mit ultraviolettem Licht bestrahlen, oder die Lösung in Acetanhydrid mit etwas H_2SO_4 erhitzen.

Die Carbostyrylumlagerung erfolgt hingegen oft sehr leicht, wenn die COOH-Gruppe verestert ist. Umsetzung der Aminozimtsäure mit CH_2N_2 liefert die Methylester meist als ölige Substanzen, die entweder bei längerem Aufbewahren, beim Umlösen oder bei der Hochvakuumdestillation, glatt in die entsprechenden Carbostyrylderivate übergehen.

Wurde das Anhydrid der 2-Nitro- α -(3,4-methylenedioxy-6-carboxyphenyl)-zimtsäure (XI c), das durch *Perkinkondensation* von Homohydrastsäureanhydrid mit o-Nitro-benzaldehyd erhalten wurde, reduziert, lagerte sich die Aminoverbindung (XII c) spontan in das 2,3-Methylenedioxy-5,6-dihydro-6-oxa-7-azabenzanthron-(5) (XIII c) um. Analog verhält sich das Kondensationsprodukt (XI d) aus 6-Hydroxymethylhomopiperonylsäurelacton und o-Nitro-benzaldehyd, das durch Reduktion — über die instabile Aminoverbindung (XII d) — in das 2,3-Methylenedioxy-5,6-dihydro-6-oxa-7-aza-benz[*a*]anthren (XIII d) übergeht.

Dagegen erfolgt die Umlagerung zu Benzaloxindolen wesentlich rascher, meist spontan; z. B. lagert sich die α -(2-Aminophenyl)-2-brom-4,5-methylenedioxyzimtsäure in Lösung bei Zimmertemp. in das 3-(2-Brom-4,5-methylenedioxybenzyliden)oxindol³ um, während die α -(2-Aminophenyl)-4-chlorzimtsäure beim Erhitzen in das p-Chlorbenzylidenoxindol übergeht⁴.

Nach diesen Beobachtungen war zu erwarten, daß auch bei den o,o'-Diaminostilbencarbonsäuren (I b) der Ringschluß eher zum o-Aminobenzylidenoxindol (VII b) als zum 3-(o-Aminophenyl)-carbostyryl (V b) führen wird. Zur eingehenden Untersuchung wurde das Reduktionsprodukt der o,o'-Dinitrostilbencarbonsäure (I a) herangezogen, die in Übereinstimmung mit der Literatur² eine gelbe Substanz vom Schmp. 232—233° darstellt. Die Substanz enthält noch eine diazotierbare und acetylierbare Aminogruppe und geht durch Erhitzen über den Schmelzpunkt in eine Base vom Schmp. 342—343° über, deren Acetylderivat bei 189° schmilzt. Es handelt sich somit um das Chinindolin (IX), das bereits mehrfach beschrieben wurde^{5, 6, 7} und das aus der Base vom Schmp. 232—233° durch

² M. Pailer und A. Schleppek, unveröffentlicht.

⁴ E. L. May und E. Mosettig, J. org. Chem. **11**, 435 (1946).

⁵ S. Gabriel und G. Eschenbach, Ber. dt. chem. Ges. **30**, 3019 (1897).

⁶ E. Kirchner, Nachr. kgl. Ges. Wiss. Göttingen **1921**, 154; Chem. Zbl. **1923**, I, 944.

⁷ W. Borsche, M. Wagner-Roemmich und J. Bartenheier, Ann. Chem. **550**, 160 (1942).

Wasserabspaltung entstanden ist. Die Bildung des Chinindolins gibt jedoch noch keinen Hinweis, ob das Zwischenprodukt vom Schmp. 232—233° ein Oxindol (VII b) oder ein Carbostyrliderivat (V b) ist. Deshalb wurde nach *Hey* und *Osbond*⁸ die *o,o'*-Dinitrostilbencarbonsäure (I a) zur α -(*o*-Nitrophenyl)-2-aminozimtsäure (II) partiell reduziert und diese durch Methylierung mit Diazomethan über den instabilen Methylester in das 3-(*o*-Nitrophenyl)-carbostyryl übergeführt (V a). Reduktion der Nitroverbindung mit Eisenpulver in Alkohol lieferte das 3-(*o*-Aminophenyl)-carbostyryl (V b), das in Form weißer Nadeln erhalten wurde und sich bei 228—231° zersetzt. Das Acetylderivat schmolz bei 249—250°, während das Acetylderivat der Base vom Schmp. 232—233° gelbe Nadeln bildete, die bei 124° schmolzen; die Schmelze erstarrte bei 160° neuerlich und schmolz dann bei 225—229°. Da ferner das 3-(*o*-Aminophenyl)-carbostyryl (V b) nicht in das Chinindolin umzulagern war, mußte der Verbindung vom Schmp. 232—233° die Struktur des 3-(*o*-Aminobenzyliden)-oxindols (VII b) zukommen. Dies wurde dadurch bewiesen, daß das nach *Wahl* und *Bagard*⁹ aus Oxindol und *o*-Nitrobenzaldehyd erhältliche 3-(*o*-Nitrobenzyliden)-oxindol (VII a) sich mit Eisenpulver in Alkohol zum 3-(*o*-Aminobenzyliden)-oxindol (VII b) reduzieren ließ, das in allen Eigenschaften, auch im IR-Spektrum, mit dem Reduktionsprodukt der *o,o'*-Dinitrostilbencarbonsäure (I a), der Base vom Schmp. 232—233° (VII b), übereinstimmte. Daß diese sich von der *trans*-Zimtsäure ableitet und die beiden Phenylreste daher *cis*-ständig stehen, ergibt sich nicht nur aus der Tatsache, daß die *Perkin*-Kondensation von Arylessigsäuren und aromatischen Aldehyden fast ausschließlich die *trans*-Zimtsäuren liefert¹⁰, sondern auch daraus, daß sie durch *Pschorr*-Ringschluß in das Lactam der 1-Aminophenanthrencarbonsäure-(10) (VI) übergeführt werden konnte³.

Der Chinindolin-Ringschluß erfolgt daher unter *cis*—*trans*-Umlagerung analog der Bildung der beiden Benz[*a*]anthrenderivate XIII c und d.

Analog wurden aus der α -(*o*-Nitrophenyl)-2-nitro-4,5-dimethoxyzimtsäure (III A) und der α -(*o*-Nitrophenyl)-2-nitro-4,5-methylendioxyzimtsäure (III B)² durch Reduktion mit Ferrosulfat + Ammoniak die entsprechenden Diaminostilbencarbonsäuren IV A und IV B hergestellt. Diese gelben, kristallinen Verbindungen, die etwas stabiler als die unsubstituierte Diaminostilbencarbonsäure (I b) sind, lagern sich jedoch beim Trocknen oder Umlösen unter Wasserabspaltung in die roten Oxindolderivate VIII A und VIII B um, die durch Umlösen aus Alkohol rein erhalten werden können. Sowohl aus den Diaminostilbencarbonsäuren IV A und IV B als auch aus den Oxindolderivaten VIII A und VIII B erhält man durch Erhitzen und anschließende Sublimation im Hochvakuum

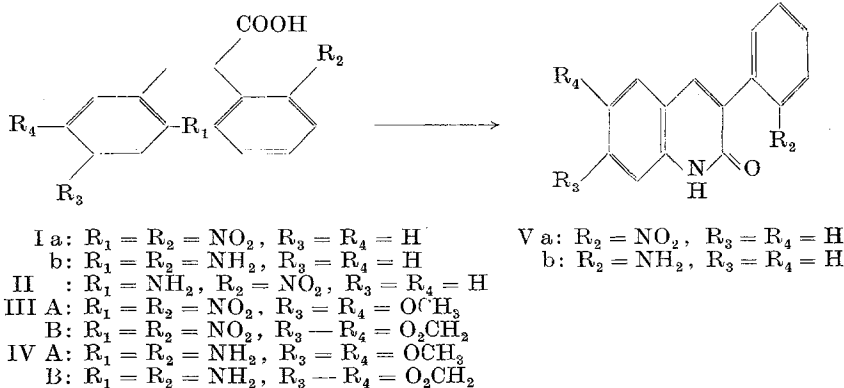
⁸ *D. H. Hey* und *Y. M. Osbond*, *J. chem. Soc.* [London] **1949**, 3172.

⁹ *A. Wahl* und *P. Bagard*, *Bull. Soc. Chim. France* [4] **5**, 1036 (1909).

¹⁰ *M. Bakunin*, *Gazz. chim. Ital.* **25**, I, 138, 311 (1895); **27**, II, 41 (1897).

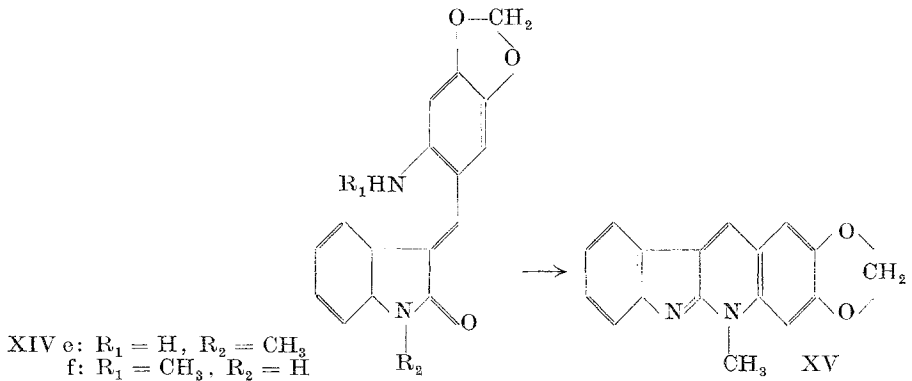
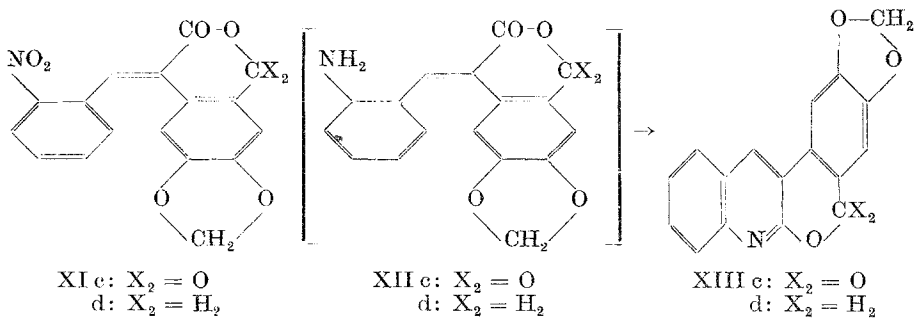
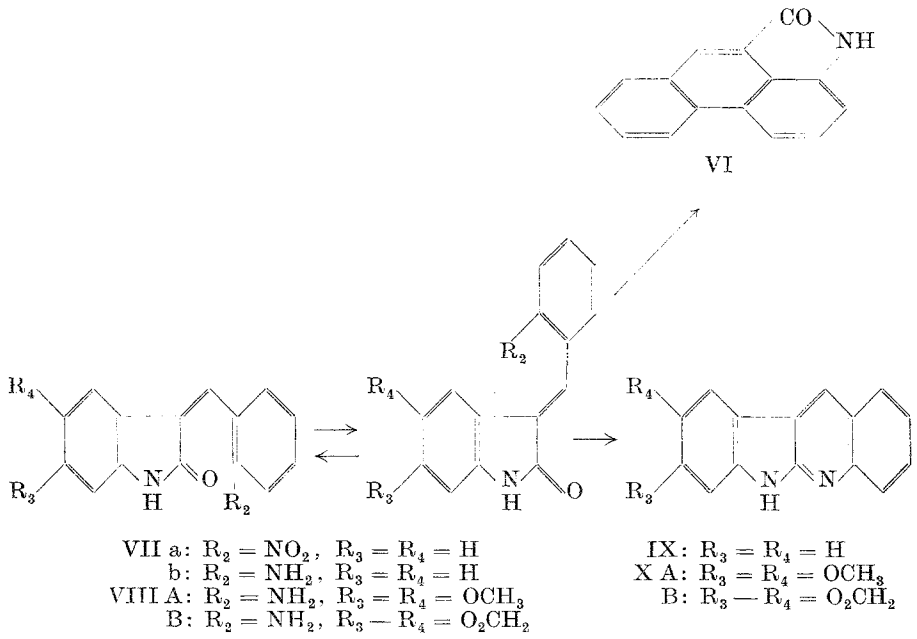
die entsprechenden Chinindolinderivate X A und X B in sehr guter Ausbeute. Diese Synthese von Chinindolin und seinen Derivaten ist der von *Holt* und *Petrow*¹¹, die analog der Carbazolsynthese von *Graebe—Ullmann* verläuft und sehr schlechte Ausbeuten liefert, überlegen.

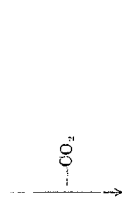
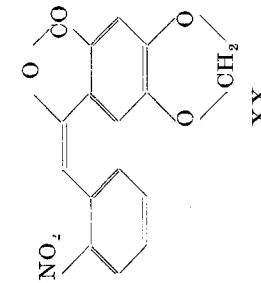
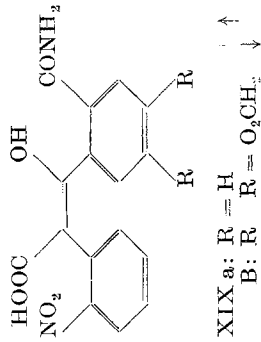
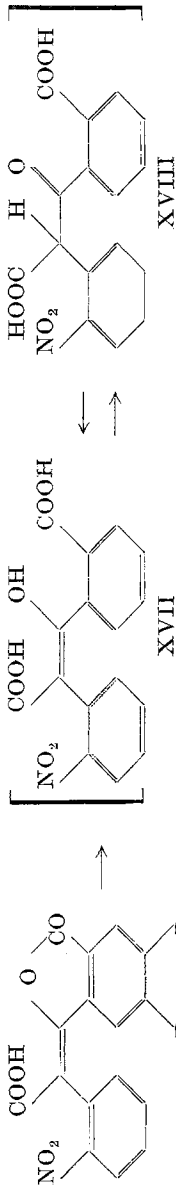
Es wurde abschließend noch versucht festzustellen, ob der Chinindolinschlüssel über die Lactam- oder Lactimform des Benzaloxindols verläuft. In Übereinstimmung mit den Befunden von *Borsche* und Mitarb.⁷, die angeben, daß das 1-Methyl-3-(o-amino-benzyliden)-oxindol durch Erhitzen nicht in ein N-Methylchinindolin übergeht, zeigt sich, daß auch das aus 1-Methyloxindol und o-Aminopiperonal erhältliche 1-Methyl-3-(2'-amino-4',5'-methylendioxybenzyliden)-oxindol (XIV e) nicht in das entsprechende Chinindolinderivat übergeführt werden konnte. Nach diesen Befunden müßte der Chinindolinschlüssel über die Lactimform des o-Aminobenzylidenoxindols verlaufen. Der so gedeutete Reaktionsverlauf steht auch in Einklang mit den Versuchen von *Armit* und *Robinson*¹², die durch Kondensation von Oxindol und 6-Aminopiperonal mit 60proz. KOH eine in gelben Nadeln kristallisierende Substanz erhielten, die erst durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol, wobei sie sich dunkelorange färbte, von hartnäckig anhaftenden anorganischen Verunreinigungen befreit werden konnte. Demnach war durch das starke Alkali Aufspaltung des Oxindol-Ringes eingetreten, und die gelbe Substanz stellte das Kaliumsalz der Diaminostilbencarbonsäure dar, das durch mehrfaches Umlösen in der Hitze unter KOH-Abspaltung in das rote Benzyliden-oxindol überging, das wir, wie vorstehend beschrieben, durch Reduktion der Dinitrosäure III B erhalten hatten. Daß selbst aus den wäßrig-alkalischen Lösungen der Diaminostilbencarbonsäuren bei längerem Erhitzen die o-Aminobenzylidenoxindole entstehen, konnten wir in mehreren Fällen beobachten.

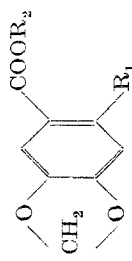
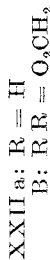
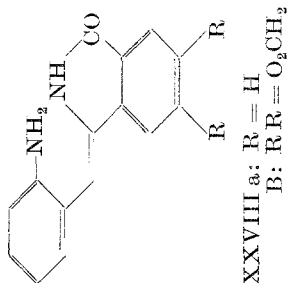
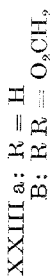
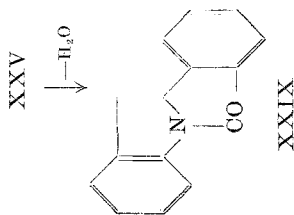
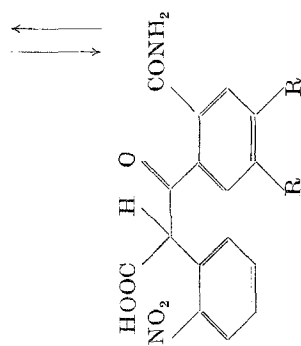
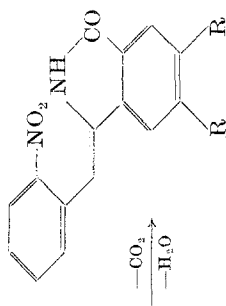
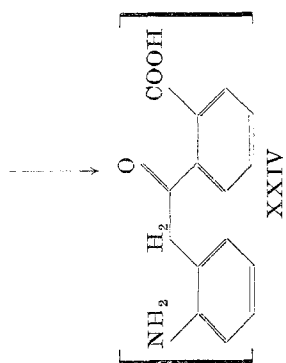


¹¹ *S. J. Holt* und *V. Petrow*, J. chem. Soc. [London] **1948**, 922.

¹² *J. W. Armit* und *R. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **127**, 1604 (1925).







In diesem Zusammenhang wäre noch auf die Tatsache hinzuweisen, daß sich das *o*-Methylaminopiperonylidenoxindol (XIV f) durch Behandlung mit KOH in siedendem Alkohol und anschließendes Erhitzen des gelben Rohproduktes in das dunkelorange gefärbte 2,3-Methylenedioxy-5-methylchinindolin (XV) überführen ließ¹³. Während also Alkylierung des Pyrrol-N den Chinindolringschluß verhindert, wirkt sich die Alkylierung der vorerst exocyclischen Aminogruppe nicht in dieser Weise aus.

Unter den üblichen Bedingungen der Tieftemperaturkondensation¹ gelang es auch, Phthalsäureanhydrid mit *o*-Nitrophenylessigsäure zur Reaktion zu bringen, wobei man je nach der Aufarbeitung zu zwei verschiedenen Produkten gelangte. Wurde das harzige, rote Rohprodukt längere Zeit mit 2 *n*-Na₂CO₃-Lösung gekocht und die filtrierte Lösung dann angesäuert, erhielt man 2-Nitro-desoxybenzoin-2'-carbonsäure (XXI). Diese bildet sich aus dem primären Kondensationsprodukt, der Phthalylden-*o*-nitrophenylessigsäure (XVI a), durch Verseifung über das Enol, die α -(*o*-Nitrophenyl)- β -hydroxy-2-carboxyzimtsäure (XVII) und die α -(*o*-Nitrophenyl)- β -(*o*-carboxyphenyl)-glyoxylsäure (XVIII), die als β -Ketosäure leicht CO₂ abspaltet.

Wurde hingegen das rohe Kondensationsprodukt (XVI a) mit alkohol. Ammoniak behandelt, so wurde der Enol-Lactonring unter Amidbildung zur Carbonsäure (XIX a), bzw. ihrer Ketoform, der β -Ketocarbonsäure (XXII a) aufgespalten, die unter Abspaltung von CO₂ und H₂O beim Kochen mit Acetanhydrid in das *o*-Nitrobenzyliden-oxoisindolin (XXIII a) überging. Dieselbe Verbindung (XXIII a) konnte auch aus der *o*-Nitrodesoxybenzoincarbonsäure (XXI) durch Erhitzen mit Ammoniak im Bombenrohr erhalten werden.

Beide Zwischenprodukte (XXI und XXIII a) können als Ausgangsmaterialien zum Aufbau heterocyclischer Systeme verwendet werden. Reduktion der Nitrodesoxybenzoincarbonsäure XXI lieferte über die instabile, nicht isolierbare Aminodesoxybenzoincarbonsäure XXIV das 2-(*o*-Carboxyphenyl)-indol (XXV), das durch Sublimation im Hochvacuum eine orange gefärbte neutrale Verbindung vom Schmp. 293—294° lieferte, der die Struktur eines Derivates des Azadibenzopentalins (XXIX) zukommen könnte.

Ein ähnlicher Versuch wurde mit Hydrastsäureanhydrid als Kondensationspartner der *o*-Nitrophenylessigsäure ausgeführt. Die Herstellung des benötigten Hydrastsäureanhydrids wurde von *Oerily* und *Pictet* beschrieben¹³; diese Angaben sind jedoch sehr mangelhaft, sodaß wir diese Synthese unter Verwendung von Arbeiten von *Kondo*¹⁴ nochmals studierten.

¹³ *E. Oerily* und *A. Pictet*, Ber. dt. chem. Ges. **43**, 1366 (1910).

¹⁴ *H. Kondo* und *M. Tomita*, Jap. Pat. 142596 (1907).

Piperonylsäuremethylester wurde nitriert und der so gebildete 6-Nitropiperonylsäuremethylester (XXVI C) in Eisessig mit *Raney-Ni* zum 6-Aminopiperonylsäuremethylester (XXVI D) reduziert. Diazotierung und Umsetzung mit CuCN lieferte den 6-Cyanpiperonylsäuremethylester (XXVI E), der bei saurer Verseifung die 6-Cyanpiperonylsäure (XXVI F) ergab, die durch alkalische Verseifung in Hydrastsäure (XXVI G) übergeführt werden konnte. Diese ergab bei der Sublimation im Hochvakuum unter Wasserabspaltung das Hydrastsäureanhydrid (XXVII), das sich mit *o*-Nitrophenylessigsäure zur 4,5-Methylenedioxyphthalyliden-*o*-nitrophenylessigsäure (XVI B) kondensieren ließ. Diese Verbindung lieferte durch Erhitzen mit Eisessig unter Decarboxylierung das *o*-Nitrobenzyliden-4,5-methylenedioxyphthalid (XX), das sich weder durch Erhitzen mit wäbr. Ammoniak im Bombenrohr, noch durch Behandeln mit alkohol. Ammoniak in das *o*-Nitrobenzyliden-5,6-methylenedioxy-oxoisindolin (XXIII B) überführen ließ. Wurde das Rohprodukt (XVI B) hingegen mit alkohol. NH_3 behandelt, so konnte wieder die Amidsäure (XXII B) erhalten werden, die beim Erhitzen mit Eisessig in 17% Ausbeute das gesuchte *o*-Nitrobenzyliden-5,6-methylenedioxy-oxoisindolin (XXIII B) ergab. Diese Verbindung ist in allen üblichen Lösungsmitteln unlöslich und konnte nur aus *DMF* umkristallisiert werden. Durch direkte Kondensation von Hydrastimid mit *o*-Nitrophenylessigsäure ist sie nicht zu erhalten. Die Nitroverbindung XXIII B wurde wieder mit Eisenpulver in Alkohol zum *o*-Aminobenzyliden-5,6-methylenedioxy-oxoisindolin (XXVIII B) reduziert. Dieses schmilzt bei 212—215° und bildet mit HCl ein Hydrochlorid. Es zeigte sich nun, daß diese Verbindung ebenso wie das *o*-Aminobenzylidenoxoisindolin (XXVIII a) nach *Pschorr* nicht zu den entsprechenden Phenanthrenderivaten cyclisierbar war. Es ist daher anzunehmen, daß der Ringschluß der Amidsäuren XXII a und b zum *trans*-*o*-Nitrobenzyliden-oxoisindolinderivat XXIII a und XXIII B führt.

Experimenteller Teil

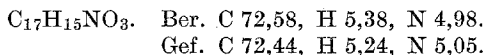
Umlagerungen von α -Aryl-2-aminozimtsäuren zu Carbostyriolen

a) Durch Belichtung: Eine kleine Menge der entsprechenden α -Aryl-2-aminozimtsäure wurde in der eben benötigten Menge Alkohol gelöst und die Lösung direktem Sonnenlicht ausgesetzt. Die Lösung entfärbte sich langsam und schied das Carbostyryl kristallin und analysenrein ab.

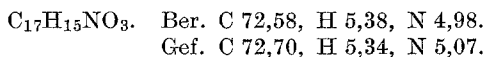
b) Durch Methylierung mit CH_2N_2 : Die α -Aryl-2-aminozimtsäure wurde in Alkohol gelöst und mit CH_2N_2 wie üblich methyliert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vac. hinterblieb meist eine zähe, bräunliche Masse, die sich beim Versuch, sie durch Umlösen zu reinigen, sowie durch Erhitzen, auch durch längeres Stehen bei Zimmertemp., in eine kristalline Substanz umwandelte. Das so erhaltene Produkt war meist nicht so rein wie das nach a) gewonnene. Die Ausb. sind nach beiden Verfahren sehr gut.

3-Phenyl-6,7-dimethoxycarbostryl

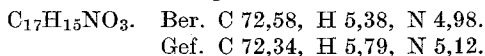
α -Phenyl-2-amino-3,4-dimethoxyzimtsäure¹⁵ wurde nach a) und b) umgelagert und ergab 3-Phenyl-6,7-dimethoxycarbostryl. Weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 261°.

*3-Phenyl-7,8-dimethoxycarbostryl*

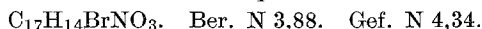
α -Phenyl-2-amino-4,5-dimethoxyzimtsäure¹⁶ wurde nach a) und b) umgelagert und ergab 3-Phenyl-7,8-dimethoxycarbostryl. Weiße Kristalle vom Schmp. 247—248°.

*3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-carbostryl*

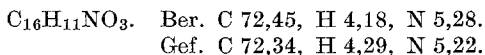
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-aminozimtsäure¹⁷ wurde nach a) sowie durch Kochen mit Acetanhydrid (Ac₂O) zum 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-carbostryl cyclisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 211°.

*3-(1-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-carbostryl*

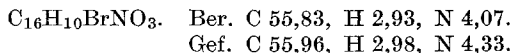
α -(1-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-2-aminozimtsäure¹⁸ wurde nach a) sowie durch Kochen mit Ac₂O zum 3-(1-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-carbostryl kondensiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 252°.

*3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-carbostryl*¹⁹

α -(3,4-Methylendioxyphenyl)-2-aminozimtsäure wurde nach a) und b) in das 3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-2-carbostryl übergeführt. Weiße Nadeln vom Schmp. 255—256°.

*3-(1-Brom-4,5-methylendioxyphenyl)-carbostryl*¹⁹

α -(1-Brom-4,5-methylendioxyphenyl)-2-aminozimtsäure²⁰ wurde nach a) und b) zum 3-(1-Brom-3,4-methylendioxyphenyl)-carbostryl cyclisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 298—299°.



¹⁵ R. Pschorr und W. Buckow, Ber. dt. chem. Ges. **33**, 1830 (1900).

¹⁶ R. Pschorr und E. Sumuleanu, Ber. dt. chem. Ges. **33**, 1818 (1900).

¹⁷ R. Pschorr, Ann. Chem. **391**, 39 (1912).

¹⁸ L. Small und S. G. Turnbull, J. amer. chem. Soc. **59**, 1541 (1937).

¹⁹ H. Shirai und N. Oda, Yagugaku Zasshi **79**, 241 (1959); Chem. Abstr. **53**, 13 123 f (1959).

²⁰ T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] **1927**, 178.

2-Nitro- α -(3,4-methylenedioxy-6-carboxyphenyl)-zimsäureanhydrid (XI c)

Zum feingepulverten Gemisch von 1,51 g homohydratsaurem K und 0,84 g o-Nitrobenzaldehyd wurden 6,5 ml Ac₂O gegeben. Die Mischung färbte sich sofort gelb; sie wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit 6 Stdn. auf 95° erhitzt, wobei der gelbe Kuchen, der sich nach wenigen Min. bildet, mit einem Glasstab zerstoßen wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit 7 ml Wasser, unter Schütteln und Erwärmen, auf dem Wasserbad das Ac₂O zersetzt, und die gebildete gelbe Substanz aus der erkalteten Mischung abgesaugt. Mit Eisessig—Wasser (3:1) wurde nachgewaschen und im Filtrat noch 2mal mit je 7 ml Wasser fraktioniert gefällt. Nach Umlösen aus Eisessig Ausb. 1,4 g (81% d. Th.), Schmp. 227°.

C₁₇H₉NO₇. Ber. C 60,15, H 2,67, N 4,13.
Gef. C 60,19, H 2,82, N 4,09.

2,3-Methylenedioxy-5,6-dihydro-6-oxa-7-aza-benz[a]anthron (XIII c)

A. 1,5 g 2-Nitro- α -(3,4-methylenedioxy-6-carboxyphenyl)-zimsäure wurden in Dimethylformamid (*DMF*) bei 100° gelöst, mit 5 ml wäbr. NH₃ versetzt und am Wasserbad unter heftigem Rühren zu einer Lösung von 10 g FeSO₄ · 7 H₂O in 30 ml Wasser und 10 ml konz. wäbr. NH₃ getropft. Nachdem noch 1 Stde. bei etwa 90° gerührt worden war, wurde heiß abgenutscht und der Rückstand 2mal mit wenig heißem *DMF* und 2mal mit konz. wäbr. NH₃ digeriert. Die vereinigten Filtrate wurden zuerst mit Eisessig angesäuert und dann vorsichtig mit HCl auf pH 3 gebracht. Hierbei fiel beim Erkalten XIII c als amorpher farbloser Niederschlag aus. Schmp. (nach Umlösen aus Eisessig) 282°. Ausb. 0,70 g = 51% d. Th.

C₁₇H₉NO₄. Ber. C 70,10, H 3,12, N 4,81.
Gef. C 69,67, H 3,12, N 4,71.

B. 0,875 g 2-Nitro- α -(3,4-methylenedioxy-6-carboxyphenyl)-zimsäure wurden in 25 ml *DMF* unter Zusatz von 0,5 g Raney-Ni hydriert. Nach 2½ Stdn. waren 152,5 ml H₂ aufgenommen (ber. 157,5 ml). Das *DMF* wurde im Vac. abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Dioxan. Er erwies sich nach der Reinigung in Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem durch Ferrosulfat-reduktion erhaltenen Benzanthronderivat. Ausb. 0,55 g, d. s. 72% d. Th.

 α -(3,4-Methylenedioxy-6-hydroxymethyl-phenyl)-2-nitrozimsäurelacton (XI d)

Das feingepulverte Gemisch von 1,06 g 6-Hydroxymethyl-homopiperonylsäurelacton und 0,84 g o-Nitrobenzaldehyd wurde mit 0,5 g Triäthylamin und 7 ml Ac₂O über Nacht, unter Ausschluß von Feuchtigkeit, bei Zimmertemp. belassen. Die Mischung, in der sich schöne orange Kristalldrusen gebildet hatten, wurde dann noch ½ Stde. auf 70° erwärmt und das Ac₂O mit 8 ml Wasser zersetzt. Nach dem Absaugen und Umlösen aus Eisessig betrug die Ausb. 1,30 g, d. s. 74% d. Th.; Schmp. 206°.

C₁₇H₁₁NO₆. Ber. C 62,77, H 3,40, N 4,30.
Gef. C 62,47, H 3,32, N 4,26.

2,3-Methylenedioxy-5,6-dihydro-6-oxa-7-aza-benz[a]anthron (XIII d)

Die Reduktionen wurden vollkommen analog zum entsprechenden Benzanthronderivat (XIII c) ausgeführt. Die Ausb. bei der Ferrosulfatreduktion war 45% d. Th. Umkristallisiert wurde aus Ac₂O; Schmp. 207°.

C₁₇H₁₁NO₃. Ber. C 73,7, H 3,97, N 5,05.
Gef. C 74,5, H 4,00, N 5,10.

Chinindolin (IX)

105 mg o-Aminobenzylidenoxindol (VII b) wurden in einem Kugelröhrchen im Metallbad 10 Min. auf 260° erhitzt, wobei sich das gelbe Kristallpulver in eine braune, amorphe Masse verwandelte. Anschließend wurde bei 200° und 0,005 Torr sublimiert und so ein bräunliches, bei 335—338° schmelzendes Sublimat erhalten, das nach Umlösen aus Eisessig stark glitzernde Nadeln vom Schmp. 340—342° ergab. Ausb. 80 mg.

Zur Analyse wurde nochmals sublimiert, die Substanz schmolz dann bei 342—343°, in Übereinstimmung mit der Literatur⁵.

$C_{15}H_{10}N_2$. Ber. C 82,54, H 4,62, N 12,84.

Gef. C 82,01, H 4,95, N 12,90.

Zur Charakterisierung wurde das *Acetylchinindolin* durch Erhitzen der Base in Ac_2O kristallisiert dargestellt. Es wurde abgesaugt, mit Eisessig gewaschen, bei 110° und 14 Torr getrocknet und schmolz bei 189°, während in der Literatur⁵ der Schmp. mit 185° angegeben wird.

$C_{17}H_{12}N_2O$. Ber. N 10,76. Gef. N 11,00.

3-(o-Aminophenyl)-carbostyryl (V b)

500 mg 3-(o-Nitrophenyl)-carbostyryl⁸ wurden in Alkohol gelöst und auf übliche Art in der Siedehitze unter gutem Rühren mit Eisenpulver reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Lösungsmittel im Wasserbad im Vac. abdestilliert und der Rückstand aus Dioxan—Petroläther umgelöst. So wurde das Amin in weißen Flocken erhalten; Ausb. 380 mg, Schmp. 228—231°.

$C_{15}H_{12}N_2O$. Ber. N 11,86. Gef. N 11,54.

Die Base gab mit Ac_2O in Pyridin ein *Acetylderivat*, das in bräunlichen Nadeln vom Schmp. 249—250° erhalten wurde.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$. Ber. N 10,07. Gef. N 9,55.

3-(o-Aminobenzyliden)-oxindol (VII b)

600 mg 3-(o-Nitrobenzyliden)-oxindol (VII a)⁹ wurden in Dioxan gelöst und die Lösung zu 3 g Eisenpulver in 50 ml Äthanol und 2 Tropfen HCl, die am siedenden Wasserbad heftig gerührt wurden, langsam zutropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Stde. weiter gerührt, dann mit 10proz. KOH eben alkalisch gestellt, filtriert und das dunkelorange gefärbte Filtrat am Wasserbad im Vac. eingeeengt. Beim Erkalten schied sich ein dunkelorange gefärbter, kristalliner Niederschlag ab, der nach Umlösen aus Dioxan—Wasser hellgelbe Blättchen (340 mg) ergab, die bei 233—234° unter Bildung von Chinindolin (IX) schmolzen.

$C_{15}H_{12}N_2O$. Ber. N 11,86. Gef. N 11,61.

Die Base ergab mit Ac_2O in Pyridin ein in gelben Nadeln kristallisierendes *Acetylderivat*, das bei 124° schmolz, dann erstarrte, um neuerlich bei 225—229° zu schmelzen (Lit. Schmp. 221°).

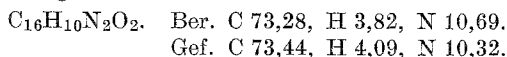
α-(o-Aminophenyl)-2-amino-4,5-methylenedioxyzimtsäure (IV B)

2 g der entsprechenden Dinitrosäure (III B) wurden in 30 ml konz. wäbr. NH_3 gelöst und unter gutem Rühren zu einer Lösung von 24 g $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ in 75 ml Wasser bei 95° zutropft. Nach dem Zutropfen, das etwa 10 Min. in

Anspruch nahm, wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. am siedenden Wasserbad gerührt. Dann leitet man 10 Min. einen kräftigen Sauerstoffstrom durch die Lösung, um nicht-umgesetztes Fe^{++} zu oxydieren, und saugt heiß ab. Nach 2maligem Waschen des Rückstandes mit heißem wäßr. NH_3 engt man das Filtrat auf etwa die Hälfte des Volumens ein und säuert mit Eisessig an. Hierbei erhält man etwa 1,2 g eines gelben Produktes, das noch in NaHCO_3 löslich ist und daher die freie Diaminosäure darstellt. Beim Trocknen färbt sich die Substanz dunkelrot, indem sie in das Oxindolderivat (VIII B) übergeht, das aus Äthanol umgelöst werden kann.

7,8-Methylendioxychinindolin (X B)

0,3 g Oxindolderivat (VIII B) wurden in einem Kugelrohr bei $240^\circ/0,001$ mm sublimiert. Dabei spaltet die tiefrote Verbindung Wasser ab und geht in das gelbe 7,8-Methylendioxychinindolin über. Ausb. 0,19 g oder 67% d. Th. Schmp. über 340° Zers.). Der von *Borsche*⁷ gefundene Schmp. von 315° konnte nicht bestätigt werden.

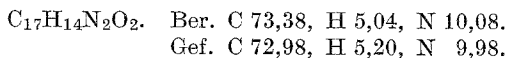


α -(o-Aminophenyl)-2-amino-4,5-dimethoxyzimtsäure (IV A)

Die Reduktion von 2 g der entsprechenden Dinitrosäure (III A) wurde genau so ausgeführt, wie es vorstehend für die Methylendioxyverbindung beschrieben ist. Die Ausbeute an (IV A) war hier 1,45 g oder 87% d. Th. Auch diese Verbindung geht beim Trocknen in das rote Oxindolderivat (VIII A) über.

7,8-Dimethoxychinindolin (X A)

Bei der Sublimation von 0,3 g (VIII A) bei $240^\circ/0,001$ mm entstehen 0,21 g (74% d. Th.) 7,8-Dimethoxychinindolin vom Schmp. 302° (Zers.). Wenn nötig, kann aus Eisessig umgelöst werden.



2-Nitrodesoxybenzoin-2'-carbonsäure (XXI)

3,6 g o-Nitrophenylessigsäure, 1,5 g Phthalsäureanhydrid, 2 ml Triäthylamin und 20 ml Ac_2O wurden 24 Stdn. auf 50° erwärmt und dann das Ac_2O mit Wasser zersetzt. Es schied sich ein rotes Harz ab, von dem die wäßrige Lösung abdekantiert wurde. Das Harz wurde mit 2 n- Na_2CO_3 -Lösung längere Zeit gekocht und dann von den unlöslichen Rückständen abfiltriert. Das Filtrat ergab beim Ansäuern eine gelbliche Trübung. Es wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich die rohe Säure XXI in gelben, zu Drusen vereinigten Nadeln abschied. Sie wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, aus verd. Alkohol umgelöst und schmolz bei $177\text{--}180^\circ$. Ausb. 1,46 g, d. s. 25,6% d. Th.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Methanol umgelöst; die 2-Nitrodesoxybenzoin-2'-carbonsäure schmolz dann bei $183\text{--}184^\circ$.



Die 2-Nitro-desoxybenzoin-2'-carbonsäure (XXI) ließ sich auch in das 1-(2-Nitrobenzyliden)-oxoisindolin überführen: 10 mg der Säure XXI wurden mit

2 ml konz. NH_3 , in welchem sie mit dunkelroter Farbe löslich ist, 30 Min. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Beim Erkalten hatten sich in der nunmehr hellorange gefärbten Lösung feine nadelförmige, gelbe Kristalle abgeschieden, die nach Schmp. und Mischschmp. mit dem 1-(2-Nitrobenzyliden)-oxo-isoindolin (XXIII a) identisch waren.

2-(2'-Carboxyphenyl)-indol (XXV)

500 mg 2-Nitro-desoxybenzoin-2'-carbonsäure (XXI) wurden in verd. NH_3 gelöst und, wie üblich, mit einer Mischung von 4 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in 20 ml Wasser und 10 ml konz. NH_3 reduziert. Die vom Eisenoxidschlamm abfiltrierte Lösung wurde mit Eisessig angesäuert und schied nach Stehen über Nacht einen bräunlichen, kristallinen Niederschlag ab. Diese Substanz, die bei $155\text{--}162^\circ$ schmolz, war in NaHCO_3 -Lösung leicht löslich, wurde daraus mit AcOH wieder unverändert abgeschieden und ließ sich mit Isoamylnitrit in Dioxan nicht diazotieren. Zur weiteren Reinigung wurde bei 140° und 0,01 Torr sublimiert, wobei unter starker Verkohlung zwei Fraktionen erhalten wurden.

Die leicht flüchtige Fraktion gab ein Sublimat, das nach Umlösen aus Alkohol hellgelbe, scharf bei 159° schmelzende Kristalle lieferte.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Ber. N 5,90. Gef. N 6,18.

Nach den Eigenschaften und der Analyse könnte es sich um das 2-(2-Carboxyphenyl)-indol (XXV) handeln, das sich durch Wasserabspaltung aus der unbeständigen 2-Amino-desoxybenzoin-2'-carbonsäure bilden müßte.

Die zweite Fraktion ging bei 190° und 0,01 Torr über und bildete eine orange gefärbte kristalline Masse, die nach mehrmaligem Umlösen aus Eisessig—Wasser und Dioxan—Petroläther scharf bei $293\text{--}294^\circ$ schmolz.

3-(2'-Nitrobenzyliden)-oxoisoindolin (XXIII a)

9,0 g o-Nitrophenyleisigsäure, 5,2 g Phthalsäureanhydrid und 60 ml Ac_2O wurden 48 Stdn. auf 50° erhitzt, dann das Ac_2O in der Kälte mit Wasser versetzt, und die wäßrige Lösung vom abgeschiedenen roten Harz abdekantiert. Dieses wurde in konz. alkohol. NH_3 gelöst und die dunkelrote Lösung 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt; dann wurde unter Durchleiten von Luft ein Teil des NH_3 entfernt und die Lösung schließlich unter Kühlen mit konz. HCl angesäuert. Es schied sich ein dicker gelbbrauner Niederschlag ab, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgepreßt wurde. Anschließend wurde er in 30 ml Eisessig gebracht und 30 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich aus der dunklen Lösung gelbe Kristalle abzuscheiden begannen. Nach völligem Erkalten wurden die abgeschiedenen gelben Kristalle abgesaugt, mit Eisessig und Wasser und zuletzt Alkohol gewaschen und im Vac. getrocknet. Die Substanz ist zur weiteren Verarbeitung genügend rein. Ausb. 1,65 g, d. s. 18% d. Th.

Zur Analyse wurde bei 240° und 0,005 Torr sublimiert und nochmals aus Eisessig umgelöst; das 3-(2'-Nitrobenzyliden)-oxoisoindolin (XXIII a) schmolz dann bei 302° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. N 10,52. Gef. N 10,48.

3-(2'-Aminobenzyliden)-oxoisoindolin (XXVIII a)

250 mg des 1-(2-Nitrobenzyliden)-oxoisoindolins (XXIII a) wurden in 10 ml Dioxan gelöst und diese Lösung zu der am siedenden Wasserbad gerührten Suspension von 2 g Eisenpulver in 40 ml Alkohol, die mit einem Tropfen konz. HCl versetzt worden war, zugeetrofft. Nach beendeter Zugabe

wurde noch 1 Stde. weitergerührt und dann filtriert. Das hellgelbe Filtrat zeigte intensiv smaragdgrüne Fluoreszenz. Es wurde am Wasserbad im Vac. auf ein kleines Volumen eingeeengt; beim Erkalten schied sich die Base XXVIII a in gelben, stark glitzernden Kristallen ab, die nach Trocknen im Vac. bei 245—249° schmolzen. Ausb. 195 mg, d. s. 88% d. Th.

Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol—Dioxan umgelöst; das 3-(2'-Aminobenzyliden)-oxoisindolin (XXVIII a) schmolz dann scharf bei 249°.

$C_{15}H_{12}N_2O$. Ber. N 11,86. Gef. N 11,61.

Lacton der α -(o-Nitrophenyl)-2-carboxy-4,5-methylenedioxy- β -hydroxy-zimtsäure (XVI B)

Tieftemperaturkondensation zum Lacton der α -(o-Nitrophenyl)-2-carboxy-4,5-methylenedioxy- β -hydroxy-zimtsäure:

Ein Gemisch von 9,6 g Hydrastsäureanhydrid und 14 g o-Nitrophenyl-essigsäure wurde mit 6 g Triäthylamin versetzt und nach Zugabe von 80 ml Ac_2O in einem durch ein $CaCl_2$ -Rohr verschlossenen Kölbchen 30 Stdn. im Brutschrank auf 50° erhitzt. Zu Beginn des Erwärmens schüttelt man manchmal, bis das Hydrastsäureanhydrid in Lösung gegangen ist. Nach dem Erkalten setzt man 250 ml Wasser zu und mischt gut durch, wobei man durch Kühlen mit kaltem Wasser dafür sorgt, daß die Temp. im Inneren des Kölbchens nicht über 30° steigt. Nachdem alles Ac_2O zersetzt ist, was etwa 6 bis 8 Stdn. dauert, saugt man ab. Das Rohprodukt wird unmittelbar weiterverarbeitet.

Lacton des 2'-Nitro-2-carboxy-4,5-methylenedioxy- α -hydroxystilbens (XX)

Das Rohprodukt aus einem Tieftemperaturansatz von 0,01 Mol Hydrastsäureanhydrid wurde aus Eisessig umgelöst. Hierbei entstanden 0,75 g XX (25% d. Th.). Die Verbindung ist farblos, Schmp. 255° (Zers.).

$C_{16}H_9NO_6$. Ber. C 57,47, H 2,56, N 3,94.
Gef. C 56,94, H 2,55, N 4,00.

3-(2'-Nitrobenzyliden)-5,6-methylenedioxy-oxoisindolin (XXIII B)

Rohprodukt XVI B wurde in 60 ml bei 0° mit NH_3 gesätt. Alkohol unter allmählichem Erwärmen gelöst und unter mehrmaliger Zugabe von frischem, alkohol. NH_3 20 Min. im Kochen erhalten. Hierauf wurde die Lösung bis auf etwa 20 ml eingeeengt und mit 150 ml kaltem Wasser gefällt. Das Produkt fiel harzig aus; die Lösung wurde abdekantiert, hierauf 50 ml Eisessig zum Rückstand gegeben und zum Sieden erhitzt. Hierbei fällt praktisch reines Oxoisindolinderivat (XXIII B) in verfilzten gelben Nadeln aus und wird abgesaugt. Wenn nötig, wird aus DMF umgelöst. Ausb. 2,6 g d. s. 17% d. Th. Schmp. 337° (Zers.).

$C_{16}H_{10}N_2O_5$. Ber. C 61,94, H 3,30, N 9,03.
Gef. C 61,84, H 3,43, N 9,17.