

- 17) F. Faltis, Th. Heczko, Monatsh. Chem. 43, 255 (1922).
 18) F. Faltis, M. Krauß, ebenda, 42, 377 (1921).
 19) E. Späth, R. Duschinski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1939 (1925).
 20) R. Robinson, Sugasawa, Journ. chem. Soc. London 1932, 789.
 21) v. Bruchhausen, Stippler, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 152 (1927).
 22) Späth, Dobrowsky, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1274 (1925); Gadamer, Sawai, 264, 401 (1926).
 23) E. Späth, Kolbe, ebenda, 58, 2280 (1925); v. Bruchhausen, Oberemdt, LIEBIGS Ann. 507, 144 (1933).
 24) W. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London 115, 713 (1919).
 25) E. Späth, Strauhal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2395 (1928).
 26) E. Späth, Holter, Posega, ebenda, 61, 322 (1928).
 27) K. Björkman, Diss. Münster 1930.
 28) v. Bruchhausen, Bersch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2520 (1930), und zwar 2523.
 29) R. Willstätter, R. Khan, ebenda, 37, 1859 (1904).
 30) Emde, Arch. Pharmaz. 247, 314 (1909), und zwar 331.
 31) Gadamer, ebenda, 258, 148 (1920).

590. H. P. Kaufmann:

Arzneimittelsynthetische Studien VII.

Beiträge zur Theorie der Laxantia, 2. Mitteilung.

Mitbearbeitet von K. Wulzinger.

(Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Jena und dem Institut für Pharmazie und technische Chemie der Universität Münster i. W.)

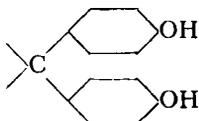
Eingegangen am 26. Februar 1934.

Bei der Synthese von Arzneimitteln spielt die Suche nach den wirksamen Gruppen bzw. nach einer charakteristischen chemischen Konfiguration eine besondere Rolle. So hat die Erkenntnis, daß viele narkotisch wirkende Stoffe Halogene, Alkyle oder Karbonylreste enthalten, unter gleichzeitiger Verwertung der beobachteten physikalisch-chemischen Verhältnisse (z. B. des Verhältnisses von Wasser- und Fettlöslichkeit) zu erfolgreichen Synthesen neuer Narkotika geführt. Bei den Abführmitteln sind wirksame Atomgruppen noch nicht mit Sicherheit erkannt worden¹⁾. H. P. Kaufmann und L. Haas²⁾ haben den Versuch gemacht, die im Phenolphthalein für die Abführwirkung wichtige Konfiguration aufzufinden, indem sie systematisch die einzelnen Gruppen des Moleküls änderten und so erhaltene neue Stoffe auf ihre Wirksamkeit prüften. Sie betonen jedoch, daß diese rein chemische Betrachtungsweise den physiologischen Verhältnissen nicht Rechnung tragen kann, daß ihre Versuche also zunächst nur

1) Literaturzusammenstellung bei L. Haas, Diss. Jena 1926.

2) Ztschr. angew. Chem. 40, 831 (1927).

die Aufstellung einer Arbeitshypothese zum Gegenstand haben. Diese wurde in der Beobachtung gefunden, daß zahlreiche bekannte und neue Stoffe, die den Bis-(oxyphenyl)methylen-Rest



enthalten, abführende Wirkung zeigten. So lassen sich folgerichtig zahlreiche Synthesen durchführen, zunächst von neuen Stoffen, die den genannten Rest enthalten, darüber hinaus aber auch von Verbindungen, in denen er in gewünschter Weise verändert ist. Geeignete Substituenten der Phenolreste z. B. werden eine Beeinflussung der Löslichkeit und eine Variierung der pH-Werte des Darmsaftes im Sinne Guggenheims³⁾ möglich machen. Werden Alkyle oder Aryle eingeführt, so ist eine geringere Wasserlöslichkeit zu erwarten, während Substituenten, die ein Hydratationszentrum liefern (Karboxylgruppen, Sulforeste, Hydroxyle), gegebenenfalls eine bessere Löslichkeit zur Folge haben können. Weiter aber eröffnet sich ein umfangreiches Programm neuer Synthesen, wenn man den unveränderten Bis-(oxyphenyl)methylen-Rest in andere Grundstoffe einführt, die ihrerseits eigenartige, die Abführwirkung begünstigende Effekte zeigen können. Erwünscht sind neben der Abführwirkung z. B. bakterizide Eigenschaften des Stoffes bzw. seiner im Organismus in Freiheit gesetzten Komponenten. Ein derartiges Beispiel geben H. P. Kaufmann und L. Haas im Dioxiphenylderivat des Chinozolingels. Außerdem sind gleichzeitige spasmolytische Eigenschaften erwünscht. Ein dahingehender Versuch von H. P. Kaufmann und Ritter⁴⁾ verlief negativ, da das synthetisierte *o*-Benzylphenolphthalein infolge seiner extremen Schwerlöslichkeit wirkungslos ist.

Die nachstehend beschriebenen Arbeiten versuchen in den erwähnten drei Richtungen, also Veränderung der Phenolreste des Bis-(oxyphenyl)methylen-Restes, Einführung desselben in neue Grundstoffe und Synthese von Verbindungen mit spasmolytischen Eigenschaften, einen Beitrag zu bringen.

I. Änderungen am Molekül des Phenolphthaleins. *o*-Phenylphenolphthalein.

Die schädigenden Wirkungen des Phenolphthaleins sind, wie schon ausgeführt, auf seine zu leichte Resorption zurückzuführen. Wir sind bis heute noch nicht in der Lage, sämtliche Faktoren, die für die Resorption von Bedeutung sind — sie liegen überwiegend auf physikalisch-chemischem Gebiet —, im voraus zu erkennen und aprioristisch zu beeinflussen. Der wichtigste Faktor ist aber ohne Zweifel die Löslichkeit. Wasserlöslichkeit und Fettlöslichkeit müssen ins Auge gefaßt werden. Sie sind bei den Narkotika viel erörtert und untersucht worden, spielen aber auch bei anderen

³⁾ Schweizer. Med. Wo. 55, Nr. 1 (1925).

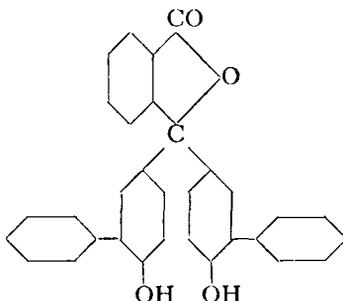
⁴⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 267, 212 (1929).

Heilmitteln eine ausschlaggebende Rolle. Stoffe mit Löslichkeitsverhältnissen, die sich an den Extremen bewegen, lassen von vornherein eine auf Resorption beruhende Wirkung als ausgeschlossen erscheinen. Dafür können auch an Hand der Abführmittel Beispiele erbracht werden. Extrem wasserlöslich sind die salinischen Abführmittel, extrem fettlöslich ist das Paraffin. Die Wirkung dieser Stoffe beruht daher auf anderen, nicht auf resorptiven Ursachen. Für den jeweils gewünschten pharmakologischen Effekt das richtige Verhältnis der beiden Löslichkeiten zu finden, ist das — allerdings noch in weiter Ferne der Erreichbarkeit liegende — Ziel der arzneimittelsynthetischen Maßnahmen auf dem Gebiet der physikalischen Eigenschaften der gesuchten Stoffe. Hand in Hand damit müssen natürlich die chemischen Eigenschaften gehen, und zwar nicht nur in bezug auf eine für bestimmte Wirkungen typische Konfiguration, sondern auch in bezug auf Wechselwirkungen mit den Zellbestandteilen, auf die das Arzneimittel trifft. Stoffe hoher chemischer Avidität können bei diesen Vorgängen selbst derart verändert werden oder das betroffene Gewebe derart verändern, daß auch für die Resorption günstige Löslichkeitsverhältnisse nichts helfen können. Physikalische Eigenschaften bedingen die Konzentration an dem Ort der Einwirkung, chemische die Art des pharmakologischen Effektes. Diese Betrachtungen können wir auch bei den uns beschäftigenden Abführmitteln anstellen und — da wir über zentrale Wirkungen resorbierter Laxantia mit Sicherheit nichts wissen — die Darmresorption bzw. den lokalen Angriff in den Darmabschnitten als Ausgangspunkt nehmen, und zwar im Sinne der Betrachtungen von Abführmitteln des Phenolphthalein-Typus, im Dickdarmgebiet. Stoffe, die große Neigung zu chemischer Wechselwirkung mit den Zellbestandteilen des Darms haben, scheiden aus. Dies sind eben die schon im Dünndarm intensive Wirkungen entfaltenden Drastika, die durch Schädigung des Gewebes Abführwirkungen zur Folge haben. Wollte man sie in derartigen Dosen verabreichen, daß sie im Dünndarm nicht völlig verbraucht werden, so würden ohne Zweifel die gleichen Schädigungen auch im Dickdarm auftreten. Wir hätten dann die Wirkung auf den ganzen Darm, allerdings sicher mit toxischen Begleiterscheinungen. Das typische Dickdarmmittel soll dagegen den Dünndarm möglichst wenig angreifen und erst im Dickdarm seine Wirkung entfalten bzw. sich nach der Passage des Dünndarms so weit verändert haben, daß es zu dieser Wirkung geeignet ist. Diphenolisatin z. B. als solches ist zu reaktionsfähig und wirkt, bereits im Magen Beschwerden verursachend, im Dünndarm. Das Azetylderivat dagegen erfährt nach der mit dem Fortschreiten der Darmpassage sich ständig steigenden Wirkung des alkalischen Darmsaftes eine Veränderung, die im Dickdarmgebiet den wirksamen Stoff, und zwar in genügender Konzentration, in Erscheinung treten läßt. Die Bedeutung der Haftfestigkeit der Azyle, auf die H. P. Kaufmann⁵⁾ verschiedentlich hinwies, tritt hier klar zutage. Was die Löslichkeit anlangt, so wird gute Wasserlöslichkeit (gepaart mit genügender Fettlöslichkeit) eine Wirkung im Dickdarm erschweren, da schon vorher Resorption und

⁵⁾ Ztschr. angew. Chem. 40, 69 (1927).

Übergang in den Kreislauf zu befürchten ist. Ein geeignetes Verhältnis $\frac{C_w}{C_f}$ ist also auch für die Wirkung im Dickdarm wichtig. Denn eine Resorption zur Eindringung in das Darmepithel zum Zweck der Wechselwirkung mit den Darmnerven ist notwendig. Nur soll dieser Vorgang nicht zu einer Tiefenwirkung, d. h. einem zu schnellen Übergang in den Kreislauf führen.

Die mit unerwünschten Nebenwirkungen verbundene Resorption des Phenolphthaleins darf auf die zu große Wasserlöslichkeit zurückgeführt werden. Es wurde daher geplant, durch Einführung organischer Reste in die Phenolgruppen des Phenolphthaleins Veränderungen der Löslichkeit zu erreichen, wobei gleichzeitig von Interesse war, wie weit der Bis-(oxyphenyl)methylen-Rest in seiner Wirkung beeinflusst wird. Als die Löslichkeit verringernder Substituent wurde zunächst die Phenylgruppe gewählt, die in *o*-Stellung zu den phenolischen Hydroxylgruppen eingeführt werden sollte. Der gesuchte



Stoff dieser Struktur wäre als *o*-Phenylphenolphthalein zu bezeichnen. Er wurde durch Kondensation von *o*-Phenylphenol und Phthalsäureanhydrid mit Zinntetrachlorid in kristallisierter Form (Schmp. 242°) erhalten. In Natronlauge löst er sich mit tiefvioletter Farbe. Titriert man mit *o*-Phenylphenolphthalein versetzte $\frac{n}{1}$ Natronlauge gegen $\frac{n}{1}$ Salzsäure, so tritt der Farbumschlag deutlich ein, und zwar nach Verbrauch der gleichen Anzahl Kubikzentimeter Salzsäure wie bei Phenolphthalein. Die Verbindung könnte also als Indikator verwendet werden, wozu aber noch genauere Versuche nötig sind.

Bei Zimmertemperatur lösen sich etwa 0.01 Teile der Verbindung in 100 Teilen Wasser. Sie ist also, wie beabsichtigt, schwerer wasserlöslich als Phenolphthalein, von dem sich unter gleichen Bedingungen 0.08 bis 0.09 g lösten. Im Selbstversuch wurde nach Einnehmen von 0.1 g der Substanz eine milde Abführwirkung beobachtet, die bei 0.15 g kaum kräftiger war.

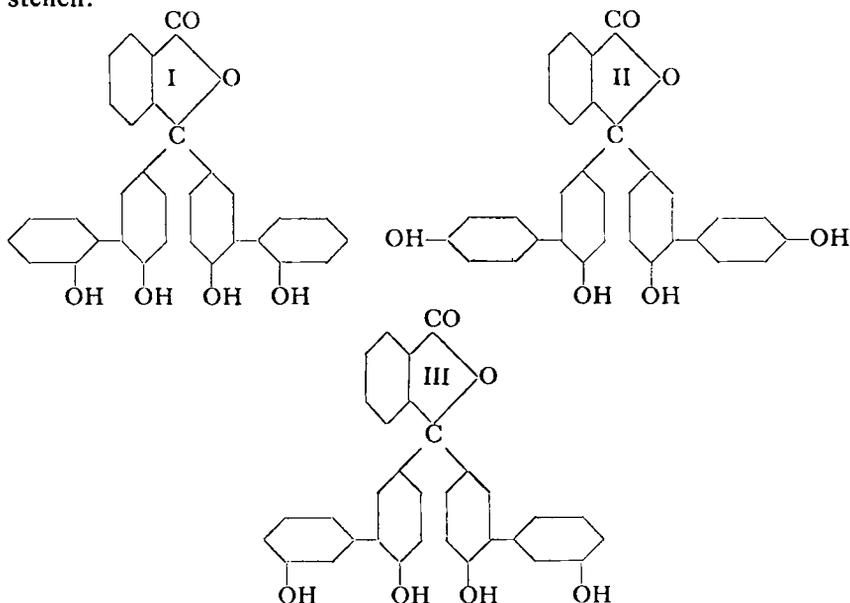
Zur eventuellen Erzielung einer Wirkung in tieferen Darmabschnitten wurde das *O*-*O'*-Diazetat hergestellt.

o-*o'*-Diphenolphthalein.

Wie gestalten sich Löslichkeit und Abführwirkung, wenn man die Phenolreste des Phenolphthaleins nicht mit Phenylresten, sondern mit Oxyphenylgruppen belastet? Ist ein derartiger Stoff — wie an-

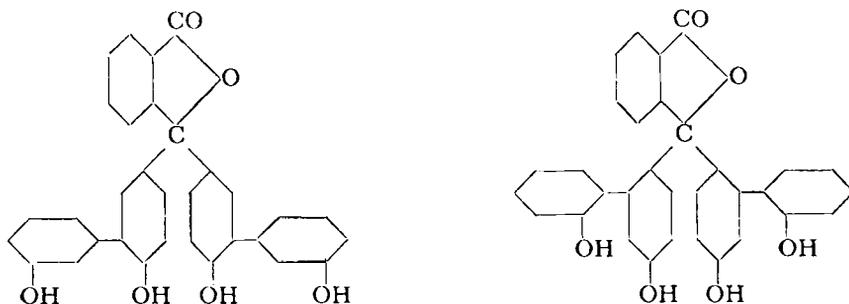
zunehmen ist — löslicher als das soeben beschriebene *o*-Phenylphenol-phthalein, und bedingt die Gegenwart von vier Phenolresten eine stärkere Abführwirkung?

Will man diese Fragen erschöpfend behandeln, so müßte man für den Fall der Einführung des Oxyphenylrestes in Nachbarstellung zu den Hydroxylgruppen des Phenolphthaleins folgende Isomere darstellen:



Kondensiert man zur Herstellung dieser Verbindungen die entsprechenden Diphenole mit Phthalsäureanhydrid, so liegen die Verhältnisse bei I am einfachsten. Es kann, da die in *p*-Stellung zu den Hydroxylen befindlichen Wasserstoffatome bei der Kondensation austreten, nur eine Verbindung entstehen. Bei dem zur Bildung von II nötigen *o*-*p'*-Diphenol ist — bei besetzter *p*-Stellung — an Kuppelung in *o*-Stellung zu denken.

Würde man *o*-*m'*-Diphenol kondensieren, so wären folgende zwei Isomere zu erwarten:



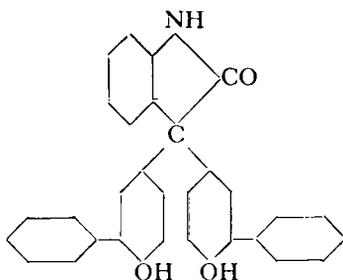
Da in Anbetracht der schlechten Kristallisierfähigkeit der aromatisch substituierten Phenolphthaleine zu erwarten war, daß eine Trennung der Isomeren sich sehr schwierig gestalten würde, haben wir uns darauf beschränkt, die Verbindung I herzustellen, das *o*-*o*'-Diphenolphthalein, auf das schon Kramer und Weisgerber⁶⁾ hinwiesen, ohne jedoch Analysen und Eigenschaften anzugeben. Sie entstand bei der Kondensation von Phthalsäureanhydrid und *o*-*o*'-Diphenol mit Zinntetrachlorid als amorphe Substanz, die bei etwa 170 bis 180° sinterte. Mit Natronlauge entsteht eine blauviolette Lösung. Titriert man mit einer $\frac{n}{1}$ Natronlauge nach Zusatz von *o*-*o*'-Diphenolphthalein gegen $\frac{n}{1}$ Salzsäure, so beobachtet man, daß mit der Zugabe der Salzsäure, also mit der Abnahme der OH-Konzentration, die Farbe schwächer wird und allmählich in Rosa übergeht. Infolgedessen ist auch ein scharfer Umschlag nicht zu erkennen. Die Alkalikarbonatlösung ist dieser Beobachtung entsprechend rosa gefärbt. Eine Bestimmung der Wasserlöslichkeit ergab, daß *o*-*o*'-Diphenolphthalein etwas besser löslich ist als *o*-Phenylphenolphthalein, aber immer noch schwerer als Phenolphthalein. Bei Zimmertemperatur lösen sich etwa 0.06 g in 100 Teilen Wasser. Die laxierende Wirkung der Verbindung ist gut. 0.05 g zeigten im Selbstverbrauch eine milde, 0.1 g eine beachtliche, vollkommen schmerzlose Wirkung. Mit Azetylchlorid und Pyridin konnte das Tetraacetat erhalten werden.

II. Derivate des Bis-(oxyphenyl)isatins.

Bis-(*o*-phenylphenol)isatin.

Das Bis-(oxyphenyl)isatin ist in bezug auf die Intensität der Wirkung dem Phenolphthalein in vieler Beziehung überlegen. Es sollte daher versucht werden, die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen modifizierten Bis-(oxyphenyl)methylen-Reste in das Isatin einzuführen.

Kuppelt man Isatin mit *o*-Phenylphenol, so erhält man das Bis-(*o*-phenylphenol)isatin der Struktur:



Die Kondensation vollzieht sich, zweckmäßig bei Gegenwart von Zinnchlorid, sehr leicht, wie dies auch bei der Bildung des Bis-(oxyphenyl)isatins bekannt ist. Diese Reaktionsfähigkeit des Isatins ist so groß, daß auch Toluol und Anisol der Phenolverbindung analoge

⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 1667 (1901).

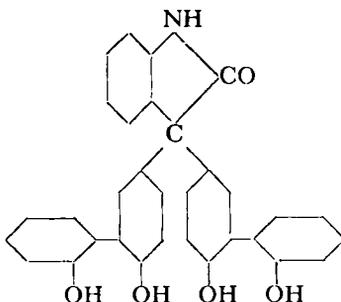
Ditoluol₂ und Dianisolabkömmlinge liefern⁷⁾. Auf möglichst quantitativen Ablauf der Kondensation und Einhaltung geeigneter Temperaturen mußte in Anbetracht der meist schwer zu reinigenden neuen Stoffe bei unseren Versuchen Wert gelegt werden.

Von dem Bis-(*o*-phenylphenol₂)isatin sind drei Azetylverbindungen möglich. Das Diazetat und das Triazetat sind hergestellt worden. Für letzteres käme die Azetylierung mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von Natriumazetat in Betracht, die *Liebermann*⁸⁾ zur Herstellung der Triazetylverbindung des Bis-(oxyphenyl₂)isatins angewandt hat, deren sich die Spezialitätendarstellung nach Entdeckung der Abführwirkung des Diphenolisatins neuerdings bemächtigt hat. Es entsteht aber ebenso leicht und in fast quantitativer Ausbeute durch Behandeln von Bis-(*o*-phenylphenol₂)isatin mit Azetylchlorid in Pyridinlösung, wenn man dem Azetylierungsmittel genügend Zeit zur Einwirkung läßt. Die Einführung von zwei Azetylgruppen ließ sich mit bester Ausbeute durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erreichen. Auch das Triazetyl₂ und Diazetyl₂bis-(*o*-phenylphenol₂)isatin wie auch die Azetyl₂ und Benzoylverbindungen der noch folgenden Stoffe waren nicht zur Kristallisation zu bringen. Daher wurde auch bei diesen, um einheitliche Produkte zu erhalten, die Methode der Fällung angewandt.

Das Tribenzoyl₂bis-(*o*-phenylphenol₂)isatin konnte durch Benzoylierung mit Benzoylchlorid in Pyridinlösung erhalten werden. Während bei den Azetylverbindungen nach kurzer Zeit in alkalischer Lösung eine durch Ferrizyankaliumzusatz nachweisbare Spaltung eintritt, ist die Tribenzoylverbindung, wie zu erwarten, viel widerstandsfähiger.

Bis-(*o*-*o'*-diphenol₂)isatin.

Die dem *o*-*o'*-Diphenolphthalein analoge Verbindung des Isatins ist das Bis-(*o*-*o'*-diphenol₂)isatin.

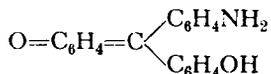


Wie beim Phthalsäurederivat benutzte man das *o*-*o'*-Diphenol als Ausgangsmaterial und konnte den gesuchten Stoff nach der beim Bis-(*o*-phenylphenol₂)isatin beschriebenen Methode leicht gewinnen. Wie alle diese Verbindungen gibt auch das Bis-(*o*-*o'*-diphenol₂)isatin mit Ferrizyankalium und Alkali eine sofort auftretende tief bordeauxrote

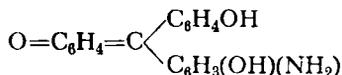
⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 2638 (1885).

⁸⁾ Ebenda 40, 3588 (1907).

Färbung. Diese Reaktion wurde zuerst von B a e y e r⁹⁾ beim Bis-(oxyphenyl-)isatin als Identitätsreaktion herangezogen und auf die Bildung von Benzaurin zurückgeführt:



Liebermann und Danaïla¹⁰⁾ kamen aber auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Überzeugung, daß das Ferrizyankalium außer der Kohlendioxydabspaltung noch eine weitere Oxydation bewirkt und daß die entstehenden Farbstoffe in der Hauptsache ein Sauerstoffatom mehr, und zwar als OH-Gruppe im Anilinrest des Benzaurins enthalten:



Diese Reaktion gilt als Beweis für den asymmetrischen Bau der ganzen Gruppe des Bis-(oxyphenyl-)isatins. Bei den durch Fällung erhaltenen Produkten ist die Reaktion schwer zu erkennen, da die Lösung in Natronlauge infolge der schlechten Benetzbarkeit nur langsam vor sich geht. Sie läßt sich dagegen schön erhalten, wenn man den Stoff in Azeton löst, mit wenig Natronlauge versetzt und nach leichtem Schütteln einige Tropfen Ferrizyankaliumlösung zufügt.

Vom Bis-(*o-o'*-diphenol-)isatin wurde mit Azetylchlorid und Pyridin das Pentazetyl-bis-(*o-o'*-diphenol-)isatin hergestellt.

III. Benzyl derivative.

So gut sich das Isazen bei habitueller und chronischer Obstipation bewährt hat, so wenig scheint seine Wirkung nach W. S y r i n g¹¹⁾ bei spastischen Obstipationen zu befriedigen. Isazen selbst bereitet zwar keine Spasmen — Katzenelbogen und Gülder¹²⁾ berichten, daß ihre Patienten höchstens im Augenblick der Entleerung eine leichte Darmkolik gespürt haben — und seine Wirkung wird im allgemeinen als sehr angenehm empfunden, aber es trägt auch nicht zur Behebung von Darmspasmen bei. Im allgemeinen ist es wohl für den Arzt ratsam, bei Krampfzuständen des Darmes von der Anwendung von Abführmitteln abzusehen und eher Mittel, welche den Darm beruhigen, wie Belladonnaextrakt oder kleine Opiumdosen, zu gebrauchen (E i b u s c h i t z¹³⁾). Es wird aber doch zahlreiche Fälle in der Therapie geben, wo die Darmspasmen mit so hartnäckiger Verstopfung verbunden sind, daß eine medikamentöse Abführung nicht zu umgehen ist. Für solche Fälle steht in erster Linie das Paraffin zur Verfügung (E i b u s c h i t z), weiter ist an eine Kombination von Belladonnaextrakt mit Isazen zu denken oder eine Kombinations-

⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 2642 (1885).

¹⁰⁾ Ebenda 40, 3588 (1907).

¹¹⁾ Therapie d. Gegenwart 1926, Nr. 3.

¹²⁾ Schweiz. med. Wchschr. 55, Nr. 1 (1925).

¹³⁾ Wien. med. Wchschr. 79, 981 (1929).

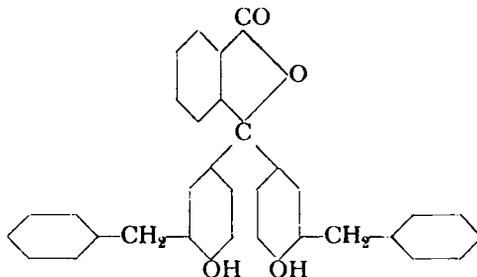
therapie in Betracht zu ziehen, derart, daß zuerst durch Paraffin der Darminhalt erweicht und erweicht wird und daß dann durch ein echtes Abführmittel die Peristaltik erregt wird.

Es ist eine interessante Aufgabe, nach Verbindungen zu suchen, welche abführende und spasmolytische Wirkungen vereinigen. Eine Möglichkeit hierzu könnte die Einführung von Benzylresten geben.

Der Benzylgruppe werden seit den Arbeiten von Macht¹⁴⁾ spasmolytische Eigenschaften zugeschrieben. Dieser erkannte die physiologische Bedeutung der Benzylgruppen in einigen Alkaloiden und fand bei anschließenden Versuchen mit einfachen Benzylverbindungen krampflösende Eigenschaften, wobei er auch den Einfluß auf übermäßige Darmperistaltik untersuchte. Nach H. P. Kaufmann und Ritter¹⁴⁾ ist die Art der Wirkung noch völlig ungeklärt, insbesondere ist die Streitfrage noch offen, ob zur Entfaltung der spasmolytischen Wirkung freier bzw. frei werdender Benzylalkohol nötig ist oder ob die krampflösende Wirkung auch dem ungespaltenen Molekül, besonders dem eigentlichen Benzylrest zuzuschreiben ist. Auch die Frage, ob die Benzylverbindungen die Muskelkontraktionen direkt beeinflussen oder ob die Behinderung derselben über die Nervenbahnen geht, ist noch durchaus ungelöst.

Bis-(*o*-benzylphenol)isatin.

In der Absicht, in das Phenolphthalein eine spasmolytisch wirkende Komponente einzuführen, haben H. P. Kaufmann und O. Ritter¹⁴⁾ aus *o*-Benzylphenol und Phthalsäureanhydrid das *o*-Benzylphenolphthalein dargestellt.



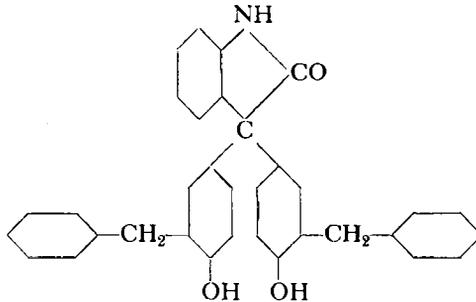
Diese Verbindung wurde keiner pharmakologischen Prüfung unterzogen, weil sich die Autoren infolge sehr geringer Wasserlöslichkeit keinen therapeutischen Erfolg versprachen. Die Verbindung erscheint vielleicht aber deswegen interessant, weil sie in dem *o*-Benzylphenol eine zweimal vorhandene Komponente mit anthelmintischen Eigenschaften besitzt. Schulemann¹⁵⁾ hat, ausgehend von den anthelmintischen Eigenschaften des Thymols, zahlreiche substituierte Phenole auf ihre Giftigkeit gegenüber Strudelwürmern geprüft. Dabei zeigten sich die beiden Benzylphenole (*o*- und *p*-Benzylphenol) als besonders wirksam. Auf Grund dieser Versuche wurde das *p*-Benzylphenol in Form des Karbaminsäureesters als Butolan in die Therapie eingeführt. Der Karbaminsäurerest hat dabei die Aufgabe, den Pfeffergeschmack

¹⁴⁾ Vgl. Übersicht von H. P. Kaufmann und Ritter, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 267, 212 (1929).

¹⁵⁾ Dtsch. med. Wchschr. 46, 1050 (1920).

der freien Verbindung zu verdecken, sowie eine Reizwirkung auf den Magen zu beseitigen. Ebenso hohe Giftigkeit für Strudelwürmer kommt aber auch dem *o*-Benzylphenol zu. Sie verschiebt sich nach Schulemann in alkalischer Lösung zugunsten der *o*-Verbindung. Es wäre zu prüfen, ob dem *o*-Benzylphenol-phthalein eine anthelminthische Wirkung eigen ist. Die geringe Wasserlöslichkeit braucht dieser nicht entgegenzustehen.

Nachstehend ist auf zwei Wegen versucht worden, den Benzylrest in Isatinabkömmlinge, die zu einer Abführwirkung befähigt erscheinen, einzuführen. Zunächst wurde das Bis-(*o*-benzylphenol-)



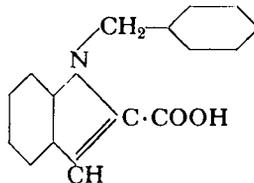
isatin ohne Schwierigkeiten durch Kondensation von *o*-Benzylphenol und Isatin mit Zinntetrachlorid hergestellt.

Das Triazetat wurde durch Azetylierung mit Azetylchlorid und Pyridin erhalten. Auch die Herstellung des *o*-*o*'-Diazetyl-bis-(*o*-benzylphenol-)isatins durch $\frac{1}{2}$ stündiges Kochen der freien Verbindung mit Essigsäureanhydrid ging glatt vor sich.

Derivate des *N*-Benzylisatins.

Eine weitere Möglichkeit, den Benzylrest in die vorher beschriebenen Isatinderivate zu bringen, bietet die Verwendung des *N*-Benzylisatins als Ausgangsmaterial.

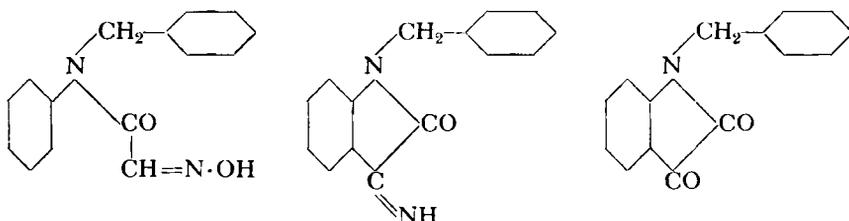
Dieses ist von Antrick¹⁶⁾ aus Benzylindolkarbonsäure durch



Kohlendioxidabspaltung und Oxydation mit Natriumhypochlorit dargestellt worden. Die genannte Säure erhielt er über Benzylanilin, Benzylphenylnitrosamin und Benzylphenylhydrazinbrenztraubensäure.

¹⁶⁾ LIEBIGS Ann. 227, 364 (1885).

Ein weiteres, der Geigy A.-G. (Basel) geschütztes Verfahren¹⁷⁾ geht zur Gewinnung des Benzylisatins von Isonitrosoazetbenzylanilid aus,

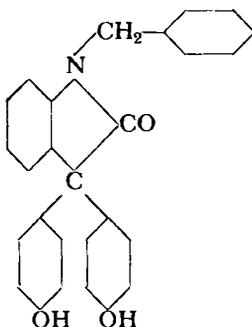


das aus Hydroxylamin, Chloralhydrat und Monobenzylanilin gewonnen wird¹⁸⁾. Das Isonitrosoazetbenzylanilid führt durch Ringschluß zu einem Benzylisatinimin, das durch Wasserzusatz in Benzylisatin und Ammoniak gespalten wird.

In weit einfacherer Weise läßt sich, wie gefunden wurde, das N-Benzylisatin durch Umsetzung von Isatinnatrium mit Benzylchlorid herstellen.

Bis-(oxyphenyl)-N-Benzylisatin.

N-Benzylisatin läßt sich mit Phenol ebenso leicht kondensieren wie Isatin und führt zum Bis-(oxyphenyl)-N-Benzylisatin vom Schmp. 227°.



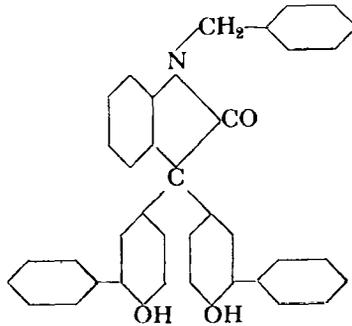
Der Iminowasserstoff hat also wenig Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der CO₂-Gruppe. Das Diazetyl- bzw. Dibenzoylderivat wurde in üblicher Weise gewonnen. Hier mag erwähnt sein, daß Versuche, N-Benzyl-phthalimid mit Phenol zu kondensieren, zu keinem Ergebnis führten.

¹⁷⁾ DRP. 320 667.

¹⁸⁾ DRP. 313 725.

Bis-(*o*-phenylphenol)-N-benzylisatin.

Führt man in das oben beschriebene Bis-(*o*-phenylphenol)-isatin den Benzylrest ein, so ergibt sich das Bis-(*o*-phenylphenol)-N-benzylisatin.

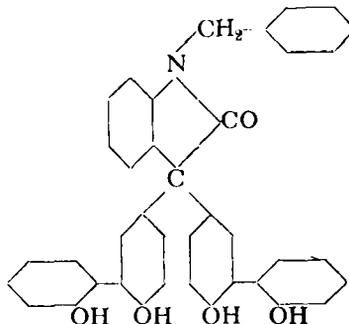


Es wurde durch Kondensation von Benzylisatin und *o*-Phenylphenol gewonnen. In seinem Verhalten schließt es sich den früher geschilderten Stoffen an, ist aber im Gegensatz zu den Isatinabkömmlingen und dem Bis-(oxyphenyl)-N-benzylisatin in wässriger Natronlauge schwer löslich. Zur Ausführung der Identitätsreaktion ist es notwendig, die Azetonlösung mit Natronlauge und Ferrizyankaliumlösung zu versetzen, da sich beim Anschütteln mit Natronlauge und Zutropfen von Ferrizyankalium die Substanz zwar dunkel färbt, aber die Lösung selbst keine Farbe annimmt.

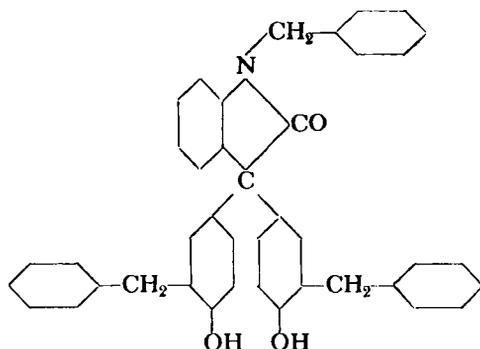
Azetyl- und Benzoylverbindung wurden ohne Schwierigkeiten erhalten.

Bis-(*o*:*o*'-diphenol)-N-benzylisatin.

Eine Benzylisatinverbindung, die vier OH-Gruppen besitzt, liegt im Bis-(*o*:*o*'-diphenol)-N-benzylisatin vor, aus Benzylisatin und



o:*o*'-Diphenol mit Zinkchlorid als Kondensationsmittel leicht darstellbar. Die Azylderivate, insbesondere das Tetrabenzoat $C_{67}H_{45}O_9N$ sind bereits sehr hochmolekulare Stoffe.

Bis-(*o*-benzylphenol-)N-benzylisatin.

Diese durch Kondensation von *o*-Benzylphenol und Benzylisatin erhaltene Verbindung ist von besonderem Interesse. In ihr ist die Benzylkomponente dreifach vertreten, so daß in chemischer Beziehung die Vorbedingungen für eine krampflösende Wirkung gegeben sind. Die Verbindung enthält außerdem wieder wie auch das Bis-(*o*-benzylphenol-)isatin den anthelminthischen *o*-Benzylphenolrest zweimal im Molekül. Die beiden in die Phenolgruppen eingeführten Benzylreste haben weiter, wie zu erwarten war, eine weitgehende Unlöslichkeit in Wasser zur Folge. Auch die Löslichkeit der anderen Abkömmlinge ist sehr gering. Versuche ergaben, daß sich bei Zimmertemperatur vom Bis-(*o*-phenylphenol-)isatin etwa 0.01 bis 0.02 g, vom Bis-(*o*-*o*'-diphenol-)N-benzylisatin etwa 0.01 g, vom Bis-(*o*-benzylphenol-)N-benzylisatin etwa 0.005 bis 0.01 g in 100 g Wasser lösten.

Die vorstehend geschilderten Stoffe sind zum größeren Teil bereits auf ihre Wirkung geprüft worden. Die Benzylderivate zeigten wohl beim Versuch an der Katze eine Abführwirkung, enttäuschten jedoch bei der klinischen Anwendung. Die verschiedenen Phthaleine dagegen können als Abführmittel bezeichnet werden. Ob ihre Anwendung im Vergleich zu Phenolphthalein Vorteile bietet, muß die weitere Prüfung ergeben. Es sei erwähnt, daß jüngst ein amerikanisches Patent die Gewinnung des von uns bereits vor mehreren Jahren¹⁹⁾ dargestellten Diphenylphenolphthaleins für therapeutische Zwecke beschreibt²⁰⁾.

Experimenteller Teil.

o-Phenylphenolphthalein.

Ein inniges Gemisch von 7.5 g Phthalsäureanhydrid und 19 g aus Benzol umkristallisiertem *o*-Phenylphenol wurde im Ölbad zusammengeschmolzen und bei 120° mit 7 g Zinntetrachlorid versetzt. Nach achtstündiger Kondensationsdauer war eine rotbraune Schmelze entstanden, die nach dem Erkalten erstarrte und spröde Beschaffenheit annahm. Durch mehrmaliges Auskochen mit 10%iger Salzsäure ließ sich das Kondensationsmittel entfernen, die Farbe

¹⁹⁾ DRP. 537 106 vom 14. Januar 1930.

²⁰⁾ Amer. Pat. 1 922 240, Chem. Ztrbl. 1934, I, 249.

der Masse ging in Goldbraun über. Zur Befreiung von zurückgebliebenem *o*-Phenylphenol behandelte man sie nach peinlichstem Trocknen über Phosphorpentoxyd mehrmals mit vollständig wasserfreiem Ligroin. Die abermals getrocknete Substanz wurde in alkoholischer Lösung zwei Stunden mit Tierkohle gekocht. Aus der filtrierten Lösung schied sich beim Erkalten das *o*-Phenylphenol-phthalein als feiner weißer Kristallsand ab. Die Kristalle zeigten nach mehrmaligem Umkristallisieren den Schmp. 242°. Ausbeute 40% der Theorie.

Die Substanz ist löslich in Alkohol und Eisessig, sehr leicht löslich in Azeton. In Natronlauge löst sie sich mit tiefvioletter Farbe, welche sehr bald nachläßt, beim Erwärmen der Lösung aber wieder an Tiefe zunimmt. In 100 Teilen Wasser lösten sich 0.0128 g des Stoffes.

0.0894 g Sbst.: 0.2688 g CO₂, 0.0404 g H₂O. — 0.1622 g Sbst.: 0.4865 g CO₂, 0.0684 g H₂O.

C₃₂H₂₂O₄. Ber.: C 81.67, H 4.70.
Gef.: C 82.02, 81.82, H 5.06, 4.72.

o:*o*'-Diazetyl-*o*:phenylphenol-phthalein.

4.7 g *o*-Phenylphenol-phthalein löste man in 20 ccm Pyridin und fügte aus einem in eine Spitze ausgezogenen Scheidetrichterchen tropfenweise und bei guter Kühlung 2.0 g Azetylchlorid zu. Nach zweistündigem Stehen fällt man durch vorsichtiges Eingießen der Pyridinlösung in kalte 5%ige Schwefelsäure das Azetylprodukt als weißlichen Niederschlag aus, der auf der Nutsche gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen wurde. Seine Lösung in Eisessig ließ man in feinem Strahl aus einem Scheidetrichter in einen Kolben mit kaltem Wasser, der in ständiger, gleichmäßiger Bewegung gehalten wurde, laufen, wobei das Diazetat flockig ausfiel. Nach Wiederholung der Umfällung aus essigsaurer Lösung ergab sich nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd ein weißes amorphes Pulver, das in Äther, Chloroform, Benzol, Azeton und Alkohol löslich, in Ligroin unlöslich war. Mit Natronlauge trat erst allmählich, schneller beim Erwärmen Verseifung ein.

0.1832 g Sbst.: 0.5251 g CO₂, 0.0820 g H₂O.

C₃₆H₂₆O₆. Ber.: C 77.95, H 4.73.
Gef.: C 78.14, H 5.01.

o:*o*'-Diphenol-phthalein.

7.5 g Phthalsäureanhydrid und 20 g *o*:*o*'-Diphenol wurden in einem 100-g-Kölbchen auf 120° erhitzt und mit 7 g Zinntetrachlorid versetzt. Das Gemisch wurde zehn Stunden bei 120° belassen. Die Reaktionsmasse nahm eine tiefkarminrote Farbe an, die allmählich in Rotbraun überging. Beim Erkalten erstarrte die Schmelze. Sie wurde zur Entfernung des Zinntetrachlorids fünfmal mit 50 ccm 10%iger Salzsäure gekocht, wobei die rötliche Farbe verschwand und die in der heißen Salzsäure zähflüssig werdende Schmelze goldbraun wurde. Nachdem die Salzsäure mit Wasser ausgewaschen war, behandelte man die Substanz, fein gepulvert und getrocknet, zur Befreiung von *o*:*o*'-Diphenol mit Äther. Zur weiteren Reinigung wurde in alkoholischer Lösung zwei Stunden mit Tierkohle gekocht. Das Filtrat ergab beim Eingießen in Wasser einen fleischfarbenen Niederschlag, der sich in Natronlauge löste und aus der Lösung mit Essigsäure wieder ausfällen ließ. Der flockige Niederschlag wurde nach gründlichem Waschen getrocknet, in Alkohol gelöst und durch Eingießen der Lösung in eisgekühltes Wasser wieder gefällt. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd erhielt man ein feinstäubendes amorphes Pulver. Die Ausbeute war 15 g = 60% der Theorie (nach dem Behandeln mit Äther).

o,o'-Diphenol-phthalein löst sich in Alkohol, Eisessig und Azeton und ist unlöslich in Benzol, Ather und Ligroin. Beim Erwärmen in Wasser ballt sich die Substanz zu einem goldgelben Harz zusammen. Bei Zimmertemperatur gingen in 100 ccm Wasser 0.05 bis 0.06 g in Lösung. Mit Natronlauge entsteht eine tiefviolette Lösung. Titriert man eine mit *o,o'*-Diphenol-phthalein versetzte Natronlauge mit $\frac{n}{1}$ Salzsäure, so beobachtet man einen allmählichen Übergang der Farbe in Rosa, so daß ein scharfer Umschlagspunkt nicht zu erkennen ist. Die Substanz sintert bei etwa 180° zusammen.

0.1764 g Sbst.: 0.4934 g CO₂, 0.0714 g H₂O.

C₃₂H₂₂O₆. Ber.: C 76.47, H 4.42.

Gef.: C 76.28, H 4.53.

Tetraazetyl-*o,o'*-diphenol-phthalein.

Zu einer Lösung von 5.0 g *o,o'*-Diphenol-phthalein in 20 ccm Pyridin fügte man tropfenweise, bei guter Kühlung, 3.5 g Azetylchlorid. Nachdem die Mischung 2 Stunden im geschlossenen Kolben gelassen war, wurde sie in kalte 5%ige Schwefelsäure gegossen. Die erhaltene Fällung nahm man nach gutem Auswaschen in Eisessig auf und fällte durch Eingießen der filtrierten Lösung in kaltes Wasser das Azetat aus. Es bildete nach dem Trocknen ein fast weißes Pulver. Ausbeute sehr gut. Mit Natronlauge entsteht keine Färbung, erst bei einiger Einwirkung, schneller beim Erwärmen tritt die durch die violette Farbe des freien Phenols sichtbar gemachte Verseifung ein. Die Substanz löst sich in Eisessig, Alkohol, Benzol und Chloroform und ist in Ather und Ligroin unlöslich.

0.1670 g Sbst.: 0.4366 g CO₂, 0.0672 g H₂O.

C₄₀H₃₀O₁₀. Ber.: C 71.67, H 4.52.

Gef.: C 71.30, H 4.50.

Bis-(*o*-phenylphenol)isatin.

Werden 4.41 g Isatin und 11.0 g *o*-Phenylphenol in einem 100-g-Kölbchen zusammengeschmolzen und bei 110° mit 7.0 g Zinntetrachlorid versetzt, so tritt sofort unter Aufblähen der Mischung eine lebhaft Reaktion ein. Innerhalb einer halben Stunde, in der die Temperatur des Ölbadens auf 120° gehalten wurde, erfolgte allmählich eine Verdickung der braunen Schmelze. Diese erstarrte nach dem Erkalten zu einer spröden, gut pulverisierbaren Masse. Sie wurde fünfmal mit je 20 ccm verdünnter Salzsäure ausgekocht und dann durch Auswaschen mit Wasser von der Salzsäure befreit. Das gepulverte Produkt nahm man in 100 ccm Methylalkohol auf und goß die filtrierte Lösung in dünnem Strahl in 300 ccm Wasser, das in lebhafter Bewegung gehalten wurde. Nachdem die Fällung mit dem Wasser eine Viertelstunde kräftig geschüttelt worden war, wurde sie auf der Nutsche ausgewaschen, getrocknet und nochmals in Alkohol unter Zusatz von 10% Azeton gelöst, filtriert und abermals gefällt. Der flockige Niederschlag wurde über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Ausbeute betrug 79%, jedoch ließ sich bei einer Darstellung von größeren Mengen eine Ausbeute von etwa 90% erreichen. Löslich in Alkohol, Azeton, Benzol, Chloroform und Eisessig, unlöslich in Ligroin. In 100 Teilen Wasser lösten sich bei Zimmertemperatur 0.0092 g. Die Azetonlösung gibt mit Natronlauge und Ferrizyankalium eine tiefrote Färbung. Die Substanz erweicht bei etwa 110 bis 120° zu einer zähflüssigen, goldbraunen Masse.

0.1828 g Sbst.: 0.5468 g CO₂, 0.0800 g H₂O.

C₃₂H₂₃O₃N. Ber.: C 81.84, H 4.94.

Gef.: C 81.58, H 4.90.

O = O' = Diazetyl = bis = (o = phenylphenol) isatin.

1.5 g Bis-(o-phenylphenol)isatin erhitzte man mit 10 ccm Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde auf dem Drahtnetz. Die erkaltete Lösung wurde mit 10 ccm Methylalkohol versetzt und nach 15 Minuten in Wasser gegossen. Den ausgewaschenen und getrockneten weißen Niederschlag nahm man in 50 ccm 10%iger Azeton-Alkohol-Lösung auf und fällte ihn durch Einlaufenlassen der filtrierten Lösung in eisgekühltes Wasser. Sodann wurde die Fällung wiederholt und das Produkt über Phosphorperoxyd getrocknet. Die Ausbeute war sehr gut. Löslich in Azeton, Eisessig, Benzol und Chloroform, schwerer in Methylalkohol und unlöslich in Ligroin. Mit Ferrizyankalium und Natronlauge tritt erst nach einiger Zeit Rotfärbung auf. Im Schmelzpunktröhrchen erweicht die Substanz unter 100° zu einem goldbraunen Harz.

0.2132 g Sbst.: 0.6093 g CO₂, 0.0946 g H₂O.

C₃₈H₂₇O₅N. Ber.: C 78.09, H 4.92.

Gef.: C 77.92, H 4.96.

Triazetyl = bis = (o = phenylphenol) isatin.

2.35 g Bis-(o-phenylphenol)isatin, in 10 ccm Pyridin gelöst, wurden bei guter Kühlung tropfenweise mit 2 g Azetylchlorid in Reaktion gebracht und im mit einem Chlorkalziumrohr verschlossenen Azetylierungskölbchen 24 Stunden bei öfterem leichten Schütteln stehen gelassen. Nach dieser Zeit ließ man die Pyridinlösung in etwa 200 g verdünnte Schwefelsäure einlaufen. Die entstandene Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen, am Tonteller abgedrückt und in 50 ccm Azeton-Alkohol-Lösung (10% Azeton) aufgenommen. Durch Eingießen der filtrierten Lösung in kaltes Wasser gewann man das Triazetat als flockigen Niederschlag. Die Fällung wurde wiederholt und die Substanz über Phosphorperoxyd getrocknet. Sie war löslich in Benzol, Eisessig, Chloroform, unlöslich in Ligroin. Mit Ferrizyankalium und Natronlauge entsteht sofort keine Farbreaktion.

0.1530 g Sbst.: 0.4300 g CO₂, 0.0699 g H₂O.

C₃₈H₂₉O₆N. Ber.: C 76.61, H 4.91.

Gef.: C 76.70, H 5.125.

Tribenzoyl = bis = (o = phenylphenol) isatin.

Zur Lösung von 1.58 g Bis-(o-phenylphenol)isatin in 10 ccm Pyridin fügte man aus einem Tropftrichter langsam 2.0 g Benzoylchlorid. Nach eintägigem Stehen wurde, um die Reaktion zu vervollständigen, 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Eingießen der erkalteten Pyridinlösung in 200 ccm eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure fiel das Benzoat als weißer Niederschlag aus. Er wurde auf der Nutsche mit Wasser, dann zur Entfernung gebildeter Benzoesäure mit 1%iger Natriumkarbonatlösung und schließlich wieder mit Wasser gewaschen. Darauf nahm man das Produkt in Azeton-Alkohol auf, filtrierte und fällte durch Einlaufenlassen in kaltes Wasser. Der weiße Niederschlag wurde in der üblichen Weise im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Substanz ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Petroläther. Unter 100° erweicht sie im Schmelzröhrchen zu einer goldbraunen, zähflüssigen Masse.

0.2348 g Sbst.: 0.6984 g CO₂, 0.0970 g H₂O.

C₅₃H₃₅O₆N. Ber.: C 81.40, H 4.52.

Gef.: C 81.12, H 4.62.

Bis-(o-o'-diphenol-)isatin.

4.41 g Isatin und 12.0 g Diphenol wurden geschmolzen, wozu das Gemisch auf 150° erwärmt werden mußte. Nach dem Abkühlen auf 120° wurden der Schmelze 6 g fein gepulvertes, trockenes Zinkchlorid zugefügt. In der Zeit einer zweistündigen Kondensation bei 120 bis 125° trat eine Verdickung und Farbveränderung der Schmelze ein. Diese wurde nach dem Erkalten durch dreimaliges Auskochen mit 20 ccm Salzsäure (1 Teil konz. HCl + 3 Teile H₂O) und Waschen mit Wasser vom Kondensationsmittel befreit. Die goldgelbe Substanz löste man in 10%iger Natronlauge und fällte sie in etwas gelblichen Flocken mit Essigsäure wieder aus. Sie wurde nunmehr in alkoholischer Lösung mit Tierkohle 2 Stunden gekocht. Darauf erzeugte man durch Eingießen der filtrierten Lösung in 300 ccm kaltes Wasser erneut eine Fällung. Nach viertelstündigem Schütteln des Fällungskolbens ließ man über Nacht stehen. Anderntags hatte sich der Niederschlag sandig abgesetzt, so daß er leicht abgesaugt werden konnte. Nach gutem Auswaschen wurde die Substanz über Phosphorpenoxyd getrocknet. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Azeton und Eisessig, schwerer löslich in Chloroform, Benzol und Äther, unlöslich in Ligroin und Petroläther. Die Azetonlösung gibt mit Ferrizyankalium nach Zugabe einiger Tropfen Natronlauge tiefrote Färbung.

0.1906 g Sbst.: 0.5364 g CO₂, 0.0836 g H₂O.

C₃₂H₂₈O₆N. Ber.: C 76.62, H 4.62.
Gef.: C 76.50, H 4.79.

Pentaazetyl-bis-(o-o'-diphenol-)isatin.

Zu 2.5 g Bis-(o-o'-diphenol-)isatin, in 15 ccm Pyridin gelöst, wurden 2.0 g Azetylchlorid langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch verschlossen 24 Stunden gestanden hatte, ließ man in 200 ccm verdünnte Schwefelsäure einlaufen. Das dabei ausfallende Azetylierungsprodukt wurde abgesaugt, nach dem Auswaschen in Azeton-Alkohol gelöst und durch vorsichtiges Eingießen in kaltes Wasser gefällt. Das Reinigungsverfahren wiederholte man zweimal, da das Waschwasser zunächst gelblich gefärbt war. Schließlich wurde über Phosphorpenoxyd getrocknet. Die fast weiße, amorphe Substanz ist löslich in Azeton, Benzol, Chloroform und Eisessig, unlöslich in Ligroin. Im Schmelzröhrchen beobachtet man, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, bei 110 bis 120° eine Erweichung zu einer zähflüssigen, goldbraunen Masse.

0.2436 g Sbst.: 0.6309 g CO₂, 0.1013 g H₂O.

C₄₂H₃₃O₁₀N. Ber.: C 70.86, H 4.68.
Gef.: C 70.63, H 4.65.

Ein Tetraazetat müßte 71.72% CO₂ und 4.67% H haben.

Bis-(o-benzylphenol-)isatin.

2.1 g Isatin und 5.7 g o-Benzylphenol wurden nach vollständigem Zusammenschmelzen bei 130° mit 5 g Zinntetrachlorid kondensiert. Als etwa 1 Stunde auf 120° erhitzt worden war, befreite man die erkaltete und gepulverte Schmelze wie üblich durch fünfmaliges Auskochen mit je 30 ccm Salzsäure und Nachbehandeln mit Wasser vom Kondensationsmittel, worauf in Azeton-Alkohol aufgenommen wurde. Aus der filtrierten Lösung ergab sich beim Eingießen in Eiswasser ein fein verteilter Niederschlag des Produktes. Scharf getrocknet, wurde es mit ebenfalls peinlichst trockenem Ligroin behandelt. Darauf löste man abermals in Azeton-Alkohol, filtrierte und fällte in der gleichen Weise wie das erstmal. Trocknen über Phosphorpenoxyd.

Die Ausbeute betrug 86% der Theorie. Löslich in allen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Ligroin.

0.1302 g Sbst.: 0.3906 g CO₂, 0.0670 g H₂O.

C₃₄H₂₇O₃N. Ber.: C 82.05, H 5.47.
Gef.: C 81.82, H 5.75.

O = O' = Diazetyl = bis = (o = benzylphenol =) isatin.

1.68 g Bis-(o-benzylphenol-)isatin wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Sandbad erhitzt und eine halbe Stunde in gelindem Sieden gelassen. Aus der abgekühlten und mit 10 ccm Methylalkohol verdünnten Lösung ergab sich beim Eingießen in 100 ccm kaltes Wasser eine flockige, weiße Fällung, die abgesaugt, gewaschen, getrocknet und in 50 ccm Azeton-Alkohol gelöst wurde. Goß man nunmehr die filtrierte Lösung in eiskaltes Wasser, so fiel das Diazetylderivat in feiner Form aus. Auf Zusatz von etwas Schwefelsäure nahm es eine filtrierbare Beschaffenheit an. Man saugte es ab und trocknete es in der üblichen Weise über Phosphorpenoxyd. Die fast weiße, amorphe Substanz erweicht unterhalb 100°. Sie ist löslich in Eisessig, Chloroform, Azeton, Benzol, schwerer in Methylalkohol, unlöslich in Petroläther und gibt mit Ferrizyankalium zunächst keine Farbreaktion.

0.1715 g Sbst.: 0.4943 g CO₂, 0.0815 g H₂O.

C₃₈H₃₁O₅N. Ber.: C 78.45, H 5.38.
Gef.: C 78.60, H 5.32.

Triazetyl = bis = (o = benzylphenol =) isatin.

2.49 g Bis-(o-benzylphenol-)isatin löste man in 15 ccm Pyridin, setzte tropfenweise 2.0 g Azetylchlorid zu und ließ dasselbe 24 Stunden einwirken. Darauf fällte man durch Eingießen in 200 ccm kalte Schwefelsäure (5%ig) das Triazetat aus. Der gewaschene und getrocknete Niederschlag wurde in Alkohol unter Zusatz von Azeton gelöst und wie üblich gefällt. Dabei und bei der zweimaligen Wiederholung dieser Operation war sehr darauf zu achten, daß gut mit Kältemischung gekühlt wurde, da sich die o-Benzylphenolderivate besonders leicht zusammenballten. Schließlich wurde das Endprodukt über Phosphorpenoxyd getrocknet. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Die fast weiße Substanz sintert bei 70 bis 80° zu einer goldgelben, zähen Masse. Sie löst sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, auch in Äther und ist in Ligroin unlöslich.

0.2467 g Sbst.: 0.6960 g CO₂, 0.1211 g H₂O.

C₄₀H₃₅O₆N. Ber.: C 77.01, H 5.34.
Gef.: C 76.94, H 5.49.

Tribenzoyl = bis = (o = benzylphenol =) isatin.

Zu einer Lösung von 1.68 g Bis-(o-benzylphenol-)isatin in 10 ccm Pyridin wurden 2 g Benzoylchlorid zugetropft. Man erwärmte die Mischung nach eintägigem Stehen zwei Stunden auf dem Wasserbad, um die Benzoylierung vollständig zu gestalten. Nach dem Abkühlen wurde in kalte verdünnte Schwefelsäure gegossen, der auf der Nutsche gesammelte Niederschlag mit Wasser, 1%iger Natriumkarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen. Darauf nahm man das Produkt in Alkohol auf, dem etwas Azeton zugefügt war und fällte durch Eingießen der Lösung in eisgekühltes Wasser das Tribenzoylderivat aus. Nach dem Trocknen über Phosphorpenoxyd wurde ein weißes Pulver erhalten,

das in Eisessig, Benzol, Chloroform und Äther löslich, in Ligroin unlöslich war. Die Substanz erweicht bereits bei etwa 60 bis 70°.

0.2700 g Sbst.: 0.8051 g CO₂, 0.1170 g H₂O.

C₅₅H₃₉O₆N. Ber.: C 81.55, H 4.86.
Gef.: C 81.32, H 4.85.

N-Benzylisatin.

Man löst 5.65 g metallisches Natrium in 250 ccm Methylalkohol und gibt zu der Natriummethylatlösung eine konzentrierte alkoholische Lösung von 36.75 g Isatin, worauf die violette Farbe des Isatinnatriums auftritt. Sind weiterhin 50 g Benzylchlorid zugefügt, so wird der Methylalkohol auf dem Wasserbad abdestilliert, bis starkes Stoßen einsetzt. Nunmehr dampft man unter ständigem Rühren mit einem Glasstab den Rest des Alkohols ab und erhitzt die im Kolben verbleibende Masse im Ölbad zwei Stunden auf 175 bis 180°. Nach Beendigung der Reaktion behandelt man das Produkt dreimal mit heißem Wasser, darauf nimmt man in 600 ccm heißem Alkohol auf. Aus der im Heißwassertrichter filtrierten Lösung schied sich beim Erkalten das Benzylisatin in schönen Kristallen ab. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigten die prächtigen, goldbraunen Kristallnadeln den bei 130 bis 131° liegenden Schmelzpunkt des Benzylisatins. Engt man den Alkohol ein, so erhält man eine weitere Menge Benzylisatin, im ganzen 41 g = 69% der theoretischen Ausbeute.

Bis-(oxyphenyl)-N-benzylisatin.

Wurden zu einer Schmelze von 7.1 g N-Benzylisatin und 6.0 g Phenol bei 120° 5.0 g geschmolzenes und fein gepulvertes Zinkchlorid gegeben, so trat eine lebhaftere Reaktion ein, die zu einer Verdickung der Mischung führte. Als nach zweistündigem Erhitzen auf 120° die Kondensation beendet war, wurde das Produkt durch dreimaliges Auskochen mit 10%iger Salzsäure vom Zinkchlorid befreit, dann mit Wasser gewaschen, in verdünnter Natronlauge gelöst und mit 30%iger Essigsäure wieder gefällt. Der mit Methylalkohol aufgenommene Niederschlag wurde zwei Stunden mit Tierkohle gekocht. Man goß nunmehr das Filtrat in dünnem Strahl in kaltes Wasser, wodurch das Bis-(oxyphenyl)-N-benzylisatin als schwach gelblicher Niederschlag gefällt wurde. Nach ½stündigem kräftigem Schütteln wurde gründlich gewaschen, auf dem Tonteller schließlich über Phosphorpenoxyd getrocknet und aus Eisessig und Benzol umkristallisiert. Schmp. 227°. Die Ausbeute betrug 10 g = 82% der Theorie. Leicht löslich in Azeton, Chloroform und Eisessig, schwerer in Benzol und Äther. In Ligroin ist sie unlöslich und kann damit aus den obigen Lösungen gefällt werden. In Natronlauge löst sich die Substanz, nicht aber in Natriumkarbonatlösung, auch nicht beim Erwärmen. Sie erweicht im Schmelzröhrchen bei etwa 115 bis 120° zu einem goldbraunem Harz. Zur Ausführung der Identitätsreaktion löst man die Substanz in einigen Kubikzentimetern Azeton, gibt wenig Natronlauge zu und versetzt nach leichtem Schütteln mit einigen Tropfen Ferrizyankaliumlösung, worauf sich die Azetonschicht sofort blau-rot färbt.

Die Kondensation wurde auch mit Zinntetrachlorid ausgeführt.

0.1197 g Sbst.: 0.3488 g CO₂, 0.0549 g H₂O.

C₂₇H₂₁O₃N. Ber.: C 79.58, H 5.20.
Gef.: C 79.47, H 5.13.

$O = O' = \text{Diazetyl} = \text{bis} = (\text{oxyphenyl}) = \text{N} = \text{benzylisatin}$.

Zur Lösung von 2.0 g vorbeschriebener Substanz in 15 ccm Pyridin wurden bei mäßiger Kühlung 30 Tropfen Azetylchlorid zugefügt. Nach dreistündigem Stehen goß man das Reaktionsprodukt in kalte verdünnte Schwefelsäure und reinigte es in der üblichen Weise, indem man es aus Azeton-Alkohol-Lösung zweimal umfällte. Trocknen über Phosphorperoxyd. Löslich in Azeton, Alkohol, Chloroform, Eisessig und Benzol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Ligroin.

0.1332 g Subst.: 0.3685 g CO_2 , 0.0624 g H_2O .

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$. Ber.: C 75.73, H 5.13.
Gef.: C 75.46, H 5.24.

$O = O' = \text{Dibenzoyl} = \text{bis} = (\text{oxyphenyl}) = \text{N} = \text{benzylisatin}$.

Die Verbindung gewinnt man, indem man 2.03 g Bis-(oxyphenyl)-N-benzylisatin, in 10 ccm Pyridin gelöst, mit 5 ccm Benzoylchlorid versetzt. Die Mischung wurde einen Tag verschlossen bei öfterem Schütteln stehen gelassen und dann zur Vollendung der Reaktion eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen läßt man die Pyridinlösung in 150 ccm verdünnte Schwefelsäure einlaufen und wäscht den entstandenen Niederschlag mit 1%iger Sodalösung und Wasser. Darauf löst man in Azeton-Alkohol, filtriert und fällt in Wasser. Das Benzoat, das schließlich über Phosphorperoxyd getrocknet wird, ist eine weiße Substanz, welche bei 100 bis 110° zu einer goldgelben Masse zusammensintert. Sie löst sich in Eisessig, Alkohol, Azeton, Chloroform und Benzol und ist unlöslich in Äther und Ligroin.

0.1486 g Subst.: 0.4339 g CO_2 , 0.0662 g H_2O .

$\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$. Ber.: C 79.97, H 4.75.
Gef.: C 79.64, H 4.98.

$\text{Bis} = (\text{o} = \text{phenylphenol}) = \text{N} = \text{benzylisatin}$.

3.55 g N-Benzylisatin und 5.5 g o-Phenylphenol wurden bei 110° zusammengeschmolzen, mit 7.0 g Zinntetrachlorid versetzt und eine Stunde auf 120° erhitzt. Die braune Schmelze kochte man viermal auf dem Wasserbad mit verdünnter Salzsäure aus. Nun gießt man wie üblich die filtrierte Azeton-Alkohol-Lösung in Wasser, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, fällt nochmals aus Azeton-Alkohol um und trocknet schließlich über Phosphorperoxyd. Zum Schluß wird das Produkt mit Ligroin gewaschen. Ausbeute 90% der Theorie.

Die Substanz erweicht oberhalb 100°. Sie ist löslich in Azeton, Chloroform, Benzol und Alkohol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Ligroin. Die Azetonlösung gibt mit einigen Tropfen Natronlauge auf Zusatz von Ferrizyankaliumlösung die typische Farbreaktion.

0.1662 g Subst.: 0.5082 g CO_2 , 0.0808 g H_2O .

$\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$. Ber.: C 83.69, H 5.23.
Gef.: C 83.40, H 5.44.

$O = O' = \text{Diazetyl} = \text{bis} = (\text{o} = \text{phenylphenol}) = \text{N} = \text{benzylisatin}$.

Zu einer Lösung von 2 g Bis-(o-phenylphenol)-N-Benzylisatin in 10 ccm Pyridin wurden 25 Tropfen Azetylchlorid gegeben. Nach mehrstündigem

Stehen wurde in kalte, verdünnte Schwefelsäure gegossen. Man löste nun den Niederschlag in Alkohol unter Zugabe von etwas Azeton und fällte durch Eingießen in Wasser das Diazetat aus. Schließlich wurde über Phosphorperoxyd getrocknet. Die Ausbeute war fast quantitativ. Die fast weiße Substanz erweicht bei 100 bis 110° zu einer goldbraunen Masse. Sie ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Äther und in Ligroin.

0.1468 g Sbst.: 0.4324 g CO₂, 0.0629 g H₂O.

C₄₃H₃₁O₅N. Ber.: C 80.22, H 5.17.
Gef.: C 80.33, H 4.80.

O = O' = Dibenzoyl = bis = (o = phenylphenol =) N = benzyl = isatin.

1.86 g Bis = (o = phenylphenol =) N = benzylisatin wurden in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 2.5 ccm Benzoylchlorid versetzt. Man erhitzte nach einstäglichem Stehen zwei Stunden auf dem Wasserbad und goß die abgekühlte Lösung in 100 ccm kalte verdünnte Schwefelsäure. Ist der Niederschlag mit Wasser, 1%iger Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, so wird er nach dem Abdrücken auf dem Tonteller in Azeton = Alkohol gelöst und in Wasser wieder gefällt. Trocknen über Phosphorperoxyd. Ausbeute sehr gut. Löslich in Chloroform, Eisessig, Benzol, Azeton, Alkohol, unlöslich in Ligroin.

0.1683 g Sbst.: 0.5097 g CO₂, 0.0749 g H₂O.

C₃₃H₃₇O₅N. Ber.: C 82.89, H 4.86.
Gef.: C 82.60, H 4.93.

Bis = (o = o' = diphenol =) N = benzylisatin.

2.37 g N = Benzylisatin wurden mit 3.75 g o = o' = Diphenol zusammenschmolzen, bei 120° mit 3 g pulverisiertem Zinkchlorid versetzt und eine Stunde bei 120 bis 130° erhitzt. Nachdem die goldbraune Schmelze fünfmal mit verdünnter Salzsäure ausgekocht und mit Wasser nachgewaschen worden war, löste man das Produkt in Alkohol, filtrierte die Lösung und erhielt in Wasser eine Fällung des Bis = (o = o' = diphenol =) N = benzylisatins. Die Substanz wurde ausgewaschen, getrocknet und noch zweimal umgefällt. Trocknen über Phosphorperoxyd.

Der Stoff ist leicht löslich in Azeton, Eisessig, Chloroform und Alkohol, schwerer in Benzol und Äther, unlöslich in Ligroin und Petroläther. In 100 Teilen Wasser lösten sich bei Zimmertemperatur 0.013 g. In alkoholischer Natronlauge ist er ebenfalls löslich.

0.2501 g Sbst.: 0.7250 g CO₂, 0.1104 g H₂O.

C₃₉H₂₉O₅N. Ber.: C 79.16, H 4.94.
Gef.: C 79.06, H 4.94.

Tetraazetyl = bis = (o = o' = diphenol =) N = benzylisatin.

Die Lösung von 2.45 g Bis = (o = o' = diphenol =) N = benzylisatin in Pyridin azetylierte man durch tropfenweise Zugabe von 2.0 g Azetylchlorid. Nach mehrstündigem Stehen ließ man in verdünnte Schwefelsäure einlaufen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und in Azeton = Alkohol gelöst. Die filtrierte Lösung gab, in Wasser eingegossen, das Azetat als weißen Niederschlag. Trocknen über Phosphorperoxyd.

Die Substanz wird bei 110 bis 115° zähflüssig. Sie ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln löslich, in Ligroin und Petroläther unlöslich.

0.2420 g Sbst.: 0.6566 g CO₂, 0.1082 g H₂O.

C₄₇H₃₇O₉N. Ber.: C 74.28, H 4.91.
Gef.: C 74.00, H 5.00.

Tetrabenzoyl-bis-(o-o'-diphenol)-N-benzylisatin.

Zur Lösung von 2.45 g Bis-(o-o'-diphenol)-N-benzylisatin in 10 ccm Pyridin tropft man 5 ccm Benzoylchlorid. Nach eintägigem Stehen wird die Reaktion durch Erwärmen auf dem Wasserbad (zwei Stunden) vervollständigt, dann die abgekühlte Pyridinlösung in Schwefelsäure gegossen, die Fällung ausgewaschen und mit 1%iger Sodalösung behandelt. Die Reinigung erfolgte, wie üblich, durch Ausfällen der Azeton-Alkohol-Lösung mit Wasser. Trocknen über Phosphorpentoxyd. Die Ausbeute war sehr gut. Löslich in den organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Ligroin.

0.1710 g Sbst.: 0.4976 g CO₂, 0.0685 g H₂O.

C₆₇H₄₅O₉N. Ber.: C 79.81, H 4.50.
Gef.: C 79.36, H 4.48.

Bis-(o-benzylphenol)-N-benzylisatin.

2.37 g N-Benzylisatin und 3.8 g Benzylphenol wurden zusammengeschmolzen und bei 120° mit 5 g Zinntetrachlorid versetzt. Nach weiterem einstündigem Erhitzen auf 130° entfernte man das Kondensationsmittel durch fünfmaliges Kochen mit Salzsäure; Nachwaschen mit Wasser. Darauf wurde die goldbraune Masse in Alkohol aufgenommen, die Lösung filtriert und in eisgekühltes Wasser eingegossen. Nach Wiederholung der Fällung wurde getrocknet, mit Ligroin behandelt und abermals aus Azeton-Alkohol-Lösung gefällt. Das Endprodukt wurde schließlich über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute über 5 g. Löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, nicht aber in Ligroin und Petroläther. Die Azetonlösung färbt sich auf Zusatz von Natronlauge und Ferrizyankaliumlösung sofort tiefrot.

0.1406 g Sbst.: 0.4305 g CO₂, 0.0730 g H₂O.

C₄₁H₃₃O₃N. Ber.: C 83.78, H 5.66.
Gef.: C 83.51, H 5.81.

O-o'-Diazetyl-bis-(o-benzylphenol)-N-benzylisatin.

Die Lösung von 2.0 g Bis-(o-benzylphenol)-N-benzylisatin in 10 ccm Pyridin wurde mit 25 Tropfen Azetylchlorid versetzt und drei Stunden stehengelassen. Man erhielt aus der Lösung durch Eingießen in kalte, verdünnte Schwefelsäure einen Niederschlag, der nach dem Waschen und Trocknen in Azeton-Alkohol aufgenommen und wie üblich gefällt wurde. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation und Trocknen über Phosphorpentoxyd ergab sich in fast quantitativer Ausbeute das Diazetat als weißes Pulver. Löslich in Eisessig, Chloroform und Benzol und unlöslich in Äther und in Ligroin. In 100 Teilen Wasser lösten sich bei Zimmertemperatur 0.0061 g.

0.2546 g Sbst.: 0.7476 g CO₂, 0.1270 g H₂O.

C₄₅H₃₇O₅N. Ber.: C 80.44, H 5.56.
Gef.: C 80.08, H 5.58.