

30. Giuseppe PALAZZO e Vittorio ROSNATI. — Ricerche nella serie dell'ossindolo. — Nota II.

Riassunto. — Si descrivono 20 nuovi composti appartenenti alla serie dell'ossindolo, dell'1-metilossindolo e dell'1-benzilossindolo. Si indica una via che permette di preparare l'1-benzilossindolo con ottime rese.

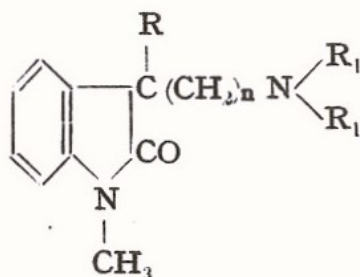
Résumé. — On décrit 20 nouveaux composés appartenant à la série de l'oxindole, de l'1-méthylloxindole, de l'1-benzyloxindole.

On indique une méthode pour la préparation de l'1-benzyloxindole avec un excellent rendement.

Summary. — The authors describe twenty new compounds belonging to the oxindole, the 1-methyloxindole and the 1-benzyloxindole series. They outline a way for preparing 1-benzyloxindole which has given the most successful results.

Zusammenfassung. — Es werden 20 neue Verbindungen beschrieben, die zur Reihe des Oxindols, des 1-Methyl-oxindols und des 1-Benzyl-oxindols gehören. Es wird ein Weg gewiesen, der die Darstellung des 1-Benzyl-oxindols mit bester Leistungsfähigkeit gestattet.

In un precedente lavoro ⁽¹⁾ abbiamo descritto un certo numero di derivati dell'1-metilossindolo con catene amminoalchiliche in 3, appartenenti allo schema generale:

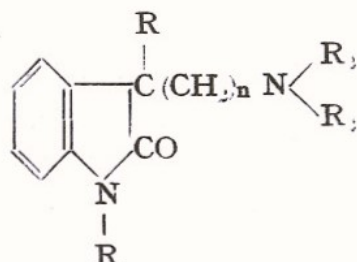


con $\text{R} = \text{CH}_3$ o C_2H_5 .

Tali composti, che presentano abbastanza evidenti analogie di struttura con parecchie serie di alcaloidi naturali, facevano sperare in inte-

⁽¹⁾ Gazz. chim. ital., 82, 584 (1952).

ressanti proprietà farmacologiche e si è pensato perciò di proseguirne lo studio considerando dei nuovi aspetti della questione, non ancora trattati in letteratura. Essi si riassumono essenzialmente nell'esame dell'influenza di un gruppo R più pesante al carbonio quaternario e di quella del sostituente all'azoto ammidico. Si è così preparata una nuova serie di composti riferibili al seguente schema generale:



dove R è rispettivamente H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e CH_3 .
e R_1 C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e CH_3

A) Con $\text{R}=\text{H}$ abbiamo sintetizzato il *3-fenil-3-β-dimetilamminoetil-ossindolo* I e il *3-metil-3-β-dimetilamminoetil-ossindolo* II. La loro preparazione dai corrispondenti ossindoli con cloretildimetilammina in presenza di sodioammide non offre difficoltà e avviene come anche in tutti gli altri casi analoghi descritti in questa nota con rese variabili tra il 60 e il 70%. Non è invece agevole disporre di quantità apprezzabili di 3-fenil-ossindolo, non essendoci riuscito di riprodurre i rendimenti descritti in letteratura da Brunner⁽²⁾ e da Meisenheimer⁽³⁾.

B) Con $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ era interessante preparare intanto il capostipite della serie, l'*1-benzilossindolo* V. Stollè⁽⁴⁾ tentò a suo tempo la sintesi di questa sostanza con il suo metodo di ciclizzazione con AlCl_3 della cloroacetilbenzilammina, ma ottenne invece l'ossindolo, poichè il gruppo benzilico si staccava nell'energico trattamento con il condensante.

Scartato dunque questo metodo, abbiamo pensato di partire da una materia prima comoda come l'*1-benzilisatina*. Di qui si potevano seguire diverse vie. 1) Riduzione con idrosolfito al corrispondente diossindolo e successivo trattamento con amalgama di sodio. La riduzione con amalgama porta tuttavia in genere a risultati poco soddisfacenti per tutti i diossindoli sostituiti⁽⁵⁾ e perciò è stata scartata a priori. 2) Preparazione dell'idrazone e successiva decomposizione termica come nel caso

⁽²⁾ Monatsh., 18, 347 (1897).

⁽³⁾ MEISENHEIMER e MEIS, Ber., 57, 289 (1934).

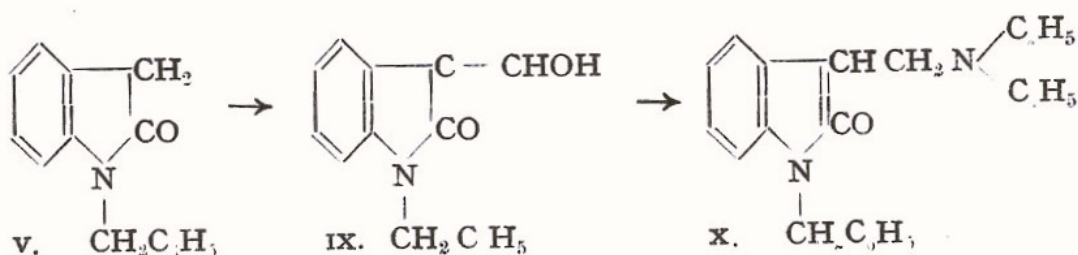
⁽⁴⁾ J. prakt. Chem., [2], 213, 4 (1930).

⁽⁵⁾ WAHL e FAIVRET, Ann. Chim., [10], 5, 326 (1926).

della trasformazione dell'isatina in ossindolo (6), o direttamente reazione di Wolff-Kishner. Abbiamo preparato l'idrazone dell'1-benzilisatina III ma non siamo riusciti a compiere l'ulteriore eliminazione di azoto. 3) Trasformazione dell'1-benzilisatina in 1-benzil-3-dicloroisatina IV con PCl_5 e successiva riduzione catalitica. Quest'ultimo metodo ci ha fornito ottime rese.

Con $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e sempre a partire dall'1-benzilisatina abbiamo inoltre preparato il solfofenilidrazone VI, che abbiamo sottoposto a riduzione con lega NiAl in soluzione alcalina. Non abbiamo ottenuto l'atteso 1-benzil-3-amminossindolo, bensì, sia pure con scarse rese, l'1-benzilidiossindolo VII (7).

L'1-benzilossindolo è stato ridotto a 1-benzilossindolina VIII con LiAlH_4 . D'altro canto è stato fatto reagire con formiato di etile per ottenere l'1-benzil-3-ossimetilen-ossindolo IX, il quale è stato poi sottoposto ad alchilazione riducente con dietilammina e idrogeno in presenza di platino e trasformato in 1-benzil-3-dietilamminometil-ossindolo X.



C) Con $\text{R}=\text{CH}_3$ abbiamo preparato l'1-metil-3-benzilossindolo XI non descritto in letteratura, per riduzione catalitica del già noto 1-metil-3-benzalossindolo. L'usuale reazione con le rispettive clorobasi ha condotto all'1-metil-3-benzil-3- β -dimetilamminoetil-ossindolo XII e all'1-metil-3-benzil-3- γ -dietilamminolpropil-ossindolo XIII.

D'altra parte dall'1-metil-3-fenilossindolo si sono ottenuti con una reazione di Mannich l'1-metil-3-fenil-3-dietilamminometil-ossindolo XIV e con la corrispondente clorobase l'1-metil-3-fenil-3- γ -dietilamminopropil-ossindolo XV.

D) Oltre a questi derivati con catene amminoalchiliche aperte in 3 era interessante preparare una sostanza che avesse invece in quella posizione un anello spiranico. Eisleb (8) ha già descritto uno di questi composti e Kretz, Mueller e Schlitter (9) lo hanno preparato successivamente come intermedio per un eserinico di sintesi. Noi abbiamo voluto

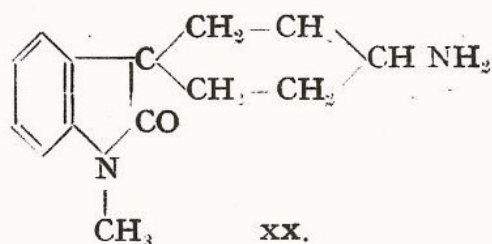
(6) CURTIUS e THUN, J. prakt. Chem., [2], 44, 187 (1890).

(7) Altri esempi simili e la relativa interpretazione si trovano in Evdokimoff, Gazz. chim. ital., 81, 725 (1951).

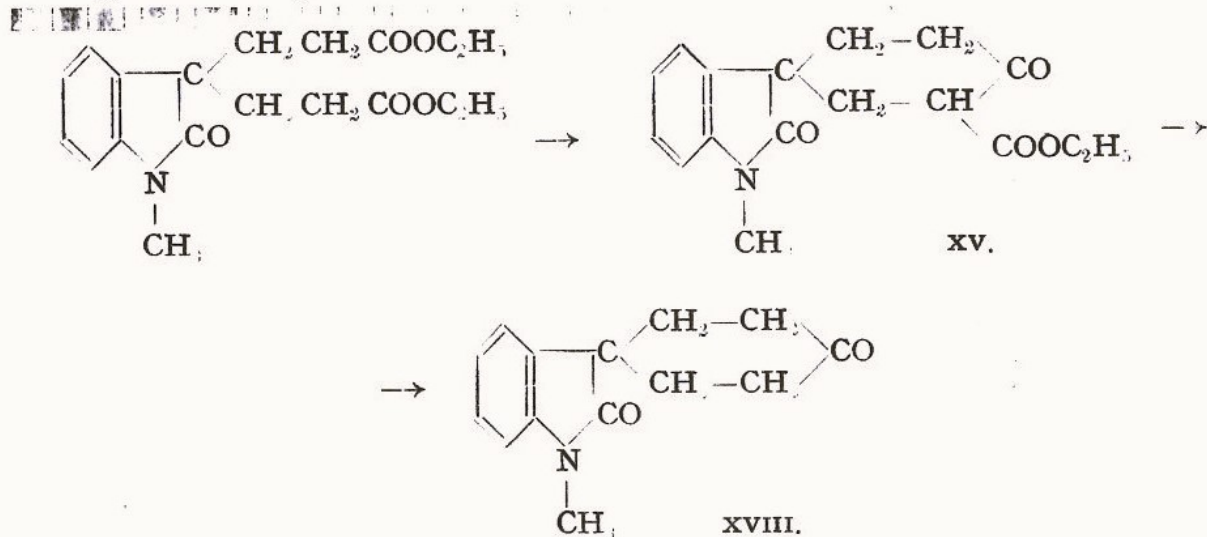
(8) Ber., 74, 1433 (1951).

(9) Helvetica chim. Acta, 35, 520 (1952).

spostare l'azoto amminico dall'interno all'esterno dell'anello spiranico e abbiamo preparato perciò l'*1-metil-3-spiro-(4' amminocicloesil)-ossindolo xx*.

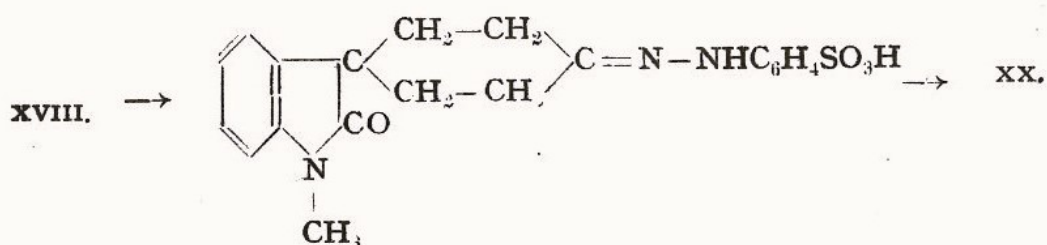


A questo scopo era necessario preparare l'*1-metil-3-spiro-(4'-chetocicloesil)-ossindolo xviii*, ottenibile a sua volta attraverso una reazione di Dieckmann e una saponificazione dall'*1-metil-3-di-(carbetossietil)-ossindolo* già da noi precedentemente descritto.

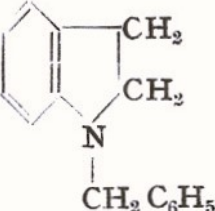
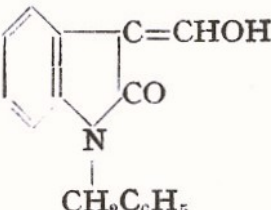
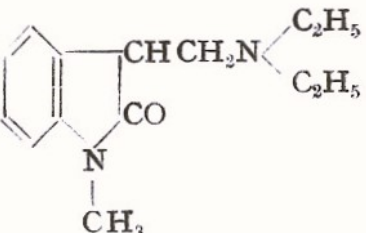
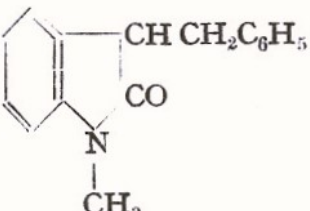
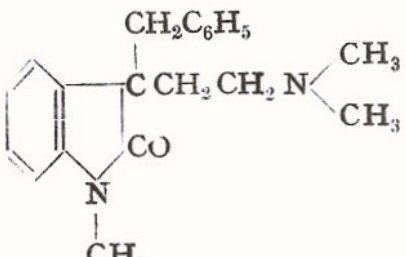
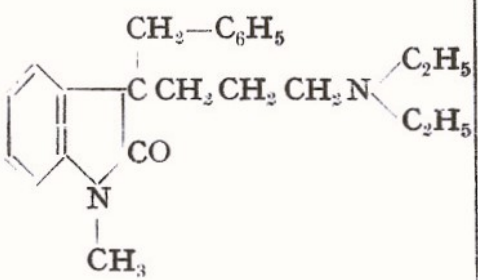
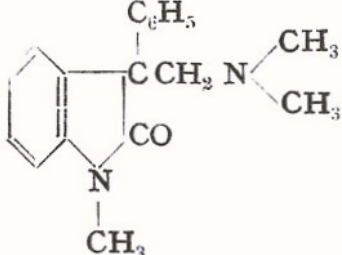


Nè il primo nè il secondo di questi due passaggi procedono con facilità. Infatti la ciclizzazione del diestere comporta l'uso di temperature piuttosto elevate e di un condensante energico come il potassio: in tali condizioni non si riesce ad evitare che una parte del prodotto venga saponificata e si ritrovi perciò alla fine come *acido 1-metilossindol-3-3-diethyl-β-β'-dicarbossilico xvii*.

Anche la trasformazione di xvi in xviii avviene con basse rese, sia col metodo classico in soluzione cloridrica, sia con alcali diluito a freddo. Il primo metodo sembra tuttavia da preferirsi al secondo. Dal chetone spiranico siamo giunti all'ammina xx per due diverse vie. La prima di esse corrisponde allo schema:

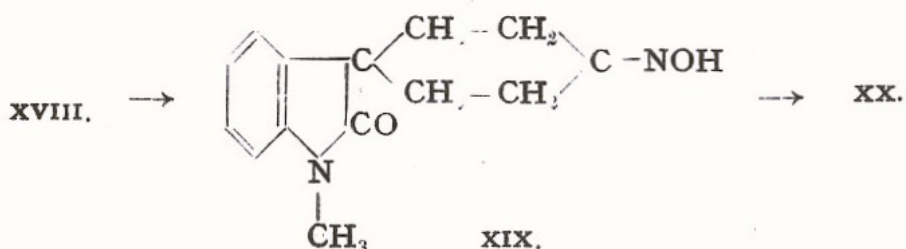


Numero	Formula	p. e.	p. f.	Analisi	
				calc.	trov.
I		225·/0,8mm		N % 9,99	10,22
II		126·/0,3mm		N % 12,83	12,78
III			124-5·	N % 16,72	16,67
IV			126-7·	Cl % 24,27	24,19
V		159·/0,5mm	65-7·	Cl % 80,69 H % 5,87	80,80 6,10
VI			>250·	S % 8,19	7,79
VII			134-41·	C % 75,30 H % 5,48 N % 6,09	75,26 5,61 5,85

Numero	Formula	p. e.	p. f.	Analisi	
				calc.	trov.
VIII		128/0,5 mm		N. 6,69	6,80
IX			174-5	N. 5,57	5,60
X			123-4	N. 9,08	9,06
XI			87-8	N. 5,90	6,14
XII		64, 0,3 mm		N. 9,08	8,88
XIII			80-1	N. 7,99	8,22
XIV			100-2	N. 10,44	10,24

Numero	Formula	p. e.	p. f.	Analisi	
				calc.	trov.
xv		200/1 mm		N % 8,33	8,61
xvi			93-4,5	N % 4,65	4,64
xvii			171-2.	C % 61,80 H % 5,88 N % 4,81	61,78 5,84 4,86
xviii			145-6.	N % 6,11	6,22
xix			202-4.	N % 11,47	11,34
xx		200/1 mm		N % 12,17	12,10

in cui il solfofenilidrazoné viene ridotto con lega NiAl senza venir neppure isolato. La seconda via corrisponde invece alla trasformazione del chetone nell'ossima XIX e nella successiva riduzione catalitica di quest'ultima



A temperatura e pressione ordinaria la riduzione procede lentamente e incompletamente: tuttavia non si formano quantità apprezzabili di prodotti secondari e si distingue facilmente una parte solubile negli acidi costituita quasi esclusivamente da XX e una parte insolubile costituita da XIX inalterato.

Nella tabella sono raccolti tutti i nuovi prodotti descritti in questa nota. Alcuni di essi, precisamente II, XII, XIII e XV, che presentano delle somiglianze con i derivati indolici descritti da Akkerman, De Jongh e Veldstra ⁽¹⁰⁾ e che d'altra parte si possono riferire alle amminoammidi studiate da Bovet e coll. ⁽¹¹⁾ sono attualmente all'esame farmacologico come oitocici.

Ringraziamo vivamente il prof. R. Fusco che ci è stato largo di consigli e le dott. M. Marzadro e A. M. Pirelli che hanno eseguito le microanalisi.

PARTE SPERIMENTALE

3-fenil-3βdimetilamminoetil-ossindolo (formula I).

Il 3-fenilossindolo necessario per questa preparazione si ottiene con notevole difficoltà. Diversi tentativi di prepararlo dalla fenilidrazide dell'acido fenilacetico con CaO, come descritto da Brunner ⁽²⁾, sono stati vani, e abbiamo dovuto ricorrere al metodo descritto da Meisenheimer e Meis ⁽³⁾ di disidrazione della anilide mandelica.

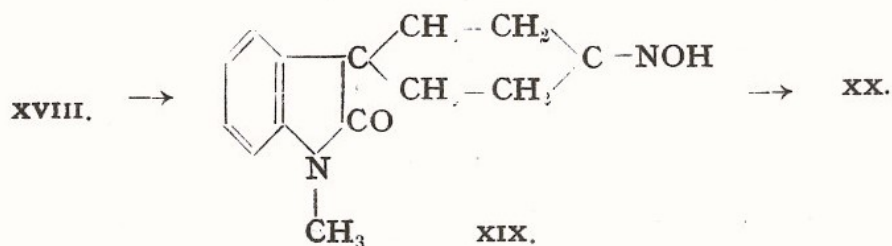
Anche in questo caso però le rese sono state molto più basse di quelle descritte. La reazione con la cloroetildimetilammina è stata condotta come di consueto ⁽¹⁾ in soluzione toluenica, da quantità equimolecolari di 3-fenilossindolo, clorobase e sodioammide in polvere. Si è scaldato

⁽¹⁰⁾ Rec. trav. chim., 70, 899 (1951).

⁽¹¹⁾ Rend. Istituto Sup. Sanità, 15, 723 (1952).

Numero	Formula	p. e.	p. f.	Analisi	
				calc.	trov.
xv		200/1 mm		N % 8,33	8,61
xvi			93-4,5	N % 4,65	4,64
xvii			171-2.	C % 61,80 H % 5,88 N % 4,81	61,78 5,84 4,86
xviii			145-6.	N % 6,11	6,22
xix			202-4.	N % 11,47	11,34
xx		200./1 mm		N % 12,17	12,10

in cui il solfofenilidrazonè viene ridotto con lega NiAl senza venir neppure isolato. La seconda via corrisponde invece alla trasformazione del chetone nell'ossima XIX e nella successiva riduzione catalitica di quest'ultima



A temperatura e pressione ordinaria la riduzione procede lentamente e incompletamente: tuttavia non si formano quantità apprezzabili di prodotti secondari e si distingue facilmente una parte solubile negli acidi costituita quasi esclusivamente da XX e una parte insolubile costituita da XIX inalterato.

Nella tabella sono raccolti tutti i nuovi prodotti descritti in questa nota. Alcuni di essi, precisamente II, XII, XIII e XV, che presentano delle somiglianze con i derivati indolici descritti da Akkerman, De Jongh e Veldstra⁽¹⁰⁾ e che d'altra parte si possono riferire alle amminoammidi studiate da Bovet e coll.⁽¹¹⁾ sono attualmente all'esame farmacologico come oitocici.

Ringraziamo vivamente il prof. R. Fusco che ci è stato largo di consigli e le dott. M. Marzadro e A. M. Pirelli che hanno eseguito le microanalisi.

PARTE SPERIMENTALE

3-fenil-3βdimetilamminoetil-ossindolo (formula I).

Il 3-fenilossindolo necessario per questa preparazione si ottiene con notevole difficoltà. Diversi tentativi di prepararlo dalla fenilidrazide dell'acido fenilacetico con CaO, come descritto da Brunner⁽²⁾, sono stati vani, e abbiamo dovuto ricorrere al metodo descritto da Meisenheimer e Meis⁽³⁾ di disidrazione della anilide mandelica.

Anche in questo caso però le rese sono state molto più basse di quelle descritte. La reazione con la cloroetilidimetilammina è stata condotta come di consueto⁽¹⁾ in soluzione toluenica, da quantità equimolecolari di 3-fenilossindolo, clorobase e sodioammide in polvere. Si è scaldato

⁽¹⁰⁾ Rec. trav. chim., 70, 899 (1951).

⁽¹¹⁾ Rend. Istituto Sup. Sanità, 15, 723 (1952).

4 ore a leggera ebollizione. Il prodotto, isolato secondo il procedimento usuale, distilla a 225° a 0,8 mm. All'analisi:

trov. % : N 10,22;
per $C_{13}H_{20}ON_2$ calc. : 9,99.

Dà un picrato p. f. $213-6^{\circ}$.

3-metil-3 β dimetilamminoetil-ossindolo (formula II).

La reazione fra 3-metilossindolo (²) e cloroetildimetilammina viene condotta nel modo consueto, limitando il riscaldamento a una sola ora dopo l'aggiunta della sodioammide. Il prodotto distilla a 126° a 0,3 mm. All'analisi:

trov. % : N 12,78;
per $C_{13}H_{18}ON_2$ calc. : 12,83.

Idrazone della 1-benzilisatina (formula III).

Grammi 12 di 1-benzilisatina si sciolgono all'ebollizione in cm^3 150 di alcool assoluto e si aggiungono poi g 2,7 di idrato di idrazina. Si scalda a ricadere per un'ora. Si concentra a pressione ridotta e si separano così dei cristalli che si cristallizzano nuovamente da alcool. Resa in prodotto cristallizzato 50 %. Begli aghi che fondono con decomposizione a $124-5^{\circ}$. All'analisi:

trov. % : N 16,67;
per $C_{15}H_{13}ON_3$ calc. : 16,72.

1-benzil-3-dicloroisatina (formula IV).

A una sospensione di g 15 di 1-benzilisatina in cm^3 50 di benzolo si aggiungono g 20 di PCl_5 raffreddando esternamente con acqua corrente. Finito lo svolgimento di calore si lascia a sè per una notte, passata la quale il prodotto è tutto in soluzione. Si elimina il solvente a pressione ridotta e si cristallizza due volte da ligroina. Si ottengono g 8,5 di prodotto puro p. f. $126-7^{\circ}$. All'analisi:

trov. % : Cl 24,19;
per $C_{15}H_{11}ONCl_2$ calc. : 24,27.

1-benzilossindolo (formula V).

Grammi 2 di 1-benzil-3-dicloroisatina vengono sciolti in 80 cm³ di acido acetico e sottoposti a idrogenazione a temperatura e pressione ordinaria in presenza di g 0,2 di nero di platino. Dopo due ore l'assorbimento raggiunge il valore teorico. Si elimina l'acido acetico a pressione ridotta, si riprende con acqua e etere e si separano gli strati. Si secca su Na₂SO₄, si elimina l'etere e si distilla. Tutto il prodotto, in resa pressochè teorica, distilla a 159° a 0,5 mm.

Nel pallone di raccolta solidifica e mostra p. f. 65-7°. All'analisi:

trov. % : C 80,80; H 6,10;
per C₁₅H₁₃ON calc. : 80,69; 5,87.

Solfofenilidrazone della 1-benzilisatina (formula VI).

Grammi 12 di 1-benzilisatina vengono trattati a ricadere per un'ora e mezza con g 10,5 di acido p.fenilidrazinsolfonico e g 10 di acetato sodico in 120 cm³ di acqua. Si raffredda e si filtra. Si ottengono g 7,5 di prodotto secco, mentre il resto può essere ottenuto per concentrazione della soluzione. Si cristallizza dall'alcool acquoso p. f. 250°. All'analisi:

trov. % : S 7,79;
per C₂₁H₁₇O₄N₃S calc. : 8,19.

Riduzione del solfofenilidrazone della 1-benzilisatina con lega NiAl.
— Grammi 5 di solfofenilidrazone vi vengono sciolti in 50 cm³ di acqua. Vi si aggiungono 75 cm³ di NaOH al 10% e riscaldando a b. m. e agitando energicamente si introducono poco a poco grammi 3 di lega Ni Raney. Alla fine dell'aggiunta, che dura circa un'ora, la soluzione è decolorata. Si filtra e si estrae con etere sia la soluzione limpida alcalina, che quella acidificata con HCl. Mentre l'estratto alacalino non contiene praticamente niente, l'estratto dalla soluzione acida seccato su Na₂SO₄ e svaporato deposita dei cristalli di 1-benzildiossindolo (formula VII) che hanno p. f. 139-41°. All'analisi:

trov. % : C 75,26; H 5,61; N 5,85;
per C₁₅H₁₃O₂N calc. : 75,30; 5,48; 6,09.

1-benzilindolina (formula VIII).

Grammi 11 di 1-benzilossindolo sciolti in 150 cm³ di etere anidro vengono aggiunti sotto agitazione a una sospensione di g 2 di LiAlH₄

in 100 cm³ di etere. L'aggiunta viene fatta in modo da mantenere l'etere in lieve ebollizione. Alla fine si scalda due ore a debole ricadere. Si decompone con 20 cm³ di KOH al 20%. Si filtra, si lava accuratamente il precipitato con etere e si secca su K₂CO₃. Si elimina il solvente e si distilla. Tra 130 e 135° a 0,6 mm si raccolgono g 6,7 di prodotto. Ridi-
stillato a 0,5 mm esso mostra un punto di ebollizione di 128°. All'analisi:

trov. % : N 6,80;
per C₁₅H₁₅N calc. : 6,69.

Dà un perclorato p. f. 182-4°.

1-benzil-3-ossimetilenossindolo (formula IX).

Grammi 6,7 di 1-benzilossindolo vengono aggiunti a una soluzione di g 1 di Na in 30 cm³ di alcool assoluto. Si ha una colorazione viola cupo. Per aggiunta di g 3 di formiato di etile si ha cristallizzazione di quasi tutta la massa e notevole schiarimento del colore. Si tratta con acqua, si filtra dal poco residuo insolubile e si acidifica con HCl diluito. Precipita un bel prodotto bianco. Resa g 7. Si cristallizza dall'alcool ottenendo una sostanza che fonde a 174-5°. All'analisi:

trov. % : N 5,60;
per C₁₆H₁₃O₂N calc. : 5,57.

1-benzil-3-dietilamminoetilossindolo (formula X).

Grammi 2,5 di IX vengono sciolti in 100 cm³ di alcool assoluto e ad-
dizionati di g 1,5 di dietilammina e g 0,1 di PtO₂. Si agita in atmosfera di idrogeno mantenendo la temperatura fra i 30 e i 40°. Quando l'assorbimento ha raggiunto il valore teorico si filtra dal catalizzatore e si tira a secco a pressione ridotta. Resta un solido che si cristallizza da benzolo e mostra p. f. 123-4°. Resa pressochè teorica. All'analisi:

trov. % : N 9,06;
per C₂₀H₂₄ON₂ calc. : 9,08.

1-metil-3-benzilossindolo (formula XI).

L'1-metil-3-benzal-ossindolo (4), viene sciolto in alcool assoluto e sottoposto a idrogenazione a temperatura e pressione ordinaria in presenza di nero di platino. L'assorbimento è lento e si completa solo dopo parec-

chie ore. Per eliminazione del solvente resta un olio che presto solidifica. Cristallizzato dall'alcool ha p. f. 87-8°. All'analisi:

trov. % : N 6,14;
per $C_{16}H_{15}ON$ calc. : 5,90.

1-metil-3-benzil-3 β dimetilamminoetil-ossindolo (formula XII).

La reazione di XI con la cloroetildimetilammina viene condotta nel modo usuale, scaldando per circa un'ora dopo la fine dell'aggiunta della sodioammide. Il prodotto distilla a 0,3 mm a 164°. All'analisi:

trov. % : N 8,88;
per $C_{20}H_{24}ON_2$ calc. : 9,08.

1-metil-3-benzil-3 γ dietilamminopropil-ossindolo (formula XIII).

Anche questa preparazione viene condotta nel modo usuale da XI, 1-cloro-3-dietilamminopropano e sodioammide in soluzione toluenica.

Dopo la consueta elaborazione il prodotto solidifica per evaporazione dell'etere. Il p. f. grezzo è 71-4°. Dopo due cristallizzazioni da etere di petrolio esso sale a 80-1°. All'analisi:

trov. % : N 8,22;
per $C_{23}H_{30}ON_2$ calc. : 7,99.

1-metil-3-fenil-3-dimetilamminometil-ossindolo (formula XIV).

Grammi 4,5 di 1-metil-3-fenil-ossindolo sciolti in 50 cm³ di alcool vengono addizionati di g 2 di soluzione di formaldeide al 35% e di g 4,5 di soluzione alcoolica di dimetilammina al 20%. Si lascia 24 ore a temperatura ordinaria. Si filtra da poche impurezze e si elimina l'alcool a pressione ridotta. Si riprende con HCl diluito e etere. Lo strato cloridrico viene filtrato e trattato poco a poco con NaOH al 25%. Precipita una sostanza che fonde tra 90 e 97°. Per cristallizzazione da ligroina il p. f. sale a 100-2°. Resa g 2,7. All'analisi:

trov. % : N 10,24;
per $C_{17}H_{20}ON_2$ calc. : 10,44.

1-metil-3-fenil-3 γ -dietilamminopropil-ossindolo (formula XV).

Viene preparato al solito modo da 1-metil-3-fenilossindolo e 1-cloro-3-dietilamminopropano. Il prodotto distilla a 200° a 1 mm. All'analisi:

trov. % : N 8,61;
per C₂₂H₂₈ON₂ calc. : 8,33.

Reazione di Dieckmann sull'1-metil-3-3 di (β -carbetossietil)-ossindolo.

— In un pallone da l 1 munito di agitatore, refrigerante a ricadere e alimentatore si polverizzano g 2,7 di potassio in 80 cm³ di toluolo anidro. A questa sospensione energicamente agitata e riscaldata a 110° si aggiunge goccia a goccia una soluzione di g 23 di 1-metil-3-3 di (β -carbetossietil)-ossindolo in 80 cm³ di toluolo. Alla fine dell'aggiunta si scalda ancora per 4 ore. Si raffredda e si versa in una soluzione al 10% di acido acetico (contenente g 6 di acido glaciale) raffreddando con acqua ghiacciata. Si separano gli strati e si lava quello toluenico con acqua, con carbonato sodico 2 N e poi ancora con acqua. Si secca su Na₂SO₄, si elimina il solvente e si distilla a pressione ridotta. Il prodotto, pressochè incolore, passa a 205° a 0,7 mm.

Si cristallizza dall'alcool ottenendo g 8,5 di prodotto p. f. 88-90°. Dopo una seconda cristallizzazione dall'alcool l'1-metil-3-spiro (3'-carbetossi-4'-chetocicloesil)-ossindolo xvi mostra p. f. 93-4,5°. All'analisi:

trov. % : N 4,64;
per C₁₇H₁₉O₄N calc. : 4,65.

La soluzione acquosa da cui è stato estratto xvi viene acidificata con HCl, filtrata da poche impurezze, e portata a secchezza a pressione ridotta. Si estrae con etere e si secca su Na₂SO₄. Per evaporazione dell'etere resta un solido che si cristallizza dall'acqua p. f. 171-2°. Le proprietà acide di questa sostanza e l'analisi la caratterizzano per *acido 1-metilossindol-3-3-dietil- β - β' -dicarbossilico* xvii. Si ha infatti:

trov. % : C 61,78; H 5,84; N 4,86;
per C₁₅H₁₇O₅N calc. : 61,80; 5,88; 4,81.

Altro prodotto identico si ottiene anche per acidificazione della soluzione di lavaggio di carbonato sodico.

1-metil-3-spiro (4'-chetocicloesil)-ossindolo (formula XVIII).

Si ottiene da xvi per trattamento di 12 ore all'ebollizione con sei volte il peso di una soluzione di acido cloridrico al 12%. Da g 6 di che-

toestere si ottengono in tutto g 2,5 di chetone p. f. 145-6 dall'alcool.
All'analisi:

trov. % : N 6,22;
per $C_{14}H_{15}O_2N$ calc. : 6,11.

1-metil-3-spiro (4'ossimminocicloesil)-ossindolo (formula XIX).

Grammi 2,5 di xviii vengono trattati per un'ora a b. m. con g 0,7 di cloridrato di idrossilammia e g 1,5 di acetato sodico in 20 cm³ di acqua e 20 cm³ di alcool. Per raffreddamento precipitano dei bei cristalli dell'ossima. Anche le acque madri per concentrazione depositano altro prodotto. In tutto si ottengono g. 2,2 di ossima p. f. 202-4°. All'analisi:

trov. % : N 11,34;
per $C_{14}H_{16}O_2N_2$ calc. : 11,47.

1-metil-3 spiro (4' amminocicloesil)-ossindolo (formula XX).

Si ottiene per idrogenazione catalitica di xix con PtO_2 secondo Adams. Si opera in soluzione acetica a temperatura e pressione ambiente, per cui l'assorbimento è lento e dopo 12 ore è terminato senza aver raggiunto che circa un terzo del valore teorico.

Si filtra dal catalizzatore e si elimina il solvente. Si riprende con acqua e si filtra l'ossima che non ha reagito. La soluzione acquosa viene alcalinizzata ed estratta con cloroformio. Si secca, si elimina il solvente e si distilla a pressione ridotta. Praticamente tutto l'olio residuo distilla a 4 mm a 200°. All'analisi:

trov. % : N 12,10;
per $C_{14}H_{18}ON_2$ calc. : 12,17.

Dà un picrato che fonde con decomposizione a circa 280°.

Roma. - Istituto Superiore di Sanità. Laboratorio di chimica terapeutica.
