

Das Methylperchlorat kristallisiert aus der wäßr. Lösung des Jodmethylats auf Zusatz von Natriumperchlorat in nadelförmigen Prismen, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 284–285° (Zers.) schmelzen. Verlust bei 100°/15 Torr 2.7%; ber. für 1H₂O 3.1%.

C₂₀H₃₀O₉N₂Cl (559.0) Ber. C 55.86 H 7.03 Gef. C 56.05 H 7.27

Acetyl-Derivat: a) Die Umsetzung der aus 0.2 g Perchlorat freigesetzten Base X mit Acetanhydrid und die Anfarbung erfolgen wie bei der Darstellung des Acetyl-Derivates von VIII. Man erhält 0.15 g Perchlorat der Acetyl-Verbindung in dicken domatischen Prismen und Polyedern, die nach dem Umlösen aus 40 Tln. Wasser unter Zusatz von Aktivkohle bei 259–260° braungelb-schaumig werden. Verlust bei 100°/15 Torr 3.1–3.3%; ber. für 1H₂O 3.0%.

C₂₇H₃₈O₆N₂·HClO₄ (587.1) Ber. C 55.24 H 6.70 CH₃CO 7.33
Gef. C 55.10, 55.39 H 6.81, 6.79 CH₃CO 7.21

b) Man schüttelt 0.3 g *N,N*-Dimethyl-tetrahydro-*chano-sek.* pseudobrucin (VII) in 15 ccm Methanol und 10 ccm Wasser mit 6 g 5-proz. Natriumamalgam 20 Stdn. bei Zimmertemp., erhitzt die der i. Vak. eingeeengten Lösung durch Chloroform entzogene Base mit 9 ccm Acetanhydrid und 0.25 g Natriumacetat 4 Stdn. auf dem Dampfbad, destilliert das Anhydrid i. Vak. ab, löst den Rückstand in Wasser, macht mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und zieht die acetylierte Base mit Chloroform aus. Dessen Verdampfungsrückstand liefert nach dem Lösen in wenig *n* CH₃-CO₂H, Kochen mit Aktivkohle und Versetzen mit 2*n*NaClO₄ 0.25 g des zunächst harzigen, nach kurzer Zeit kristallisierenden Perchlorats, die man 2mal aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle zu dicken domatischen Prismen und Polyedern vom Schmp. 257–258° (braungelb-schaumig) umlöst; eine Mischprobe mit dem nach a) dargestellten Salz zeigt den gleichen Schmelzpunkt. Verlust bei 100°/15 Torr 3.4%; ber. für 1H₂O 3.0%.

C₂₇H₃₈O₆N₂·HClO₄ (587.1) Ber. C 55.24 H 6.70 CH₃CO 7.33
Gef. C 55.21 H 6.76 CH₃CO 7.41

135. Fritz Kröhnke und Margot Meyer-Delius: Neue Synthesen von Indol-Derivaten, I. Mittel.: Eine ergiebige Isatogen-Synthese*)

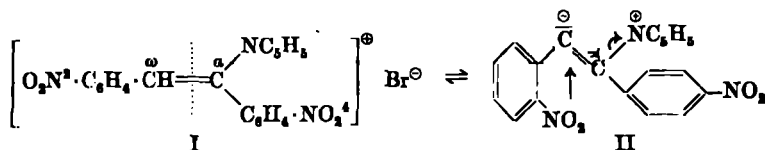
[Aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Säckingen/Baden]
(Eingegangen am 28. August 1951)

Substituierte *N*-Vinyl-pyridiniumsalze geben mit Alkalicarbonat-Lösung zunächst farbige Carbeniat-Zwitter-Ionen. Die mit *o*-Nitrobenzaldehyd bereiteten subst. *N*-Vinyl-pyridiniumsalze führt verd. Soda-Lösung, zum Teil mit sehr guter Ausbeute, in Isatogene über.

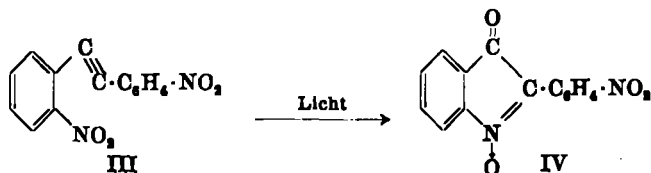
Der neue Typus der subst. *N*-Vinyl-pyridiniumsalze, zu dem etwa I gehört, lud zu Versuchen nach mehreren Richtungen ein. Wir berichten zuerst über die Einwirkung alkalischer Mittel, eine Reaktion, deren Studium zur Auffindung einer einfachen und ergiebigen, neuen Isatogen-Synthese geführt hat. Versetzt man das nach der kürzlich mitgeteilten Synthese*) leicht zugängliche [*p*-Nitro- ω -(*o*-nitro-phenyl)- α -styryl]-pyridiniumbromid (I) (Ausb. 85% d.Th.) in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur mit 2*n* Na₂CO₃, so fällt sofort eine rote Verbindung aus. Analyse, Molekulargewichtsbestimmung und chemische Umsetzungen dieser Substanz stellen es außer

*) Zugleich III. Mittel. über *N*-Vinyl-pyridiniumsalze; II. Mittel.: „Synthesen von *N*-Vinyl-pyridiniumsalzen“, vergl. B. 84, 411 [1951].

Zweifel, daß in ihr das bisher nicht bekannte 2-[4-Nitro-phenyl]-isatogen (IV) vorliegt, das auf diese Weise sehr rein und in einer Ausbeute von 91% d. Th. entsteht und damit das bisher leichtest zugängliche Isatogen sein dürfte.



Rechts vom Trema: die vom Benzylpyridiniumsalz, links die vom Aldehydbeigesteuerte Molekülhälfte.



Für seine Darstellung und oft noch mehr für die anderer Isatogene hat sich auch mehrstündiges Kochen der betr. Styryl-pyridinium-Salze mit Pyridin und wenig Diäthylamin, das zu besonders reinen Produkten führt, sehr bewährt. Erhitzen mit Pyridin allein gibt geringere Ausbeute.

Der Mechanismus der Reaktion ist wohl folgendermaßen zu deuten: das Alkali spaltet aus dem Pyridiniumsalz I Bromwasserstoff ab zum Carbeniat-Zwitter-Ion II, das im Gleichgewicht mit I in der natriumcarbonat-alkalischen Lösung an sich nicht begünstigt ist. Es kann sich aber, veranlaßt durch die orthoständige Nitro-Gruppe, zu einem Zwischenprodukt der Isatogen-Bildung nicht bekannter Konstitution zusammenfügen, das unter Abspaltung von Pyridin in das 2-[4-Nitro-phenyl]-isatogen (IV) übergeht. Auf das Auftreten des Zwischenprodukts wird aus dem Ergebnis der folgenden Arbeit geschlossen. Es mag eine Nitroso-Verbindung sein, weil jedenfalls das ω -ständige Carbanion das semipolar gebundene O-Atom der NO_2 -Gruppe zu sich herüberzieht.

Die von P. Pfeiffer in seiner grundlegenden Arbeit über Isatogene¹⁾ gewählte Konstitution gemäß IV läßt sie als cyclische Nitrone erscheinen.

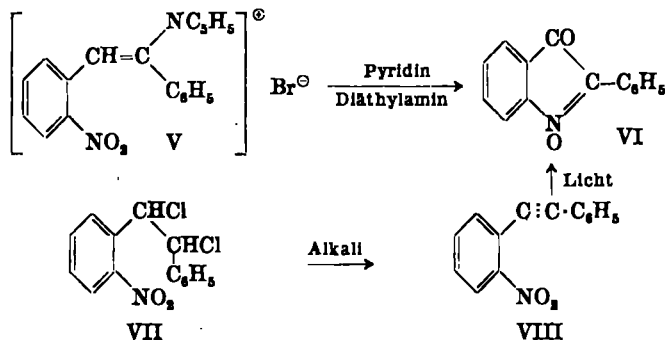
Die Isatogene entstehen also bei unserer Synthese — was zunächst überrascht — nicht über die Tolane (III), im Gegensatz zu den von A. Baeyer²⁾, von P. Pfeiffer¹⁾ sowie von P. Ruggli³⁾ beschriebenen Verfahren.

Das 2,4'-Dinitro-tolan (III) läßt sich in Lösungsmitteln zwar durch Licht in das 2-[4-Nitro-phenyl]-isatogen überführen, dagegen nicht einmal spurenweise durch verd. Natriumcarbonat-Lösung oder auch Natronlauge in wäßrig-alkoholischer Lösung, also unter Bedingungen, unter denen das Pyridiniumsalz I sofort das Isatogen bildet.

¹⁾ A. 411, 72–157 [1916]. ²⁾ B. 14, 1741 [1861], 15, 775 [1862].

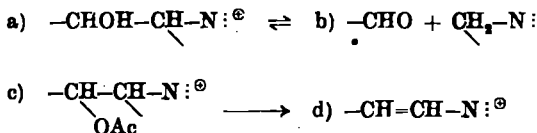
³⁾ I. Mitteil. über Isatogene, B. 52, 1 [1919], II. Mitteil.: Helv. chim. Acta 4, 637 [1921], XXIII. Mitteil.: Helv. chim. Acta 19, 326 [1936].

Um einen Vergleich der nach dem neuen Verfahren entstehenden, roten Verbindungen mit einem bereits bekannten Isatogen zu ermöglichen, haben wir das *N*-Vinyl-pyridiniumsalz V (aus Benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitrobenzaldehyd) — und zwar besser als mit Natriumcarbonat-Lösung durch Rückkochen mit wäßrigem Pyridin unter Zusatz von wenig Diäthylamin (1 Mol. je 1 Mol. Salz) — in das 2-Phenyl-isatogen (VI) vom Schmp. 185—186° übergeführt, das P. Pfeiffer⁴⁾ aus 2-Nitro-stilbenchlorid bzw. aus 2-Nitro-tolan erhalten hat (VII → VIII → VI); P. Ruggli und B. Hegedüs⁵⁾ erhielten es aus *o*-Nitro-benzil durch Reduktion mit Raney-Nickel mit 34% Ausbeute.



In entsprechender Weise — aus dem subst. *N*-Vinyl-pyridinium-Salz mit Natriumcarbonat-Lösung — haben wir weiter das ebenfalls noch nicht bekannte 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogen dargestellt.

Aus den Pyridinium-äthanolen, die den *N*-Vinyl-pyridinium-Salzen zugehören (Gruppierung a im folgenden Schema), lassen sich mit Alkali Isatogene nicht oder höchstens in sehr geringer Menge erhalten. Der Grund dafür dürfte vor allem darin liegen, daß deren rückläufige Spaltung⁶⁾ (a → b) viel leichter erfolgt als die Wasserabspaltung zur *N*-Vinyl-Verbindung (a → d).



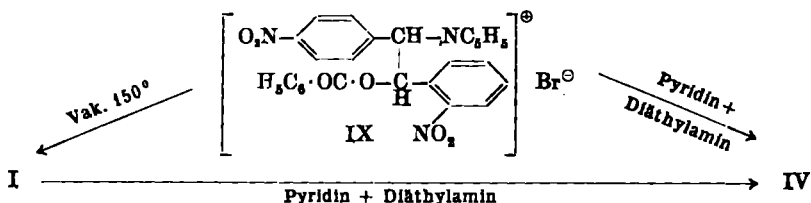
Dagegen erlauben die Acyl-Derivate der Pyridinium-äthanole (c) die glatte Überführung zunächst in die *N*-Vinyl-Verbindungen (d), indem rein thermisch oder durch Rückkochen mit Essigsäureanhydrid oder durch bereits milde, alkalische Mittel 1 Mol. Säure abgespalten wird⁷⁾. So sublimiert aus dem Pyridinium-benzoyl-äthanol IX beim Erhitzen i. Vak. auf 150° Benzoesäure fort und es hinterbleibt das I entsprechende *N*-Vinyl-pyridinium-Salz⁷⁾,

⁴⁾ P. Pfeiffer (Fußn. ¹⁾, S. 103) gewinnt das *o*-Nitro-tolan mit heißer, alkoholischer Natronlauge, was also auch hier die Widerstandsfähigkeit der *o*-Nitro-tolane gegen Alkali beweist. ⁵⁾ Helv. chim. Acta 22, 147 [1939]; über weitere Bildungsweisen s. Fußn. ¹²⁾.

⁶⁾ Vergl. F. Kröhnke, B. 84, 389 [1951], vor allem die dortige Fußnote ²⁾.

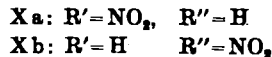
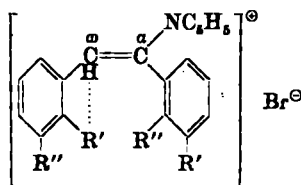
⁷⁾ F. Kröhnke, B. 84, 397 [1951].

während durch Rückkochen von IX mit Pyridin + wenig Diäthylamin unmittelbar das Nitrophenyl-isatogen IV erhalten wird, das jedenfalls auch hier als über I entstanden zu denken ist.



Als weiteres Beispiel wird im Versuchsteil die Überführung des acetylierten Pyridinium-äthanolis aus *m*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitro-benzaldehyd in das 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogen durch Erhitzen mit Pyridin + Diäthylamin geschildert.

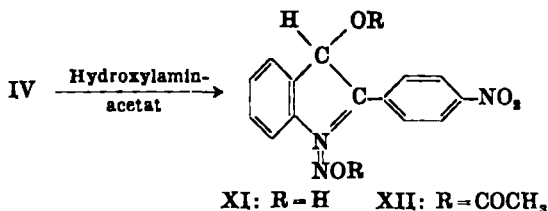
In einem Salz von dem der Verbindung I entsprechenden Typus X ist es nicht gleichgültig, welcher der beiden Phenylkerne die *o*-ständige Nitro-Gruppe trägt; ein Isatogen bildet sich praktisch nur, wenn die orthoständige Nitro-Gruppe aus dem Aldehyd stammt. So erhält man aus Xa (aus *m*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitro-benzaldehyd), etwa durch Kochen mit Pyridin + Diäthylamin, glatt das 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogen, dagegen kommt es bei der dazu in bezug auf die Nitro-Gruppen „inversen“ Verbindung Xb (aus *o*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *m*-Nitro-benzaldehyd) unter gleichen Bedingungen nur zur Bildung des Carbeniat-Zwitter-Ions, das, wie erwähnt, mit dem Salz im Gleichgewicht steht. Daneben läßt sich die Entstehung von Isatogen in verschwindend geringer Menge nachweisen. Dieser Umstand unterstützt also die bei der Erörterung des Reaktionsmechanismus (s. o.) gemachte Annahme, daß das Carbanion ein O-Atom der Nitro-Gruppe bei unserer Synthese im allgemeinen nur dann zu sich herüberziehen kann, wenn es sich in ω -Stellung (Xa) bzw. in ortho-Stellung zur Nitro-Gruppe befindet. Übrigens würde sich auch ein Tolan aus Xa und Xb nicht mit gleicher Leichtigkeit bilden, weil das ω -ständige H-Atom in Xa infolge Chelatbindung⁶⁾ mit der *o*-Nitro-Gruppe jedenfalls schwerer als in Xb abspaltbar ist. Das beweist die in der folgenden Arbeit beschriebene thermische Spaltung, die nur bei Xa glatt verläuft.



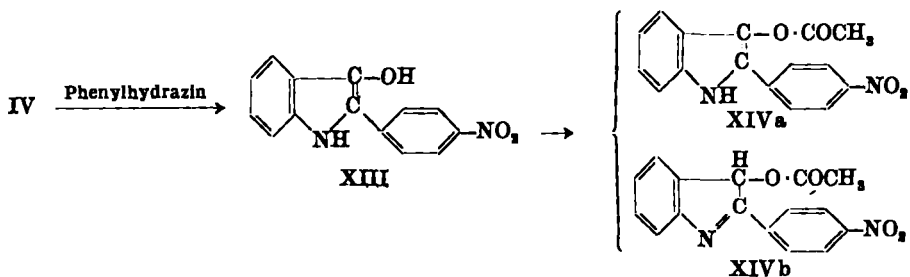
Von den Umsetzungen unseres Isatogens IV haben wir zunächst die Oximierung und die Einwirkung von Phenylhydrazin untersucht. Hydroxylaminsalz führt zu einem in dunkelgelben Tafeln kristallisierenden Oxim vom Schmp. 235–238° und zu einem orangeroten Oxim vom Schmp. 257–262°, die sich voneinander trennen lassen. Gemäß den Vorstellungen von P. Pfeiffer¹⁾

⁶⁾ F. Kröhnke, B. 84, 390 [1951].

halten wir ersteres für das *C*-Oxim, das orangefarbene für das *N*-Oxim. Energetische Einwirkung von Hydroxylaminacetat gibt, leichter als das Dioxim, unter Reduktion der Carbonyl-Gruppe, das *N*-Oxim des sek. Alkohols (XI), der ein Diacetat XII liefert:

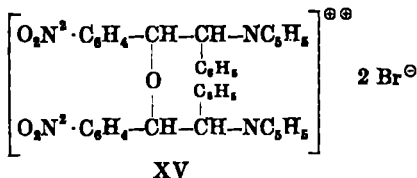


Ruggli⁹⁾ konnte die von ihm erhaltenen Isatogene mit Hydrazinhydrat, insbesondere aber mit Phenylhydrazin, zu Indoxylen reduzieren. Wir haben den gleichen Vorgang am 2-[4-Nitro-phenyl]-isatogen (IV) durchgeführt und erhielten so eine Verbindung, die wir als 2-[4-Nitro-phenyl]-indoxyl gemäß XIII formulieren; sie ist als Hydrat dunkelrot, wasserfrei dunkelviolett:



Mit Acetanhydrid gibt das Indoxyl ein dunkelgelbes Monoacetyl-Derivat, dem wir vor Vorbehalt die Konstitution XIVa zuerzählen, obwohl auch XIVb in Betracht kommen dürfte. Aus dem Indoxyl XIII ließ sich mit dem Isatogen IV kein „Chinhydron“ erhalten.

Substituierte *N*-Vinyl-pyridinium-Salze entstehen, wie vor kurzem gezeigt wurde¹⁰⁾, dadurch, daß Pyridinium-äthanole unter den Bedingungen der „Perkin-Reaktion“ verestert werden und dabei sogleich Essigsäure abspalten: $-\text{CHOAc}-\text{CHR} \rightarrow -\text{CH}=\text{CR} + \text{AcOH}$.



Die Untersuchung der Reaktion zwischen Benzyl-pyridiniumbromid und *o*-Nitro-benzaldehyd hat nun gezeigt, daß es außer der intramolekularen, zum subst. Vinyl-pyridinium-Salz führenden Abspaltung von Wasser bzw.

Essigsäure auch eine intermolekulare gibt. Man erhält dabei nicht acetylierbare, bimolekulare Salze im in Rede stehenden Fall der Formel XV. Es ist zu vermuten, daß in dem beim Aufarbeiten der subst. *N*-Vinyl-pyridinium-Salze auftretenden Harz¹⁰⁾ u. a. diese bimolekularen Äther vorliegen.

⁹⁾ P. Ruggli u. A. Bolliger, *Helv. chim. Acta* 4, 637 [1921]. ¹⁰⁾ B. 84, 411 usw. [1951].

Ihr reaktives Verhalten ist z.Tl. das der Äthylene: beim Behandeln mit heißem Pyridin + wenig Diäthylamin erhält man ebenfalls das 2-Phenylisatogen (VI) (Ausb. 32% d.Th.).

Das in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich herangezogene Salz I kann man auf zweierlei Weise darstellen: entweder aus *p*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitro-benzaldehyd mit Essigsäureanhydrid + Kaliumacetat in der üblichen Weise¹⁰⁾ (81% Ausb.), oder aber vielleicht noch etwas günstiger aus dem fast quantitativ sich bildenden, zugehörigen Pyridinium-äthanol¹¹⁾ mit Essigsäureanhydrid + Pyridin, im letztgenannten Falle nur dann mit guter Ausbeute (90%), wenn man nicht über 100° erhitzt, weil sonst die rückläufige Spaltung die Acetylierung überholt und dadurch die Ausbeute beeinträchtigt. Andere Pyridinium-äthanoole geben bei entsprechender Behandlung in der Regel¹²⁾ die Acetyl-Derivate.

Frau Anna Krzych danken wir für ihre unermüdliche, wertvolle Hilfe bei dieser und bei anderen Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Alle „Verluste“ wurden in der Trockenpistole i. Vak. über Diphosphorpentoxyd bei 20° bis 100° ermittelt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

[*p*-Nitro- ω -(*o*-nitro-phenyl)- α -styryl]-pyridiniumbromid (I): Verfahren a): 20 g *p*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid (Mol.-Gew. 295.1) und 15.4 g (entspr. 1.5 Moll.) *o*-Nitro-benzaldehyd in 200 ccm Essigsäureanhydrid + 10 ccm Eisessig werden mit 4 g entwässertem Kaliumacetat 31 Stdn. auf 75° erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert dabei teilweise schon aus. Die Ausbeute beträgt nach Aufarbeiten wie sonst¹³⁾ 81.5% d.Theorie.

Verfahren b)¹⁴⁾: 2 g feingepulvertes Pyridinium-äthanol aus *p*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid und *o*-Nitro-benzaldehyd¹¹⁾ hält man mit 12 ccm Essigsäureanhydrid + 6 ccm Pyridin 1 Stde. unter gelegentlichem Umschütteln bei 100°. Danach werden 1.44 g Vinyl-Salz vom Schmp. 299–301° abgesaugt. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Einengen noch 0.3 g. Die Gesamtausbeute beträgt also fast 91% d.Theorie. Erhitzt man länger, so entsteht auch etwas Isatogen.

Erhitzt man dagegen 1 Stde. mit 15 Tln. Essigsäureanhydrid zum Sieden¹⁵⁾, so beträgt die Ausbeute knapp 40%, zweifellos, weil als konkurrierender Vorgang die thermische Spaltung in beträchtlichem Maße eingetreten ist.

Aus 10–12 Tln. heißem Wasser oder aus 70 Tln. heißem Alkohol erscheinen blaßgelbe, domatische Prismen vom Schmp. 306–308° (Zers.); kein Verlust beim Trocknen.

[C₁₇H₁₄O₄N₂]Br (428.2) Ber. C 53.29 H 3.29 N 9.81 Gef. C 53.30 H 3.33 N 10.02

Licht wirkt auf das lufttrockene Salz nicht ein.

Pikrat: Rantenförmige Blättchen vom Schmp. 197–198°.

Das saure Ferrocyanid bildet, aus etwa $n/_{20}$ HBr gefällt, hellviolettbraune Blättchen, wohl eines Dihydrats; das aus diesem mit Bicarbonat-Lösung + etwas Natriumcarbonat-Lösung erhaltene neutrale Ferrocyanid bildet kurze, kleine Stäbchen von violetter Farbe, die an der Luft pseudomorph verwittern, dabei schmutzig grün werden und mit Schwermetall-Salzen die üblichen Pseudomorphosen¹⁶⁾ zeigen.

Perchlorat: Lange, domatische Prismen aus viel 50-proz. Alkohol vom Schmp. 237–239°.

¹¹⁾ B. 84, 396 [1951]. Die Ausbeute ist dort mit 90% d.Th. angegeben. Bei größeren Ansätzen (je 10 g der Komponenten) erhält man, allerdings nach vorherigem Animpfen, in 3 Stdn. bei 0° leicht 95% d.Theorie. ¹²⁾ B. 84, 393 [1951]. ¹³⁾ B. 84, 416 [1951].

¹⁴⁾ Versuch von Frau Isolde Vogt. ¹⁵⁾ Vergl. B. 84, 397 [1951].

¹⁶⁾ F. Kröhnke, Angew. Chem. 62, 222–231 [1950].

2-[4-Nitro-phenyl]-isatogen (IV): 5 g Bromid I in 150 ccm 33-proz. Alkohol versetzt man bei etwa 45° mit 10 ccm 2*n* Na₂CO₃. Es fällt sofort ein tomatenfarbener Niederschlag aus, den man mitsamt der Lösung 24 Stdn. bei 20° stehen läßt: 2.2 g rote, gebogene Nadeln. Die Mutterlauge versetzt man weiter mit 10 ccm 2*n* Na₂CO₃ und hält dann 3 Stdn. bei 50–60°: 0.88 g des gleichen, offenbar noch etwas reineren Produkts. Man wäscht die vereinigten Gesamtausbeuten mit kaltem Aceton, wobei 2.85 g nunmehr leuchtend zinnoberrote Kristalle (91% d.Th.) hinterbleiben.

In der wäbr.-alkohol. Mutterlauge der Isatogen-Darstellung wurde das abgespaltene Pyridin durch Versetzen mit Pikrinsäure als Molekül-Verbindung von Pyridin-pikrat + Natriumpikrat nachgewiesen: gelbe, feine Nadeln aus wenig Wasser, die bei 235° (Zers.) schmelzen, wie auch ebenso im Gemisch mit einer authentischen Probe.

Darstellung des Isatogens IV mit Pyridin + Diäthylamin: 300 mg des Bromids I kocht man 2 Stdn. mit 10 ccm Pyridin + 2 ccm Wasser; nach dem Abkühlen kristallisieren nur 30 mg Isatogen aus. Die Mutterlauge liefert nach 3stdg. Rückkochen unter Zusatz von 0.15 ccm Diäthylamin 112 mg davon. Gesamtausb. an sehr reinem Produkt vom Schmp. 260° 77% d.Theorie.

Zur Analyse wird das Isatogen IV aus 40 Tln. Dioxan oder aus 80 Tln. Eisessig oder aus 100 Tln. Tetrahydrofuran oder aus 400 Tln. Aceton umgelöst, woraus lange, gerade, zinnoberrote Blättchen erscheinen, die bis 100° keinen Verlust beim Trocknen zeigen; Schmp. 250–254° (Zers.).

C₁₄H₈O₄N₂ (268.2) Ber. C 62.69 H 3.01 N 10.45
Gef. C 62.61, 62.90 H 3.08, 3.01 N 10.50, 10.59, 10.48

n NaOH oder Diäthylamin an Stelle der Natriumcarbonat-Lösung geben keine kristallisierten Produkte.

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast: 10 mg Sbst. in 124.4 mg Campher; Δ = 12.0°.
Ber. Mol.-Gew. 268.2 Gef. Mol.-Gew. 267.9

Das Isatogen löst sich nicht in heißer konz. Salzsäure, auch nicht nach Eisessig-Zusatz, wohl aber mit grüner Farbe in Eisessig + konz. Bromwasserstoffsäure.

Oximierung des 2-[4-Nitro-phenyl]-isatogens (IV). 1.) Monoxime: 300 mg Nitrophenyl-isatogen (IV) und 1.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 25 ccm Alkohol erhitzt man in einer Druckflasche 5 Tage auf 87°; nach 3 Tagen ist alles in Lösung gegangen. Beim Erkalten kristallisieren wenig Nadelbüschel, die aus Alkohol, dann Eisessig zu orangefarbenen, gebogenen Nadeln vom Schmp. 257–262° (Zers.) umkristallisiert werden.

C₁₄H₈O₄N₃ (283.2) (*N*-Oxim) Ber. N 14.84 Gef. N 15.12

Aus der Mutterlauge fällt Wasser eine zweite Substanz, die aus Eisessig, dann Alkohol umkristallisiert, dunkelgelbe, 6-seitige Tafeln vom Schmp. 235–238° (Zers.) bildet.

C₁₄H₈O₄N₃ (283.2) (*C*-Oxim) Ber. C 59.36 H 3.20 N 14.84
Gef. C 59.52 H 3.56 N 14.55

2.) Monoxim XI: Man kocht 500 mg Nitrophenyl-isatogen (IV) 3 Stdn. mit 40 ccm einer alkohol. Lösung von Hydroxylaminacetat (aus 0.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.6 g Natriumacetat erhalten nach Absaugen vom Natriumchlorid) und filtriert danach von sehr wenig ungelöstem Isatogen ab; Wasser fällt dann 468 mg einer Substanz aus, die aus Alkohol + Wasser in gelben, rechtwinkligen Blättchen vom Schmp. 171–177° (Zers.) kommt.

C₁₄H₁₁O₄N₃ (285.2) Ber. C 58.94 H 3.89 N 14.73 Gef. C 59.10 H 3.92 N 14.74

Diacetat aus XI (XII): 300 mg Oxim XI in 5 ccm Essigsäureanhydrid erhitzt man 3 Stdn. auf dem Wasserbad; der Abdampf-Rückstand wird aus 45 Tln. Alkohol umkristallisiert. Man erhält fast farblose, 6-seitige, derbe Prismen vom Schmp. 173–176°; kein Verlust bei 100°.

C₁₈H₁₅O₆N₃ (369.3) Ber. C 58.54 H 4.09 N 11.38 Gef. C 58.52 H 4.16 N 11.33

2-[4-Nitro-phenyl]-indoxyl⁹⁾. a) mit Phenylhydrazin: Beim gelinden Erwärmen von 1.5 g Nitrophenyl-isatogen (IV) in 25 ccm Alkohol mit 1 ccm frisch dest. Phenylhydrazin beobachtet man eine lebhaft Stickstoff-Entwicklung; nach deren Ab-

klingen erwärmt man 1 Stde. auf 60–70°, filtriert von etwas ungelöstem Nitrophenylisatogen ab und dampft ein. Der Rückstand wird mit wenig sehr verd. Salzsäure verrieben, die verbleibende Substanz aus Äther + Petroläther, dann mehrmals aus Alkohol + Wasser umkristallisiert; tiefrote Tafeln, die bei 100° 6,5% verlieren und dabei dunkelviolettschwarz werden; ber. für 1 H₂O: 6.6%. An der Luft wird nichts wiederaufgenommen. Schmp. (getr.) 180–181° (Zers.); Ausb. sehr gut.

C₁₄H₁₀O₂N₂ + 1 H₂O (272.3) Ber. C 61.76 H 4.44 N 10.29 Gef. C 61.90 H 4.44 N 10.50

b) mit Hydrazinhydrat¹⁷⁾: 0.5 g Nitrophenylisatogen (IV) erwärmt man mit 0.2 ccm Hydrazinhydrat in 8 ccm Alkohol zunächst vorsichtig bis zum Aufhören der lebhaften Stickstoff-Entwicklung, dann ½ Stde. auf dem Wasserbad und dampft ein: 330 mg (61% d. Th.) an Kristallen, die aus Alkohol + Wasser zu roten Tafeln vom Schmp. 180–181° umgelöst werden und mit den unter a) beschriebenen identisch sind.

Acetylierung des 2-[4-Nitro-phenyl]-indoxyls: 500 mg rohes Nitrophenylindoxyl erhitzt man 3 Stdn. mit 8 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad, verteilt das Anhydrid i. Vak. und kristallisiert den Rückstand zweimal aus etwa 10 Tln. Eisessig zu orangefarbig dunkelgelben Prismenbüscheln vom Schmp. 207–210° um, die bei 100° keinen Verlust zeigen.

C₁₆H₁₄O₄N₂ (296.3) Ber. C 64.86 H 4.08 N 9.46
Gef. C 64.45 H 4.35 N 9.31, 9.52

2-Phenylisatogen (VI)¹⁷⁾: a) Aus [ω-(*o*-Nitro-phenyl)-α-styryl]-pyridiniumbromid (V): Benzylpyridiniumbromid reagiert unter den Bedingg. der Perkin-Reaktion viel schwerer als *p*-Nitrobenzylpyridiniumbromid mit Aldehyden; es wurde daher mit Essigsäureanhydrid rückgekocht. Da aber bei dessen Siedetemperatur mit dem *o*-Nitrobenzaldehyd reichlich *o*-Nitrozimtsäure entsteht, so wurde ein großer Überschuß an Aldehyd verwendet und dieser nach und nach hinzugegeben. Man kocht 10 g Benzylpyridiniumbromid¹⁸⁾, 10 g *o*-Nitrobenzaldehyd, 5 g Kaliumacetat in 150 ccm Essigsäureanhydrid + 7.5 ccm Eisessig 3 Stdn., gibt danach weitere 5 g Aldehyd hinzu, kocht weitere 3 Stdn. und wiederholt das noch zweimal, so daß im ganzen 25 g *o*-Nitrobenzaldehyd verwandt werden. Danach wird eingedampft; man gibt Wasser + Äther hinzu, wobei 7.1 g *o*-Nitrozimtsäure ungelöst bleiben. Aus der eingedampften, wäsr. Lösung kristallisiert auf Zugabe von Bromwasserstoff eine recht schwerlösliche Substanz aus (1.50 g = 9.5% d. Th.). Diese erweist sich als der Äther aus 2 Moll. des Pyridiniumäthanolis, bzw. aus dessen Acetyl-Derivat (XV). Aus 50 Tln. heißem Alkohol erscheinen blaßgelbe Prismen vom Schmp. 292–293° (Zers.), die bei 100° keinen Verlust zeigen. Pikrylchlorid-Reaktion: nur gelbe Farbe.

[C₃₈H₃₂O₄N₄Br₂] (784.5) Ber. C 58.18 H 4.11 O 10.20 N 7.14 CO-CH₂ 0
Gef. C 58.64, 58.44 H 3.87, 3.90 O 9.95 N 6.93 CO-CH₂ 0

Die erste, wäsr. Mutterlauge wird ganz eingedampft; nach Entfernung des Kaliumbromids mit Alkohol kristallisiert aus diesem das [ω-(*o*-Nitro-phenyl)-α-styryl]-pyridiniumbromid (V) (2.23 g = 14.6% d. Th.). Aus *n* HBr oder aus 1–2 Tln. Alkohol erscheinen gelbliche, rhomboedrische Tafeln vom Schmp. 231–232°, die bis 100° keinen Verlust zeigen.

[C₁₉H₁₅O₂N₂Br] (383.2) Ber. C 59.54 H 3.95 N 7.31 Gef. C 59.45 H 4.42 N 7.20, 7.39

¹⁷⁾ Das 2-Phenylisatogen bildet sich auch, außer auf den in den Fußnoten ⁴⁾ und ⁵⁾ berücksichtigten Wegen, bei der Synthese nach Perkin-Oglialoro aus phenyllessigsäurem Natrium, *o*-Nitrobenzaldehyd und Acetanhydrid als Nebenprodukt (M. Baku nin u. T. Vitale, C. 1929 I, 1455), ferner bei der Einwirkung von Amylnitrit auf *N*-Oxyphenylindol und auf Bisphenylindolon (T. Ajello, Gazz. chim. Ital. 69, 646–658 [1939]).

¹⁸⁾ Einfache und rasche Darstellung von Benzylpyridiniumbromid: Man gibt die eiskühle Mischung von 5 ccm Pyridin und 5 ccm trockenem Äther zu 5 ccm reinem, eiskühlem Benzylbromid. Sofort scheidet sich ein zähes Öl ab, das bei 0° bald kristallisiert. Man löst nach 24 Stdn. in wenig Wasser, behandelt mit Tierkohle, schüttelt mit Äther und engt ein, zum Schluß im Exsiccator; Ausb. sehr gut.

Das Pikrat bildet in Alkohol gut lösliche Prismen vom Schmp. 149–150°.

Bei einem anderen Ansatz war die Ausbeute an Äther XV 2.17 g (13.7% d.Th.) und an Vinyl-Verbindung V 1.70 g (10.9% d.Th.).

2-Phenyl-isatogen aus V: Man kocht die Lösung von 0.2 g Vinyl-Verbindung V in 5 ccm Pyridin + 1 ccm Wasser + 0.1 ccm Diäthylamin 3 Stdn., verdampft das Lösungsmittel und erhält nach Aufnehmen in Alkohol 45 mg rotgelbe Blättchen (38.6% d.Th.). Aus 150 Tln. Methanol leuchtend orange Blättchen vom Schmp. 185–186°; Literatur⁴⁾: –186/187°.

$C_{14}H_{10}O_2N$ (223.2) Ber. C 75.32 H 4.06 N 6.28 Gef. C 75.29 H 4.14 N 6.38

In etwas geringerer Ausbeute entstand dieses Isatogen-Derivat aus dem gleichen Salz mit $\frac{1}{3} n Na_2CO_3$ in 3–4 Stdn. bei 55°. Das zugehörige Tolan VIII⁴⁾ hält Erhitzen auf 100° mit 5-proz. alkoholischer Natronlauge aus, ohne in das Phenyl-isatogen überzugehen, woraus ebenfalls folgt, daß das Tolan bei uns nicht Zwischenprodukt sein kann. Über eine weitaus einfachere und bessere Darstellung des 2-Phenyl-isatogens wird in der III. Mitteilung dieser Reihe berichtet.

2-Phenyl-isatogen aus dem bimolekularen Äther XV: Man kocht 100 mg XV mit 2.5 ccm Pyridin und 0.5 ccm Wasser und 3 Tropfen Diäthylamin (auf dessen Zusatz sofort tiefdunkelrote Farbe auftritt) 3 Stdn.; nach Eindampfen nimmt man in Methanol auf. Ausb. 17.5 mg (31.5% d.Th.).

b) Aus $[\beta$ -Acetoxy- β -phenyl- α -(*o*-nitro-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid: Das betreffende Pyridinium-äthanol wird aus 1 g Benzylpyridiniumbromid und 1 g *o*-Nitro-benzaldehyd in 5 ccm Alkohol + 0.1 ccm 10*n*-NaOH bei 0° erhalten; zweckmäßig wird nach 2stdg. Stehen angeimpft. Nach 24 Stdn. saugt man ab und wäscht mit wenig eiskalten Alkohol die Kristalle farblos: 1.24 g; nach weiteren 24 Stdn. kommen aus der Mutterlauge noch 0.2 g. Ausb. 90% d.Theorie. Aus 5–6 Tln. heißem Eisessig erscheinen farblose, sechseckige Platten vom Schmp. 243–245° (Zers.), die bei 100° keinen Verlust zeigen.

$[C_{19}H_{17}O_3N_2]Br$ (401.3) Ber. C 56.87 H 4.27 N 6.98 Gef. C 56.81 H 4.12 N 7.18, 6.99

Pikrylchlorid-Reaktion: nach Zusatz von 2*n* Na_2CO_3 wird das Chloroform sofort tief rotbraun.

Acetyl-Derivat des Pyridinium-äthanol: 500 mg Pyridinium-äthanol werden mit 7.5 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stdn. gekocht, das Anhydrid verdampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Äther fällt daraus 429 mg Kristalle (77.5% d.Th.). Aus Alkohol mit Tierkohle erscheinen derbe Prismen vom Schmp. 238–242° (Zers.).

$[C_{21}H_{19}O_4N_2]Br$ (443.3) Ber. C 56.89 H 4.32 N 6.32 Gef. C 56.70 H 4.37 N 6.30

Die Pikrylchlorid-Reaktion ist nach Natriumcarbonat-Zusatz negativ; erst mit Natronlauge tritt unter Entacetylierung rote Farbe des Chloroforms auf.

2-Phenyl-isatogen (VI) aus dem Acetyl-Derivat: 100 mg Acetyl-pyridinium-äthanol werden mit 2.5 ccm Pyridin, 0.5 ccm Wasser und 3 Tropfen Diäthylamin 3 Stdn. gekocht (auf Zusatz des Diäthylamins sofort dunkelrote Färbung). Nach Eindampfen und Aufnehmen in Methanol bleiben 13 mg orangerote Blättchen des 2-Phenylisatogens vom Schmp. 182–184° (25.8% d.Th.).

Acetyl-perchlorat des Pyridinium-äthanol aus *m*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitro-benzaldehyd: 1.2 g Pyridinium-äthanol¹⁰⁾ in 15 ccm Essigsäureanhydrid werden im Wasserbad erhitzt; nach 6 Stdn. ist völlige Lösung eingetreten. Man erhitzt noch eine weitere Stde., verdampft dann das Anhydrid und filtriert die alkohol. Lösung des Rückstandes zweimal mit Tierkohle. Man überführt in das Perchlorat: 0.75 g (47% d.Th.) und kristallisiert aus 50-proz. Alkohol um zu einem mikrokristallinen Pulver, das bei 60° 14% an Gewicht verliert und beim Liegen an der Luft 1.5% wieder aufnimmt; Schmp. 144–151°, vorher sinternd.

$[C_{21}H_{18}O_6N_2]ClO_4 + \frac{1}{2} H_2O$ (516.8)

Ber. C 48.80 H 4.41 N 8.13 (Halbhydrat)

Gef. C 48.34 H 4.34 N 8.08 (nach Wiederaufnahme des Wassers)

¹⁰⁾ Darstellung des Pyridinium-äthanol: B. 84, 395 [1951].

Überführung in das 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogen: 100 mg rohes Acetylpyridinium-äthanol werden mit 1.7 ccm Pyridin, 0.3 ccm Wasser und 2 Tropfen Diäthylamin 3 Stdn. gekocht. Nach Abkühlen erhält man direkt 10.5 mg, aus der Mutterlange noch 5 mg Isatogen-Derivat (29% d.Th.). Aus 20 Tln. Cyclohexanon Büschel orangefroter Nadeln, die bei 100° keinen Verlust zeigen; Schmp. 239–241° (Zers.).

$C_{14}H_{14}O_4N_2$ (268.2) Ber. C 62.69 H 3.01 N 10.45 Gef. C 62.32 H 2.90 N 10.79

Vinyl-pyridinium-Salz aus *m*-Nitro-benzyl-pyridiniumbromid + *o*-Nitro-benzaldehyd²⁰): Man erwärmt 0.7 g wasserfreies Kaliumacetat mit 12.5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.6 ccm Eisessig bis zur völligen Lösung (Steigrohr). Nach dem Abkühlen gibt man 1 g Pyridiniumsalz und 1.5 g *o*-Nitro-benzaldehyd hinzu und läßt 13 Stdn. bei 75° stehen. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich²⁰). Aus wäßr. Lösung erhält man ein Harz, das nicht kristallisiert. Die zweimal mit Tierkohle filtrierte und eingeengte Lösung wird nach Alkohol-Zugabe in das Perchlorat übergeführt: 1.42 g (94.0% d. Th.). Verlust bei 60° 0.7%; kaum Wiederaufnahme. Mikrokristalle aus 50-proz. Alkohol vom Schmp. 240–243°, vorher sinternd.

$[C_{16}H_{14}O_4N_2]ClO_4$ (447.8) Ber. C 50.96 H 3.15 N 9.38 Gef. C 50.77 H 3.23 N 9.07

Überführung in das 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogen: 120 mg Vinyl-pyridinium-Salz werden in 3 ccm Pyridin + ½ ccm Wasser + 0.04 ccm Diäthylamin (bei dessen Zusatz, wie stets, sofort tiefrote Farbe auftritt) ½ Stde. rückgekocht. Nach kurzem Stehen auf Eis kristallisieren 28 mg sehr reines Nitrophenyl-isatogen, aus der Mutterlange bekommt man noch 2 mg; Ausb. 41% d.Theorie. Schmp. und Misch-Schmp. 239–241°.

Der Nachweis des Entstehens des 2-[3-Nitro-phenyl]-isatogens aus dem Acetyl-Derivat des Pyridinium-äthanol aus *o*-Nitro-benzyl-pyridiniumchlorid + *m*-Nitro-benzaldehyd wird in der nachstehenden Arbeit geführt.

136. Fritz Kröhnke und Margot Meyer-Delius: Neue Synthesen von Indol-Derivaten, II. Mitteil.*): Thermische Spaltung von *N*-Vinylpyridinium-Salzen

[Aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Säckingen/Baden]
(Eingegangen am 28. August 1951)

Substituierte *N*-Vinyl-pyridinium-Salze des Typus I werden thermisch i. Hochvak. mit sehr verschiedener Leichtigkeit in substituierte Tolane und Pyridin-hydrobromid gespalten. Die mit *o*-Nitro-benzaldehyd bereiteten Verbindungen geben dabei außerdem etwas Isatogen, bei der Destillation mit Silberpulver aber vor allem ein 2-substituiertes 3-Keto-indolenin.

Während in der I. Mitteil.*)) gezeigt werden konnte, daß die Bildung von Isatogenen aus subst. Vinyl-pyridinium-Salzen des Typus I mit alkalischen Mitteln sicher nicht über die Tolane verläuft, erwies sich nun, daß bei der thermischen Spaltung dieser Salze im Hochvakuum subst. Tolane entstehen.

Unterwirft man Vinyl-pyridinium-Salze, die in der „Aldehyd-Hälfte“ des Moleküls (linke Hälfte von I) eine orthoständige Nitro-Gruppe tragen, etwa

²⁰) Über die Methode vergl. B. 84, 411 usw. [1951]; das Bromid (Schmp. 242–245°) ist beschrieben in B. 84, 395 [1951].

*) Zugleich IV. Mitteil. über *N*-Vinyl-pyridinium-Salze; I. Mitteil. über neue Synthesen von Indol-Derivaten s. vorstehende Arbeit, B. 84, 932 [1951].