

OTTO NEUNHOEFFER und GÜNTER LEHMANN

Zum Indolonproblem, I

**Synthese in 2-Stellung substituierter Derivate des Indolons-(3)
Ein Fall alkoholytischer Ketonspaltung¹⁾**

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin

(Eingegangen am 4. Mai 1961)

Bei der Dieckmann-Kondensation α -substituierter Di-ester von Phenylglycin-*o*-carbonsäuren wird Kohlensäureester abgespalten. Die hierbei gebildeten 1,2-Dihydro-indolon-(3)(Indoxyl-)Derivate sind mit unterschiedlicher Geschwindigkeit autoxydierbar.

Die Synthese der in 2-Stellung substituierten Indolon-(3)-Derivate wurde grundsätzlich durch Umsetzung von Anthranilsäure mit α -Halogencarbonsäuren analog der Darstellung der Phenylglycin-*o*-carbonsäure²⁾ vorgenommen.

Bei der Veresterung der entstehenden Dicarbonsäuren bildeten sich stets als Nebenprodukt die Halbestere. Die Ausbeute an diesen steigt bei zu kurzen Reaktionszeiten oder Verwendung von Schwefelsäure als Katalysator an Stelle von Chlorwasserstoff. Dabei bleibt die aromatische Carboxylgruppe unverestert; die gleichen Halbestere konnten nämlich auch aus Anthranilsäure und den entsprechenden α -Halogenfettsäureestern dargestellt werden. Die Diester bilden sich glatt aus den Dicarbonsäuren oder Halbestern mit Diazoalkanen. Im größeren Maßstab ist die Veresterung in Gegenwart von reichlichen Mengen Chlorwasserstoff am zweckmäßigsten. Versuche, die Di-ester aus Anthranilsäureester und α -Brom-fettsäureester darzustellen, waren erfolglos.

Die Alkylester I sollten in Analogie zur Darstellung des unsubstituierten Indoxylsäureesters³⁾ durch Dieckmannsche Esterkondensation in die substituierten Indoxylsäureester II übergehen. Die erwarteten Ester II wurden jedoch zum größten Teil in einer Folgereaktion unter Abspaltung von Kohlensäure-dialkylester weiter verändert. Dadurch gelang es, die als Endprodukte der Synthese gesuchten, in 2-Stellung substituierten Indolonderivate IV in einem Arbeitsgang zu gewinnen; sie schieden sich aus, wenn durch die alkalische Reaktionslösung nach Verdünnen mit Wasser Luft gesaugt oder ihr Wasserstoffperoxyd zugesetzt wurde. Wir nehmen folgenden Reaktionsverlauf an.

Der aus dem Dicarbonester I gebildete β -Ketoester II wird alkoholytisch in Kohlensäureester und ein Dihydroindolon-(Indoxyl-)Derivat III gespalten. Dieses verliert bei der Autoxydation zum Indolonderivat IV seine Alkalilöslichkeit und fällt daher aus.

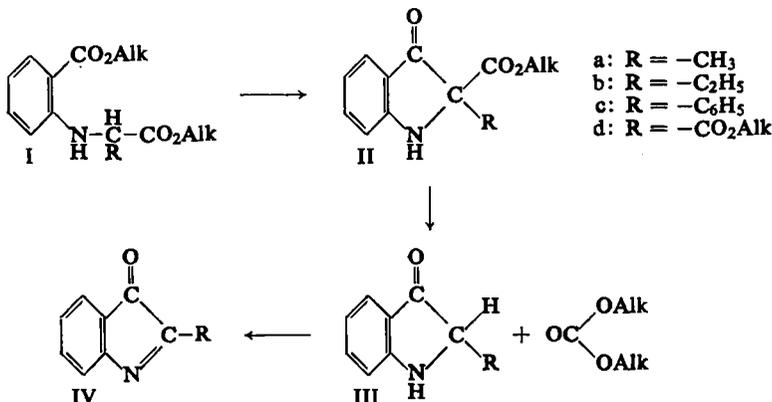
Bei der Darstellung des Methylindolons IVa gelang es, den Kohlensäureester in einer Ausbeute bis 61% d. Th. und zu ca. 4% d. Th. auch den substituierten Indoxyl-

¹⁾ Aus der Dissertat. G. LEHMANN, Humboldt-Univ. Berlin 1958.

²⁾ J. MAUTHNER und W. SUIDA, Mh. Chem. 9, 728 [1888].

³⁾ D. VORLÄNDER, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1649 [1902].

säureester II a zu isolieren. In einem weiteren Fall (Id—III d) konnte die Autoxydation vermieden werden.



Bei der Bildung des Kohlensäureesters handelt es sich wahrscheinlich um einen bisher unbekanntenen Fall alkoholtytischer Ketonspaltung eines β -Ketosäureesters. Offensichtlich wird die Spaltung der Bindung zwischen der Carbalkoxygruppe und dem 2-ständigen C-Atom durch das Dihydro-indolonsystem stark begünstigt. Wir glauben, daß dieser Einfluß der Indoxylgruppierung sich auch bei der Bildung von Indigo durch Autoxydation alkalischer Indoxyllösungen auswirkt, die ja primär zu unsubstituiertem Indolon (IV, R = H) führen müßte⁴⁾.

Nach dem in obigem Formelschema skizzierten Verfahren wurden dargestellt: 2-Methyl-, 2-Äthyl- und 2-Phenyl-indolon und Indoxylsäureester. Die Methyl- und Äthylverbindung sind noch unbekannt, Phenylindolon wurde schon von L. KALB und J. BAYER⁵⁾ auf einem anderen Weg dargestellt; es war mit dem Produkt unserer Synthese identisch.

Die autoxydative Dehydrierung der Dihydroindolon- bzw. Indoxylverbindungen III, die bei der Methyl- und der Äthylverbindung glatt verläuft, bereitet bei der Phenylverbindung Schwierigkeiten. P. RUGGLI, A. ZIMMERMANN und O. SCHMID⁶⁾ erhielten bei der Autoxydation der entsprechenden 6-Nitroverbindung ebenfalls reichlich Nebenprodukte. Auch Indoxylsäureester ist nicht ohne weiteres autoxydierbar, so daß er ohne Schwierigkeiten isoliert werden kann. Offensichtlich erschweren elektronenanziehende Substituenten in Stellung 2 die Oxydation zum Indolonderivat. Beim Übergang von der Dihydroindolon-Verbindung III zum Indolon IV tritt im UV-Spektrum eine charakteristische Bande bei $260 \text{ m}\mu$ auf.

Methyl- und Äthylindolon erwiesen sich bei der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung in Dioxan als bimolekular. Da sich jedoch Methylindolon mit Seldioxyd ohne weiteres zum Indolon-aldehyd-(2) oxydieren ließ, weisen die Werte der Molekulargewichtsbestimmung nur auf die Bildung verhältnismäßig stabiler, dimolekularer Assoziate hin.

⁴⁾ Siehe II. Mitteil.: O. NEUNHOEFFER und G. LEHMANN, Chem. Ber. 94, 2965 [1961], nachstehend.

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 2150 [1912].

⁶⁾ Helv. chim. Acta 16, 1249 [1933].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-[2-Carboxy-phenyl]-alanin: Äquimolekulare Mengen gegen Lackmus neutralisierter Lösungen von *Anthraniisäure* und *α -Brom-propionsäure* werden 24 Stdn. auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen fällt mit Salzsäure das *N*-[2-Carboxy-phenyl]-alanin erst ölig, später feinkörnig aus. Schmp. (aus Methanol/Wasser) 208–210°. Ausb. 67% d. Th. Unlöslich in Hexan, Benzol, Chloroform; Löslich in Äthan, Äther, Äthylacetat, Wasser. Spaltet in siedender wäßriger Lösung Kohlendioxyd ab.

$C_{10}H_{11}NO_4$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Gef. C 57.68 H 5.59 N 6.96

N-[2-Carbomethoxy-phenyl]-alanin-methylester: Das *N*-[2-Carboxy-phenyl]-alanin wird durch 12 stdg. Erhitzen unter Rückfluß mit der zehnfachen Menge *Methanol* unter Durchleiten von Chlorwasserstoff verestert; der Alkohol wird abdestilliert, der Rest in Natriumcarbonatlösung und Äther unter Eiskühlung aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt ein schwach gelbgrünes, fluoreszierendes Öl, Sdp.₁₂ 182–186°. Ausb. 53% d. Th.

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237.2) Ber. C 60.75 H 6.37 Gef. C 60.63 H 6.24

N-[2-Carbäthoxy-phenyl]-alanin-äthylester wird analog dem Methylester erhalten. Schwach gelbgrünes, fluoreszierendes Öl. Sdp.₁₂ 196–202°. Ausb. 67% d. Th.

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265.3) Ber. C 63.38 H 7.22 Gef. H 63.33 H 7.19

N-[2-Carboxy-phenyl]-alanin-methylester: Äquimolekulare Mengen einer gegen Lackmus neutralisierten wäßr. Lösung von *Antranilsäure* und von *α -Brom-propionsäure-methylester* werden unter Rühren 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei scheidet sich das Reaktionsprodukt als weißes Kristallpulver ab. Schmp. 183° (aus Wasser). Ausb. 61% d. Th.

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223.2) Ber. N 6.28 Gef. N 6.83

Dieselbe Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung des neutralen Esters.

N-[2-Carboxy-phenyl]-alanin-äthylester wird analog dem Methylester dargestellt. Schmp. 115° (aus Wasser). Ausb. 63.5% d. Th.

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237.2) Ber. C 60.75 H 6.37 Gef. C 60.97 H 5.95

α -[2-Carboxy-anilino]-buttersäure erhält man analog der Alaninverbindung aus *Anthraniisäure* und *α -Brom-buttersäure*. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 195° (aus Aceton/Wasser). Ausb. 70% d. Th.

$C_{11}H_{14}NO_4$ (223.2) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.28 Gef. C 58.96 H 5.99 N 6.33

α -[2-Carbomethoxy-anilino]-buttersäure-methylester wird analog dem entsprechenden Alaninderivat durch Verestern mit *Methanol*/Chlorwasserstoff oder *Diazomethan* dargestellt. Schwach gelbgrünes, fluoreszierendes Öl. Sdp.₁₂ 177–183°. Ausb. 57.5% d. Th.

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3) Ber. C 62.14 H 6.82 Gef. C 61.94 H 6.99

α -[2-Carbäthoxy-anilino]-buttersäure-äthylester wird analog dem entspr. Alaninderivat durch Verestern mit *Äthanol*/Chlorwasserstoff erhalten. Schwach gelbgrünes, fluoreszierendes Öl. Sdp.₁₆ 197–200°. Ausb. 41% d. Th.

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279.3) Ber. C 64.49 H 7.58 N 5.01 Gef. C 64.94 H 7.71 N 5.25

α -[2-Carboxy-anilino]-phenylelessigsäure: Darstellung analog dem entspr. Alaninderivat aus *α -Brom-phenylelessigsäure* und *Anthraniisäure*. Aus verd. Äthanol blaßgelbes Kristallpulver. Schmp. 203°. Ausb. 44% d. Th.

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271.3) Ber. N 5.16 Gef. N 5.28

α -[2-Carbomethoxy-anilino]-phenylelessigsäure-methylester: Aus der Dicarbonsäure und Diazomethan in Äther. Weiße Nadeln, Schmp. 86° (aus Methanol/Wasser). Ausb. 30% d. Th.

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68 Gef. C 68.57 H 5.78 N 4.89

α -[2-Carbäthoxy-anilino]-phenylelessigsäure-äthylester wird aus der Dicarbonsäure analog dem Alaninderivat durch Verestern mit Äthanol/Chlorwasserstoff dargestellt. Aus Methanol/Wasser weiße Nadeln, Schmp. 72°. Ausb. 28% d. Th.

[2-Carboxy-anilino]-malonsäure-dimethylester: Äquimolekulare Mengen einer gegen Lackmus neutralisierten Lösung von *Anthranilsäure* und von *Brommalonsäure-dimethylester*⁷⁾ werden 16 Stdn. unter Rühren auf 55° erwärmt. Beim Erkalten scheiden sich weiße Nadeln vom Schmp. 162° (aus Methanol/Wasser) ab. Ausb. 56% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 54.03 H 4.98 N 5.75

Bei weiterer Umsetzung mit Diazomethan in äther. Lösung bildet sich der *[2-Carbomethoxy-anilino]-malonsäure-dimethylester*. Aus Methanol/Wasser weiße Nadeln, Schmp. 60°. Ausb. 74% d. Th.

$C_{13}H_{15}NO_6$ (281.3) Ber. C 55.51 H 5.38 N 4.98 Gef. C 55.72 H 5.45 N 5.07

[2-Carboxy-anilino]-malonsäure-diäthylester wird analog dem Dimethylester unter Verwendung von *Brommalonsäure-diäthylester* erhalten. Aus Methanol/Wasser weiße Nadeln, Schmp. 112°. Ausb. 20% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO_6$ (295.3) Ber. C 56.94 H 5.80 N 4.74 Gef. C 56.67 H 5.71 N 5.28

2-Methyl-indolon: Einer Lösung von 5 g Natrium in 80 ccm absol. Äthanol werden 53 g *N-[2-Carbäthoxy-phenyl]-alanin-äthylester* zugefügt. Darauf wird 30 Min. unter Rühren und Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird in 1 l Wasser gegossen; dabei scheiden sich gelbe Flocken ab, die sich beim Einleiten von Luft oder Zusatz von Wasserstoffperoxyd vermehren. Dieser Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 174°. Ausb. 22 g (76% d. Th.).

C_9H_7NO (145.1) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65

Gef. C 74.55 H 5.12 N 9.81 Mol.-Gew. 280.5 (in Dioxan nach BECKMANN)

Im Filtrat setzt sich ein Öl ab, das mit Äther aufgenommen und fraktioniert destilliert wird. Bei 120° gehen 14 g (61% d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit über, die sich durch Sdp., Schmp. und Brechungsindex als *Kohlensäure-diäthylester* erweist. Im Rückstand bleibt etwas nicht umgesetztes Ausgangsprodukt. Das wäbr. Filtrat wird mit Essigsäure neutralisiert und erneut mit Äther ausgezogen. Nach dessen Verjagen bleiben 2 g *2-Methyl-indoxylsäure-äthylester* in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 162—163°.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219.2) Ber. C 65.47 H 5.98 Gef. C 65.72 H 6.79

Bei vorsichtigem Erhitzen mit Wasser wird hieraus *2-Methyl-indoxylsäure* vom Schmp. 133° erhalten.

$C_{10}H_9NO_3$ (191.2) Ber. C 62.82 H 4.75 N 7.33 Gef. C 62.67 H 4.45 N 7.17

Die Ringschlußreaktion mit dem entsprechenden Methylester verläuft übereinstimmend mit einer Ausbeute von 65% d. Th. an Methylindolon.

2-Äthyl-indolon: Der Ringschluß erfolgt analog der Vorschrift beim 2-Methyl-indolon. Bei Verwendung von *α -[Carbomethoxy-anilino]-buttersäure-methylester* erhält man eine

⁷⁾ M. CONRAD und H. REINBACH, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1816 [1902].

Ausbeute von 38%, bei dem entsprechenden Äthylester von 56% d. Th. Gelbe Kristalle, Schmp. 184° (aus Aceton/Wasser).

$C_{10}H_9NO$ (159.2) Ber. C 75.45 H 5.70 N 8.80

Gef. C 75.40 H 5.72 N 9.06 Mol.-Gew. 311 (in Dioxan, nach BECKMANN)

2-Phenyl-indolon: Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 10 ccm absol. Methanol werden unter Rühren 2 g α -[2-Carbomethoxy-anilino]-phenyleessigsäure-methylester zugegeben. Dann wird 40 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in 200 ccm Wasser und Durchleiten von Luft fällt ein gelbbraunes, uneinheitliches Produkt aus, das in Benzol aufgenommen wird. Beim Zugeben von Cyclohexan wird IVc vom Schmp. 102° (Lit. 4): 102–103°) abgeschieden.

Indoxylcarbonsäure-(2)-äthylester: Einer Lösung von 0.4 g Natrium in 10 ccm absol. Äthanol werden 3.1 g [2-Carbäthoxy-anilino]-malonsäure-diäthylester zugefügt. Nach 2 stdg. Erhitzen unter Rühren und Rückfluß auf dem Wasserbad wird in 150 ccm Wasser eingegossen. Beim Einleiten von Kohlendioxyd in die wäßrige Lösung fällt eine bräunliche Substanz aus, die aus Methanol/Wasser leicht grünlich gefärbte Kristalle vom Schmp. 115–116° ergibt. Diese sind mit *Indoxylcarbonsäure-(2)-äthylester* anderer Darstellung identisch (Misch-Schmp.). Ausb. 1.5 g (73% d. Th.).

Indolon-aldehyd-(2): Zu einer Lösung von 3 g 2-Methyl-indolon in 33 ccm Toluol¹ werden bei 90° innerhalb von 4 Stdn. 2.3 g frisch sublimiertes Selendioxyd unter Rühren zugegeben; dann wird noch 2 Stdn. auf 95° erwärmt. Nach dem Abfiltrieren des Selens wird das Toluol mit Wasserdampf abgetrieben, der Rückstand mit Äther aufgenommen und filtriert. Nach dem Verjagen des Äthers wird aus Aceton/Wasser bzw. Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Leicht ockerfarbiges Kristallpulver, Schmp. 170–173°, Ausb. 1.4 g (42.5% d. Th.). Reduziert ammoniakalische Silberlösung unter Spiegelbildung.

$C_9H_5NO_2$ (159.1) Ber. C 67.92 H 3.17 N 8.80 Gef. C 68.09 H 4.50 N 8.84
