

6. Die Reduktion der Isatogene III. Reduktion des 2-Phenyl-isatogens

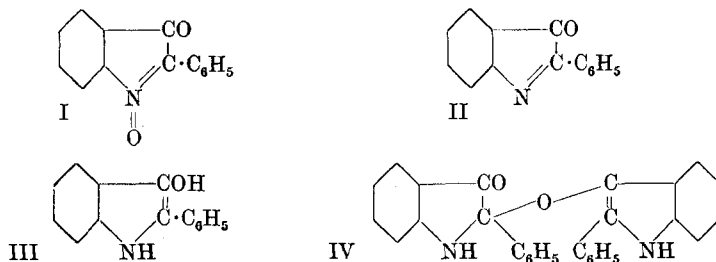
(34. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclus¹⁾)

von Paul Ruggli, Hans Zaeslin und Richard Grand.

(23. XII. 37.)

Bei früheren Versuchen über die Reduktion der Isatogene²⁾ wurde gezeigt, dass der Isatogensäure-ester bei sehr milder Reduktion mit Phenylhydrazin zunächst den Sauerstoff der nitroiden Gruppe $-\text{N}(\text{O})=\text{C}$ verliert, worauf das entstehende Carbomethoxyketo-indolenin (Carbomethoxy-indolon) durch etwas stärkere Behandlung mit demselben Reagens zu Indoxylsäure-ester hydriert wird. Bei der Reduktion des 2-Phenyl-6-nitro-isatogens liess sich — wohl infolge seiner Schwerlöslichkeit — die Reaktion nicht in der mildesten Form ausführen; man erhielt mit Phenylhydrazin 2-Phenyl-6-nitro-indoxyl und bei katalytischer Hydrierung 2-Phenyl-6-amino-indoxyl. Aus ersterem liess sich durch Oxydation dann auch das Indolonderivat erhalten.

Wir haben nunmehr auch das lang bekannte einfache 2-Phenylisatogen (I) reduziert. Schon *Angeli* und *Angelico*³⁾, welche die Substanz zuerst in Händen hatten, haben sie mit Zinkstaub und Eisessig behandelt und einen gelben Stoff vom Smp. 225° („*Angeli-Körper*“) erhalten, in dem sie nach dem Stickstoffgehalt das 2-Phenyl-indoxyl (III) vermuteten.



Später konnten *L. Kalb* und *J. Bayer*⁴⁾ zeigen, dass in dieser stabilen gelben Substanz kein Phenyl-indoxyl vorliegen kann. Sie erhielten nämlich durch Reduktion des roten 2-Phenyl-indolons (II)

¹⁾ Letzte Mitteilung *Helv.* **20**, 925 (1937).

²⁾ *P. Ruggli* und *A. Bolliger*, *Helv.* **4**, 639, 642 (1921); *P. Ruggli*, *O. Schmid* und *A. Zimmermann*, *Helv.* **17**, 1328 (1934). Vgl. auch *P. Pfeiffer*, *A.* **411**, 77, 78, 119, 125, 146 (1916).

³⁾ *Atti Accad. Lincei* [5] **13**, I. 255 (1904); **15**, II. 761 (1906).

⁴⁾ *B.* **45**, 2150 (1912).

das wahre, bis dahin unbekannte 2-Phenyl-indoxyl (III) als farblose Substanz vom Smp. 140—145°, die sich an der Luft sehr leicht — beim Lösen in Natronlauge fast momentan — zu einem gelben Körper vom Smp. 180—181° („*Kalb-Bayer-Körper*“) oxydiert, den die Autoren wohl mit Recht als ätherartiges Additionsprodukt von Phenyl-indoxyl an Phenyl-indolon entsprechend der Formel IV auf-fassten¹⁾. Gestützt wird diese Formel besonders

- 1) durch das Entstehen der Verbindung bei direkter Vereinigung von Phenyl-indolon- und Phenyl-indoxyl-lösungen,
- 2) durch die weitere Oxydation zu Phenyl-indolon,
- 3) durch die Dissoziation in heissem Xylol, wobei sich Phenyl-indolon als Komponente nachweisen liess,
- 4) durch das Additionsvermögen von Phenyl-indolon für andere Hydroxylverbindungen und einige weitere Substanzen.

Wir hydrierten 2-Phenyl-isatogen (I) mit Wasserstoff in Gegen-wart von Nickelkatalysator und erhielten eine glatte Aufnahme von vier Wasserstoffatomen, entsprechend der Reduktion zu 2-Phenyl-indoxyl (III), das an der blauen Fluoreszenz seiner Lösungen erkannt und wegen seiner Empfindlichkeit als Acetyl-derivat abgefangen und analysiert wurde. Aus einem nach *Kalb* und *Bayer* isolierten Phenyl-indoxyl konnte durch vorsichtige Acetylierung, allerdings neben viel Harz, dieselbe Substanz erhalten werden.

Lässt man die hydrierte Lösung (ohne Acetylierung) an der Luft stehen, so scheiden sich gelbe Krystalle vom Smp. 220—223° ab, die offenbar mit dem „*Angeli-Körper*“ (Smp. 225°) identisch sind und in der Tat mit einer nach *Angeli* und *Angelico* durch Reduktion von Phenyl-isatogen mit Zinkstaub und Eisessig erhaltenen Substanz durch die Mischprobe identifiziert wurden.

Die etwas schwankenden Schmelzpunkte hängen mit einer gewissen Veränderlichkeit in heisser Xylollösung zusammen, ja schon bei längerem Kochen in Aceton treten Veränderungen auf, die mit einer Orangefärbung beginnen und damit nahe Beziehung zu den Dissoziationerscheinungen des oben erwähnten „*Kalb-Bayer-Körpers*“ (IV) erkennen lassen, für den allerdings der Smp. 180—181° (ab ca. 178° Rotfärbung) angegeben war. Die nähere Untersuchung dieses letzteren Körpers zeigte denn auch, dass sich sein Schmelzpunkt durch wiederholtes Umkrystallisieren aus viel Benzol, das die Substanz mehr schon als heisses Xylol, bis auf 223—224° hinauf-bringen liess, worauf die Mischprobe Identität mit dem „*Angeli-*

¹⁾ Weitere Diskussion der Formel: *Kalb* und *Bayer*, B. **46**, 3880 (1913); die gleich-falls diskutierte Form eines 2,2'-Diphenyl-indigweiss erwies sich als sehr unwahrscheinlich, besonders auf Grund des Studiums der analogen Schwefelverbindungen.

Körper“ ergab. Entsprechend stimmt unsere mit dem *Angeli-Körper* ausgeführte Vollanalyse genau auf die Formel IV des *Kalb-Bayer-Körpers*.

Dass auch die katalytische Hydrierung des Phenyl-indolons (II) zum gleichen Resultat führt wie die des Phenyl-isatogens, ist hiernach selbstverständlich. Hingegen gelang es nicht, durch Hydrierung von Phenyl-isatogen mit nur zwei Wasserstoffatomen einheitliches Phenyl-indolon zu erhalten; neben Ausgangsmaterial wurde infolge „Streuung“ als Hauptprodukt wieder die Substanz IV gewonnen, die durch Zusammentritt der Reduktionsprodukte Phenyl-indolon und Phenyl-indoxyl gebildet war. Analog verliefen Reduktionsversuche mit wenig Phenylhydrazin in Pyridin.

Die Reduktion des 2-Phenyl-isatogens verläuft also ähnlich wie in andern Fällen, die Erscheinungen werden nur modifiziert durch die leichte Oxydierbarkeit des 2-Phenyl-indoxyls, im Gegensatz zur Beständigkeit des 2-Phenyl-6-nitro-indoxyls und des Indoxylsäureesters.

Wir sprechen der *Ciba-Stiftung* für die Unterstützung dieser Arbeit unsern verbindlichsten Dank aus.

Experimenteller Teil.

2-Phenyl-isatogen (I).

P. Ruggli, *E. Caspar* und *B. Hegedüs*¹⁾ haben kürzlich eine gute Darstellungsmethode (ohne Belichtung) für diese Substanz mitgeteilt. Das für die vorliegenden Versuche benötigte Phenyl-isatogen war indessen noch nach der älteren Synthese²⁾ durch Belichten von *o*-Nitro-stilben-dichlorid dargestellt, die, wie sich zeigte, auch recht gute Ausbeuten gibt, wenn man sehr lange Zeit — ein Jahr oder länger — exponiert.

110 g *o*-Nitro-stilben-dichlorid (höherschmelzende Form aus *cis*-*o*-Nitro-stilben³⁾) wurden in 550 cm³ Pyridin in 20 Reagensgläsern 15 Monate lang im Freien dem Sonnenlicht ausgesetzt, worauf sich 48,2 g fast reines Phenyl-isatogen in teilweise grossen Krystallen abfiltrieren liess. Die Mutterlauge gab bei teilweisem Verdunsten einen weiteren Anteil, der nach Auskochen mit Methylalkohol noch 1,5 g vom richtigen Smp. 186° gab. Die Ausbeute betrug also 60,6% der Theorie.

Katalytische Reduktion des 2-Phenyl-isatogens (I).

3 g Phenyl-isatogen wurden mit 200 cm³ Essigester übergossen, wobei sich etwa zwei Drittel lösten, und nach Zusatz von 8 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe* hydriert. Es wurden 602 cm³ oder 4 Atome

¹⁾ Helv. **20**, 257 (1937).

²⁾ *P. Pfeiffer*, A. **411**, 102 (1916).

³⁾ Helv. **20**, 256 (1937).

Wasserstoff aufgenommen. Nachdem der Katalysator unter Kohlendioxyd abfiltriert war, teilte man das schwach gelbe, blau fluoreszierende Filtrat in drei Teile.

1) Der erste Teil wurde mit 15 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und auf dem Wasserbad der Essigester abdestilliert. Bei völligem Eindunsten hinterblieben 0,6 g weisse Krystalle, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Ligroin bei 108° schmolzen und deren Analyse auf das (noch unbekannt) Acetyl-derivat des Phenyl-indoxyls stimmt.

5,184 mg Subst. gaben 14,540 mg CO₂ und 2,410 mg H₂O
 3,758; 3,783 mg Subst. gaben 0,194; 0,193 cm³ N₂ (17,5°, 737 mm; 18,5°, 742 mm)
 $C_{16}H_{13}O_2N$ Ber. C 76,46 H 5,22 N 5,58%
 Gef. „ 76,49 „ 5,20 „ 5,88; 5,83%

Zum Vergleich wurde ein nach *Kalb* und *Bayer* isoliertes 2-Phenyl-indoxyl durch Eintragen in stark gekühltes Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach Zerlegung mit Wasser wurde zunächst ein höher schmelzendes olivbraunes Produkt abgesaugt, das beim Umkrystallisieren aus Benzol etwas *Kalb-Bayer*-Körper neben Harz ergab; die trübe, wässrig-essigsaurer Lösung schied beim Stehen eine kleine Menge fast reines Acetyl-phenyl-indoxyl vom Smp. 105—106° ab, das mit obigem Produkt gemischt keine Depression zeigte. Der Versuch gelingt auch mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin, doch ist die Ausbeute klein gegenüber der oben beschriebenen Acetylierung der Reduktionslösung.

2) Das zweite Drittel der Reduktionslösung wurde mit einer Spur Ammoniak versetzt und Luft durchgesaugt, wobei 0,5 g gelbes Krystallpulver vom Rohsmp. 205° ausfielen.

3) Das letzte Drittel wurde durch Destillation im Vakuum von Essigester befreit, wobei 0,75 g gelbe Krystalle ausfielen, die mit den aus 2) erhaltenen identisch waren. Der Schmelzpunkt stieg beim Umkrystallisieren aus Xylol auf 220—223° und ergab Identität mit dem *Angeli*-Körper.

Auch bei weiterem Umlösen, z. B. aus Benzol-Toluol, zeigt die Substanz immer ein starkes Sinken der Ausbeute. Nach Absaugen der Krystalle ist die Mutterlauge stets tief orange und gibt bei völligem Eindampfen rotbraune bis orangerote Produkte mit Smp. zwischen 162 und 170°. Dieses Verhalten vereitelte auch die Molekulargewichtsbestimmung in siedendem Aceton; die rot gewordene Lösung gibt nach Krystallisation des Hauptproduktes (*Angeli*-Körper vom Smp. 223°), orangerote klebrige Krystalle, die nach Waschen mit Petroläther und Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther sich in gelbe Krystalle vom Smp. 168° umwandelten; sie waren nach der Mischprobe identisch mit dem Phenyl-indolon-hydrat von *Kalb* und *Bayer*.

Katalytische Reduktion des 2-Phenyl-indolons.

Um das empfindliche Reduktionsprodukt sofort zu acetylieren, wurde die Hydrierung von 5 g Phenyl-indolon mit *Raney*-Nickel in 100 cm³ Essigsäure-anhydrid ausgeführt. Beim Schütteln mit Wasserstoff schied sich vorübergehend ein dicker gelber Nieder-

schlag — offenbar *Angeli*-Körper — aus, der bald wieder in Lösung ging. Nach Aufnahme von 95% der berechneten Wasserstoffmenge kam die Hydrierung zum Stillstand.

Vom Filtrat wurde die eine Hälfte durch Eingiessen in Wasser, die andere durch Abdestillieren im Vakuum aufgearbeitet. Das rohe Reaktionsprodukt zeigte einen Smp. von etwa 100°, der sich durch Umlösen aus Ligroin auf 107—108° steigern liess. Die Mischprobe ergab Identität mit dem beschriebenen Acetylderivat des 2-Phenyl-indoxyls.

Reduktion von 2-Phenyl-isatogen mit Zink und Eisessig.

Die Angaben von *Angeli* und *Angelico* sind sehr kurz. Wir haben 1,7 g Phenyl-isatogen in 45 cm³ Alkohol und 23 cm³ Eisessig unter Eiskühlung und Rühren durch allmähliche Zugabe von 5 g Zinkstaub reduziert. Die fast farblose Lösung wurde vom Zinkschlamm abgetrennt und in Wasser gegossen. Der zuerst farblose Niederschlag (Phenyl-indoxyl?) färbte sich an der Luft rasch gelb und zeigte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol den Smp. 220—221°. Er wurde durch die Mischprobe mit dem Produkt der katalytischen Hydrierung und Wiederoxydation (IV) identisch befunden.

5,069 mg Subst. gaben	14,965 mg CO ₂	und 2,21 mg H ₂ O
3,061 mg Subst. gaben	0,181 cm ³ N ₂	(25°, 760 mm)
C ₂₈ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber. C 80,73	H 4,84 N 6,73%
	Gef. „ 80,52	„ 4,88 „ 6,77%

Identifizierung von *Angeli*-Körper und *Kalb-Bayer*-Körper. Die Reduktion des 2-Phenyl-indolons (II) wurde teils nach *Kalb* und *Bayer* mit Zinn(II)chlorid unter Isolierung des Phenyl-indoxyls, teils mit Zinkstaub in Alkohol-Eisessig sowie auch katalytisch vorgenommen. Der gelbe Körper schmolz nach Waschen mit Alkohol und Äther roh bei 184° unscharf. Nach einmaligem Umlösen von 1 g aus 50 cm³ heissem Xylol stieg der Smp. auf 192—193° (vorher Sintern), nach nochmaligem Umlösen aus demselben Lösungsmittel fiel er wieder auf etwa 186°, um schliesslich beim Umkrystallisieren aus der 200-fachen Menge Benzol auf 215° und weiter auf 224—225° zu steigen. Die Mischprobe wie auch das mikroskopische Bild der Krystalle ergaben Identität mit dem *Angeli*-Körper.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.