

17. Über Iso-isatogene

(38. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen¹⁾)

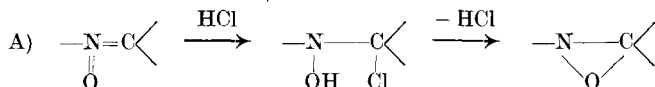
von Paul Ruggli, E. Caspar und B. Hegedüs.

(27. XII. 38.)

Vor längerer Zeit beobachtete der eine von uns²⁾, dass sich das tiefrote 2-Phenyl-6-nitro-isatogen (I) bei längerem Erwärmen mit alkoholischer Salzsäure in ein hellgelbes Isomeres umlagert. Diesem wurde die Dreiringformel (II) zugeschrieben, die ursprünglich von A. v. Baeyer (am Beispiel der Isatogensäure-ester) für die normalen Isatogene vorgeschlagen, aber von P. Pfeiffer³⁾ mit Recht durch die chinoide Nitronformel ersetzt worden war.



Für die Umlagerung in die Isoform kommt ein Reaktionsverlauf nach Schema A in Betracht,



das bereits früher vorgeschlagen wurde und inzwischen durch andere genauer untersuchte Additionsreaktionen⁴⁾ besser gestützt ist. Eine Addition von Chlorwasserstoff ist übrigens bei offenen Nitronen bereits bekannt⁵⁾; die Wiederabspaltung in unserem Falle entspricht der bekannten Überführung eines Äthylenchlorhydrins in ein Äthylenoxyd und wird weiter unten noch diskutiert.

Inzwischen sind auch von L. Alessandri⁶⁾ hellerfarbige Isomere gefunden worden, und zwar bei der Darstellung der Isatogensäure-ester nach seiner Methode mit Hilfe von Nitrosoverbindungen. So erhielt er neben den bekannten Isatogensäure-äthylester ein farbloses Isomeres vom Smp. 121°, je nach den Bedingungen als Haupt- oder Nebenprodukt. Es gibt eine gelbe Lösung oder Schmelze und geht oberhalb 125° irreversibel in ein weiteres gelbes Isomeres vom Smp. 150—151° über. Ähnlich entsteht aus dem Isatogen-methylester ein farbloses und beim Erhitzen ein gelbes Isomeres, wobei die letzteren beiden Körper wieder in je zwei Krystallformen auftreten können. Eine Formel wurde vom Verfasser nicht aufgestellt.

Da das früher untersuchte, schwerlösliche 2-Phenyl-6-nitro-isatogen und sein Isomeres wegen der manchmal unscharfen Zersetzungspunkte ihrer Derivate wenig geeignet waren, haben wir das

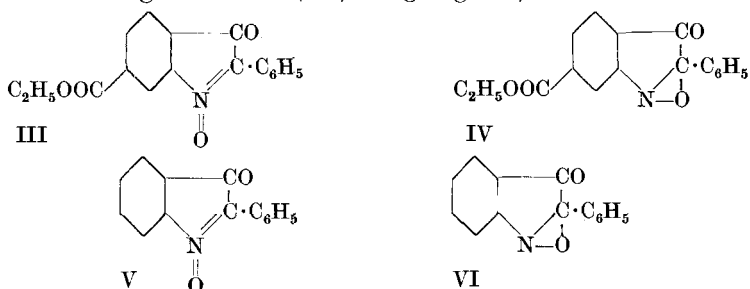
¹⁾ Letzte Mitteilung Helv. **22**, 134 (1939). ²⁾ P. Ruggli, B. **52**, 1 (1919).

³⁾ A. **411**, 72ff. (1916). ⁴⁾ P. Ruggli und W. Leonhardt, Helv. **6**, 594 (1923).

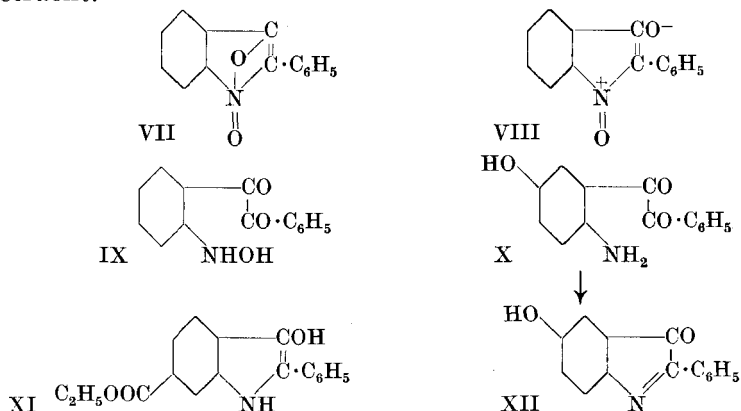
⁵⁾ Vgl. E. Beckmann, A. **365**, 205 (1909); K. Miescher, Diss. E.T.H. Zürich 1918, S. 33.

⁶⁾ G. **58**, 738 (1928).

Studium der Eigenschaften an nitro-freien Isatogenen fortgesetzt. Zunächst wurde die früher¹⁾ kurz beschriebene Umwandlung des orangeroten 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogens (III) in seine schwach gelbliche Isoform (IV) in einer Versuchsreihe genauer geprüft; als bestes Mittel erweist sich hier alkoholische Schwefelsäure. Auch das einfachste unter den bekannten Isatogenen, das granatrote 2-Phenyl-isatogen (V), das seit kurzer Zeit leichter zugänglich geworden ist²⁾, wurde durch 21-stündiges Erwärmen mit demselben Reagens in seine hellerfarbige Isoform (VI) umgelagert³⁾.



Nachdem eine Molekulargewichtsbestimmung von (IV) und (VI) die einfache Molekulargröße bewiesen hatte, wurden Versuche zur weiteren Stützung der Dreiringformel ausgeführt. Eine Ringformel des Typus (VII) ist aus sterischen Gründen unwahrscheinlich; auch ihre „salzartige“ Schreibweise im Sinne eines inneren Indoxylats (VIII) kommt für eine in Wasser unlösliche Verbindung kaum in Betracht.

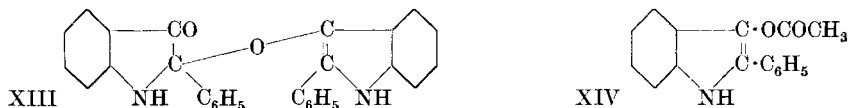


¹⁾ B. 52, 7 (1919); wiederholt Helv. 6, 604 (1923).

²⁾ P. Ruggli, E. Caspar und B. Hegedüs, Helv. 20, 257 (1937).

³⁾ Das Einwirkungsprodukt von methylalkoholischer Salzsäure auf Isatogensäuremethylester, das zunächst auch als Iso-isatogen angesprochen wurde, hat sich bald darauf als Additionsprodukt von Methylalkohol erwiesen. G. Heller, B. 55, 475 (1922); Ruggli, Bolliger und Leonhardt, Helv. 6, 598 (1923). In der letzteren Mitteilung ist S. 597 auch ein Additionsprodukt von Äthylalkohol an 2-Phenyl-6-nitro-isatogen beschrieben worden.

H. Staudinger und K. Miescher¹⁾ haben an offenen Nitronen festgestellt, dass sie durch Säuren zu Aldehyden bzw. Ketonen und Hydroxylaminen aufgespalten werden, wobei sich letztere je nach den Umständen in p-Aminophenolderivate umlagern können. Eine analoge Aufspaltung könnte in unserm Falle zum o-Hydroxylaminobenzil (IX) und nach Umlagerung zum entsprechenden p-Aminophenol (X) unter Wasserabspaltung zum phenolischen 2-Phenyl-5-oxy-indolon (XII) führen, das ebenfalls mit dem Ausgangsmaterial isomer wäre. Eine phenolische Gruppe liess sich aber bei keiner der Isoformen nachweisen, weder durch Alkalilöslichkeit noch mit Diazomethan. Insbesondere wird eine Phenolform aber durch die Reduktion ausgeschlossen. Diese führt beim 2-Phenyl-6-carbäthoxyiso-isatogen (IV) zum entsprechenden Indoxyl (XI). Bei der Isoform (VI) des 2-Phenyl-isatogens ergibt die Reduktion dieselben Produkte, wie sie durch Reduktion der tieffarbigen Form (V)²⁾ erhalten wurden; sowohl die katalytische wie die chemische Reduktion ergeben zunächst das von *Kalb* und *Bayer*³⁾ zuerst beschriebene, schwerlösliche gelbe Additionsprodukt (XIII) von Phenyl-indoxyl an Phenyl-indolon, während die katalytische Hydrierung in Essigsäure-anhydrid das Acetylderivat⁴⁾ des 2-Phenyl-indoxyls (XIV) ergab.



Sollte also eine intermediäre Aufspaltung zu einem o-Hydroxylamino-benzil (IX) eintreten, so könnte in Gegenwart von Mineralsäure infolge der günstigen o-Stellung eine rasche Anhydrierung zum Dreiring (VI) stattfinden, die vergleichbar ist mit dem bekannten Ringschluss des o-Hydroxylamino-benzaldehyds zu Anthranil⁵⁾. Indessen haben wir, wie aus der folgenden Arbeit hervorgeht, aus o-Hydroxylamino-benzil — allerdings in Abwesenheit von Säure — die chinoide Form des Phenyl-isatogens erhalten.

Wir bevorzugen also weiter die eingangs erwähnte Formulierung A. Dass man übrigens auch in andern Fällen wieder mehr die Dreiringformeln berücksichtigt, zeigt eine kürzlich erschienene Arbeit von *T. W. J. Taylor*, *J. S. Owen* und *D. Whittaker*⁶⁾, die für die Nitrene eine Äthylen-imin-Formel bevorzugen.

¹⁾ *Helv.* **2**, 561 (1919); Diss. *K. Miescher*, E.T.H. Zürich 1918, S. 30.

²⁾ *Ruggli, Zaeslin und Grand, Helv.* **21**, 33 (1938).

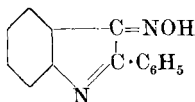
³⁾ *Kalb und Bayer, B.* **45**, 2150 (1912); *Ruggli, Zaeslin und Grand, Helv.* **21**, 33 (1938).

⁴⁾ *Helv.* **21**, 36 (1938).

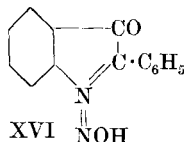
⁵⁾ *P. Friedländer und R. Henriques, B.* **15**, 2105 (1882) und folgende Arbeiten; *E. Bamberger und E. Demuth, B.* **36**, 831 (1903); Zusammenfassung in *Meyer-Jacobson, Lehrbuch der org. Chemie II*, 3a, S. 514, 515. Für das Anthranil ist später eine Nitronformel befürwortet worden, *K. Miescher, Diss. E.T.H. Zürich*, S. 19 (1918).

⁶⁾ *Soc.* **1938**, 206; *C.* **1938**, I, 3913.

Oximierung. Zunächst wurde die Oximierung des roten 2-Phenyl-isatogens (V) nach *P. Pfeijffer*¹⁾ mit Hydroxylaminchlorhydrat²⁾ wiederholt, um die Ausbeute festzustellen; das C-Oxim wurde mit 15%, das N-Oxim mit 37% Reinausbeute gefasst. Die ganz analog ausgeführte Oximierung des Iso-isatogens (VI) gab eine sehr geringe Menge Oxim des 2-Phenyl-indolons³⁾ (XV), dessen Bildung offenbar einem reduzierenden Einfluss des Hydroxylaminsalzes zuzuschreiben ist. Das einzige Hauptprodukt der Reaktion war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem N-Oxim (XVI) der chinoiden Form vom Smp. 167°, wurde aber in hellerer Form, hell gelbstichig erhalten⁴⁾. Demnach ist offenbar der NOC-Dreiring reaktionsfähiger als die Carbonylgruppe und lässt diese nicht zur Reaktion kommen.



XV



XVI

Eine Reaktion mit Phenyl-isocyanat⁵⁾ tritt mit (V) oder (VI) nicht ein, ein Zeichen, dass diese Ringe gewisse Abweichungen gegenüber den offenen Nitronen zeigen. Aus angesäuertem acetonischer Natriumjodidlösung setzen beide Formen (V und VI) etwas Jod in Freiheit (Eingießen in Stärkelösung), V mehr als VI; diese Reaktion ist also nicht charakteristisch.

Experimenteller Teil.

2-Phenyl-6-carbäthoxy-iso-isatogen (IV).

Um größere Mengen dieses früher nur kurz beschriebenen⁶⁾ Iso-isatogens zu erhalten, wurde eine Serie von Umlagerungsversuchen mit der entsprechenden chinoiden Form (III) unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt. Da beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure im Rohr wegen der Bildung von Äthylchlorid Explosionen eintreten können, wurden auch alkoholische Schwefelsäure sowie andere Mittel in Betracht gezogen. Proben von je 0,2 g Isatogen (III) wurden mit Alkohol und den entsprechenden Zusätzen 10—30 Stunden im zugeschmolzenen Rohr, völlig eingetaucht in ein kochendes Wasserbad, erhitzt. Nach langsamem Erkalten wurde der Inhalt ausgegossen, mit Alkohol nachgespült und verdunsten gelassen. Einige Versuche mit höhersiedenden Alkoholen (n-Butylalkohol, Amylalkohol), welche ein Arbeiten im offenen Gefäß erlauben würden, bewährten sich nicht, da Harzbildung eintrat.

Daraus ergibt sich die Verwendung von Schwefelsäure als günstig. Entsprechend dem besten Ergebnis (Versuch 8) erhitzt man in einer Druckflasche 3,6 g 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen (III)

¹⁾ A. 411, 105 (1916).

²⁾ Freies Hydroxylamin wird wegen der Alkaliempfindlichkeit der Isatogene nicht benutzt.

³⁾ Von *E. Fischer* und *Th. Schmitt* vor länger Zeit durch Einwirkung von salpetriger Säure auf 2-Phenyl-indol erhalten; B. 21, 1073 (1888).

⁴⁾ Eine Mischprobe mit dem C-Oxim (Smp. 236°) der chinoiden Form gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

⁵⁾ *H. Staudinger* und *K. Miescher*, Helv. 2, 562 (1919); Diss. *K. Miescher*, S. 34.

⁶⁾ B. 52, 7 (1919).

mit 150 cm³ Alkohol und 5,4 cm³ konz. Schwefelsäure 17—19 Stunden in siedendem Wasserbad unter völligem Eintauchen des Rohres. Die schwach rosafarbene Lösung ergibt beim Erkalten 3,2 g schöne gelbstichige Nadelbüschel des Iso-isatogens vom Smp. 100,5°. Die Reaktion verläuft fast ohne Harzbildung. In einzelnen Versuchen wurden auch 10 g Isatogen auf einmal umgesetzt.

Tabelle.

No.	Alkohol	Zusätze	Zeit in Std.	Iso-isatogen-Ausbeute
1	8 cm ³	0,143 cm ³ konz. Salzsäure	29	0,18 g
2	10 cm ³	0,244 g HCl-Gas	18	0,15 g
3	10 cm ³	0,555 g HCl-Gas	18	0,10 g
4	10 cm ³	0,1 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	18	0,16 g
5	8 cm ³	0,1 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	30	0,16 g
6	8 cm ³	0,2 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	28	0,06 g
7	8 cm ³	0,3 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	13	0,17 g
8	8 cm ³	0,3 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	19	0,20 g
9	6,5 cm ³	0,5 cm ³ konz. H ₂ SO ₄	33	0,09 g
10	10 cm ³	0,2 g Toluolsulfochlorid	40	0,10 g
11	8 cm ³	1 g Toluolsulfochlorid	13	0,17 g
12	10 cm ³	0,2 g Anilinchlorhydrat	10	Verharzung

In konz. Schwefelsäure sind beide Formen löslich und werden auch nach 1-stündigem Stehen durch Ausspritzen mit Wasser unverändert zurückerhalten. Heisse Säure bewirkt eine langsame Zerstörung. In 10-proz. Natronlauge tritt auch beim Kochen keine Lösung ein; konz. Natronlauge gibt kalt keine Einwirkung, beim Kochen Zerstörung. Der Versuch wurde auch mit 2-Phenyl-6-nitro-iso-isatogen wiederholt; auch hier erfolgte keine Lösung. Nach 5 Minuten langem Kochen begann eine Zersetzung unter Braunfärbung.

Reduktion. Durch langsames Eintragen von Zinkstaub in die warme Eisessiglösung des Iso-isatogens, Absaugen und Eingiessen in Wasser wurden braune Flocken erhalten, die nach Umlösen aus Eisessig bei 182—188° schmolzen und in Lösung charakteristische Fluorescenz zeigten. Mit dem aus der chinoiden Form gewonnenen 2-Phenyl-6-carbäthoxy-indoxyl gaben sie keine Depression.

Diazomethan. Beim Übergiessen von 0,5 g mit einer Lösung von 0,5 g Diazomethan in 20 cm³ Äther trat unter minimaler Gasentwicklung teilweise Lösung ein. Der Rest wurde nach Dekantieren in weiteren 5 cm³ Diazomethanlösung gelöst. Beim Verdunsten bildeten sich neben Harz Krystalle, die nach Umlösen aus Alkohol den Smp. 99—99,5° zeigten wie das Iso-isatogen (Smp. 100,5°). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurden auch Krystalle vom Smp. 88—89° erhalten, die aber keine Schmelzpunktniedrigung mit Iso-isatogen zeigten und bei der Analyse auf dieses stimmende Zahlen ergaben.

2-Phenyl-iso-isatogen (VI).

1,5 g 2-Phenyl-isatogen werden in einer Mischung von 150 cm³ Alkohol und 4 cm³ reiner konz. Schwefelsäure suspendiert und in einer Druckflasche 16 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten lässt man die klare Lösung auf die Hälfte eindunsten, wobei ein Gemisch von Isatogen und Iso-isatogen krystallisiert, das

in 20 cm³ siedendem Alkohol gelöst wird. Beim Erkalten dieser Lösung scheiden sich zuerst 0,35 g rotes Isatogen aus, während das Filtrat beim Eindunsten 0,8 g orange gelbes Iso-isatogen vom Smp. 93° hinterlässt. Nach Umkrystallisieren aus 7 cm³ Eisessig liegt der Smp. bei 94°. Lässt man den Eisessig weitgehend eindunsten, erhält man mehr rötlichbraune, bisweilen auch hellgelbe Krystalle von gleichem Schmelzpunkt¹).

4,650 mg Subst. gaben 12,785 mg CO₂ und 1,680 mg H₂O

3,442 mg Subst. gaben 0,194 cm³ N₂ (26°, 751 mm)

0,0326 g Subst. gaben in 0,2644 g Campher 21° Schmelzpunktserniedrigung

C₁₄H₉O₂N Ber. C 75,34 H 4,04 N 6,28% Mol.-Gew. 223

Gef. „ 74,98 „ 4,04 „ 6,36% „ „ 235

Neuere Versuche zeigten, dass man durch längeres Erhitzen der alkoholisch-schwefelsauren Lösung (21—22 Stunden²) eine totale Umwandlung in die Isoform erreicht, wobei das Produkt allerdings zunächst etwas dunkler (braungelb) gefärbt ist. Es zeigt denselben Smp. 93°, kann gut aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert werden und bildet dann hellorange Nadeln.

In ätherischem Diazomethan löst sich das Iso-isatogen ohne Gasentwicklung. Beim Verdunsten wird es neben wenig Harz unverändert zurückgewonnen (Smp., Mischprobe).

Reduktion des 2-Phenyl-iso-isatogens.

a) Mit Zinkstaub. Eine Lösung von 0,2 g Iso-isatogen (VI) in 10 cm³ kaltem Eisessig wurde allmählich mit 2 g Zinkstaub versetzt, wobei trotz Kühlung mit Wasser die Temperatur auf 40—50° stieg. Es schied sich ein voluminöser gelber Niederschlag (XIII) aus, der weiterhin in Lösung ging. Nachdem die farblose Lösung auf dem Wasserbad kurz erwärmt war, wurde sie filtriert und in Wasser gegossen. Der gelbe Niederschlag erwies sich nach Umkrystallisieren aus Benzol durch die Mischprobe als die bekannte Additionsverbindung (XIII) von Phenyl-indoxyl an Phenyl-indolon³), die auch bei der Reduktion des chinoiden Isatogens erhalten wird⁴).

b) Katalytische Reduktion. Zwecks Acetylierung des Reduktionsproduktes wurde sie in 50 cm³ Essigsäure-anhydrid ausgeführt. Nach Lösen von 1 g Iso-isatogen wurde bei Zimmer-temperatur mit *Raney*-Nickel hydriert. Erst nach 16 Stunden kam die Reaktion nach Aufnahme von 4 Wasserstoffatomen (200 cm³) zum Stillstand. Das Filtrat gab beim Fällen mit Wasser ein dunkles Harz, das nach 3 Tagen erstarrte. Es erwies sich als nötig, das abge-

¹) Die Isoform des 2-Phenyl-6-nitro-isatogens wurde s. Z. in einer gelblichen und orange gelben Form gewonnen; beide krystallisierten nebeneinander und waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch. B. 52, 5 (1919).

²) Bei noch längerem Erhitzen wird das Produkt sehr dunkel und lässt sich nicht mehr genügend reinigen.

³) *Kalb* und *Bayer*, B. 45, 2150 (1912).

⁴) *Ruggli*, *Zaestlin* und *Grand*, Helv. 21, 33, 36 (1938).

saugte Produkt 2 Tage im Vakuum über Phosphorpentoxyd zu trocknen (0,4 g); erst dann darf es gepulvert und aus 10 cm³ Benzin umkrystallisiert werden. Farblose Krystalle vom Smp. 108°, durch die Mischprobe mit 2-Phenyl-acetyl-indoxyl¹⁾ identifiziert.

Oximierung des 2-Phenyl-iso-isatogens.

2,5 g Phenyl-iso-isatogen (VI) werden mit 5 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 150 cm³ Alkohol 16 Stunden auf dem Wasserbad gekocht, dann mit Wasser gefällt, filtriert und getrocknet; Rohausbeute 1,7 g. Nach Lösen in 20 cm³ heissem Eisessig wird filtriert und verschlossen einen Tag lang stehen gelassen, wobei 0,05 g dunkelbraune Krystalle vom Zersp. 260° ausfallen. Die Substanz gibt mit dem C-Oxim des Phenyl-isatogens²⁾ (Smp. 236°) eine starke Schmelzpunktserniedrigung; sie erweist sich vielmehr durch die Mischprobe als Oxim des 2-Phenyl-indolons (2-Phenyl-keto-indolenins) (XV).

2,200 mg Subst. gaben 0,249 cm³ N₂ (26°, 744 mm)

C₁₄H₁₀ON₂ Ber. N 12,61 Gef. N 12,53%

Die Mutterlauge gab bei völligem Eindunsten 0,7 g einer gelblichen Krystallmasse, die nach einmaligem Umkrystallisieren bei 172—173° schmolz und mit dem gleichfalls bei 172° schmelzenden N-Oxim des chinoiden Phenyl-isatogens (V) durch die Mischprobe identifiziert wurde. Abweichend war nur die hellere Farbe unseres Präparates.

3,415 mg Subst. gaben 0,370 cm³ N₂ (27°, 738 mm)

C₁₄H₁₀O₂N₂ Ber. N 11,77 Gef. N 11,97%

Die Bildung des C-Oxims, das wegen seiner Schwerlöslichkeit leicht hätte erkannt werden müssen, wurde nie beobachtet.

Die Oxime des chinoiden 2-Phenyl-isatogens.

Unser Versuch, der völlig mit den Angaben von *P. Pfeiffer* übereinstimmte, sollte nur die Mengenverhältnisse der beiden Oxime (C- und N-Oxim) feststellen. 3 g Phenyl-isatogen (V) wurden mit 6 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 180 cm³ Alkohol 16 Stunden auf dem Wasserbad gekocht; dann goss man in Wasser und trocknete das hellgelbe Pulver auf dem Wasserbad, Ausbeute 3,1 g. Etwas abweichend von der früheren Aufarbeitung wurde das gesamte Produkt in 35 cm³ kochendem Eisessig gelöst, filtriert und zur Vermeidung jeder Verdunstung verschlossen einen Tag stehen gelassen. Das erhaltene Krystallinat war nahezu reines C-Oxim (0,5 g); der Rohschmelzpunkt 236° stieg durch einmaliges Umlösen aus Eisessig auf 240°. Dunkelorange verfilzte Nadeln.

Die Mutterlauge lässt man ohne Erwärmung völlig verdunsten; die erhaltenen dunkelgelben Krystalle (1,2 g) sind fast reines N-Oxim und schmelzen nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Eisessig bei 172° (Lit. 167°). Die Gesamtausbeute beträgt also 96% der Theorie; davon werden 15% als reines C-Oxim und 37% als reines N-Oxim erhalten.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ *Ruggli, Zaeslin und Grand*, Helv. **21**, 33, 36 (1938).

²⁾ *P. Pfeiffer*, A. **411**, 72 (1916).