

52. Über einige Additionsprodukte der Isatogene

(41. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclus¹⁾)

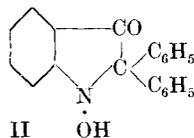
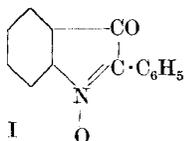
von Paul Ruggli, B. Hegedüs und E. Caspar.

(13. II. 39.)

a) Umsatz mit einer *Grignard*-Verbindung.

2-Phenyl-isatogen (I) reagiert leicht mit Phenyl-magnesium-bromid, wenn man das Reagens in grossem Überschuss (4—5 Mol) anwendet und zwar in Dioxan-Ätherlösung. Es entsteht eine kobaltblaue Komplexverbindung, welche bei der Aufarbeitung neben viel Harz in 10- bis 15-proz. Ausbeute eine schön krystallisierte gelbe Substanz vom Smp. 240° ergibt, die nach ihrer Formel $C_{20}H_{15}O_2N$ durch Addition von C_6H_5-H an Phenyl-isatogen entstanden ist. Das Phenyl-isatogen enthält zwei reaktionsfähige Gruppen, die Nitrongruppe und die Carbonylgruppe. Trotzdem ist — nach dem Endprodukt zu urteilen — nur eine Molekel Phenyl-magnesium-bromid in Reaktion getreten.

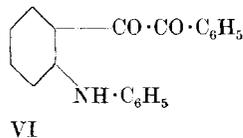
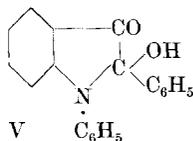
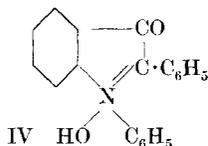
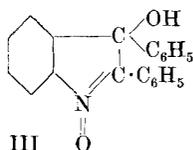
Es ist naheliegend, zur Beurteilung der Struktur die Analogie mit dem Verhalten *offener* Nitrone heranzuziehen. Die Einwirkung von Phenyl-magnesium-bromid auf Nitrone ist von *Angeli* sowie von *Alessandri* untersucht worden²⁾. Danach reagieren Aldo-nitroner unter Bildung von sekundären Hydroxylaminen, während Keto-nitroner nicht reagieren. In unserem Falle liegt zwar ein Keto-nitron (Nitron eines Benzils) vor, das aber zufolge seiner besonderen Struktur doch zu reagieren vermag. Wir formulieren das erhaltene Produkt als Additionsprodukt an die Nitrongruppe (Formel II); in diesem 1-Oxy-2-diphenyl-3-keto-indolin liegt also, wie in den früheren Fällen, ein sekundäres Hydroxylamin vor. Auffallend ist nur, dass die Substanz in Alkalien nicht löslich ist und nicht acetyliert werden konnte, während N-Oxy-isatin leicht acetylierbar³⁾ und in Alkalien unter Aufspaltung zu Anthroxansäure löslich ist. Wir haben daher noch weitere Formeln (III—VI) in Betracht gezogen.



¹⁾ Letzte Mitteilung voranstehend.

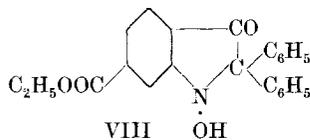
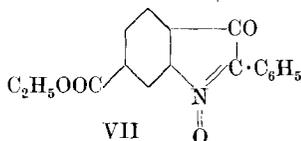
²⁾ *Angeli*, *Alessandri* und *Aiazzi-Mancini*, *Atti R. Accad. Lincei* [5] **20**, I, 553 (1911); **25**, II, 129 (1914); vgl. auch C. **1915**, I, 671. *L. Alessandri*, *G.* **51**, I, 75 (1921).

³⁾ *Arndt*, *Eistert* und *Partale*, *B.* **60**, 1366 (1927).



Formel III, die ein Additionsprodukt an die Carbonylgruppe darstellt, ist ein Benzhydrol-Derivat, das sehr leicht acetylierbar sein sollte. Formel IV wäre eine quartäre Base, die sich nach allen Erfahrungen bei solchen Heterocyclen in die Pseudobase, d. h. in das Carbinol V umlagern sollte. Letzteres wäre wieder ein „Ketonammoniak“, das tautomer mit dem offenen o-Anilino-benzil VI sein sollte. Doch war weder eine Reaktion mit o-Phenylen-diamin noch mit Hydroxylamin zu erzielen.

Auch das nahezu farblose Reaktionsprodukt von 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen (VII) mit Phenyl-magnesium-bromid formulieren wir als Additionsprodukt an die Nitrongruppe (VIII).



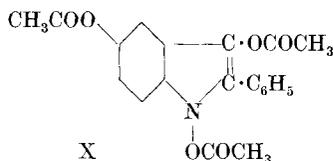
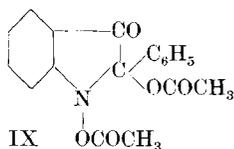
b) Umsatz mit Essigsäure-anhydrid.

Ruggli, Bolliger und *Leonhardt* haben beim 2-Phenyl-6-nitro-isatogen Acetylchlorid, Essigsäure-anhydrid, Alkohol usw. an die nitroide Gruppe addieren können¹⁾. Beim 2-Phenyl-isatogen stellten wir folgendes fest: erwärmt man die Substanz mit einem grossen Überschuss an Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad, so entsteht in unvollständiger Reaktion ein gelbes Additionsprodukt im Verhältnis 1 Mol:1 Mol. Es stellt sich dabei ein Gleichgewicht ein, das bei tiefer Temperatur zu gunsten des Additionsproduktes liegt, während die Einstellung des Gleichgewichtes durch Wärme beschleunigt wird. Das Produkt kann aus Alkohol umkrystallisiert werden, zerfällt aber bei langem Kochen in die Komponenten (bzw. in Eisessig und Essigester). Auch bei trockenem Erhitzen findet Dissoziation statt; bei 160° färbt sich die Substanz rot und ist bei 184°, dem Schmelzpunkt des Phenyl-isatogens, zu einer roten Flüssig-

¹⁾ Helv. **6**, 594 (1923).

keit geschmolzen, während Essigsäure-anhydrid entweicht. In Anlehnung an die früheren Versuche erteilen wir dem Additionsprodukt die Formel IX. Eine gleichfalls denkbare Addition an die Keto-gruppe unter Bildung eines Keton-diacetats erscheint sehr unwahrscheinlich; eine Addition an die Enden des ungesättigten Systems führt zu ganz unbrauchbaren Formeln.

Wir haben auch Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von konz. Schwefelsäure auf Phenyl-isatogen einwirken lassen und erhielten eine Analogie zu *Thiele's* Oxyhydrochinon-Reaktion, wie sie von *Ruggli* und *Leonhardt*¹⁾ beim 2-Phenyl-6-nitro-isatogen durchgeführt und durch vollständigen Abbau bewiesen wurde. Im vorliegenden Fall entsteht mit 60% Ausbeute ein schwach gelbbraunes „Oxy-hydrochinon-triacetat“ X, bei dem sich aber der Abbau wegen der grossen Empfindlichkeit der weiteren Zwischenprodukte nicht in gleicher Weise wie früher durchführen liess.



Experimenteller Teil.

1-Oxy-2-diphenyl-3-keto-indolin (II).

Eine aus 5 g Magnesium, 33 g Brombenzol und 150 cm³ absolutem Äther dargestellte *Grignard*-Lösung wird auf 0° gekühlt, worauf man unter andauernder Eiskühlung und starkem Rühren eine Lösung von 5,2 g 2-Phenyl-isatogen in 135 cm³ Dioxan²⁾ innert einer Stunde zutropft. Sofort beginnt die Abscheidung einer dunkelblau gefärbten Substanz. Nach beendeter Reaktion wird die Masse noch eine Stunde gerührt und unter Calciumchlorid-Verschluss über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei die Farbe in rotviolett übergeht.

Nun wird die Substanz mit Eiswasser und konz. Salzsäure zerlegt und mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels hinterbleibt eine dunkelbraune Schmiere, aus der sich mit Äther ein hellgelbes Pulver ausfällen lässt. Es wiegt 0,8 g und besteht nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Eisessig aus schönen gelben Nadeln vom Smp. 240°. Der Rest (3,2 g) ist nicht mehr zur Krystallisation zu bringen, auch nicht durch Acetylieren oder Oximieren.

¹⁾ Helv. 7, 689 (1924).

²⁾ Verwendet wurde „Dioxan rein“ von *Kahlbaum*.

4,494 mg Subst. gaben 13,135 mg CO₂ und 2,120 mg H₂O
 4,683 mg Subst. gaben 0,200 cm³ N₂ (22°, 737 mm)
 C₂₀H₁₅O₂N Ber. C 79,71 H 4,98 N 4,65%
 Gef. „ 79,73 „ 5,28 „ 4,79%

Ein Versuch, die *Grignard*-Lösung durch Lithium-phenyl zu ersetzen, bewährte sich nicht.

1-Oxy-2-diphenyl-3-keto-6-carbäthoxy-indolin (VIII).

Eine aus 0,75 g Magnesium, 4,70 g Brombenzol und 15 cm³ Äther bereitete *Grignard*-Lösung wurde in der oben beschriebenen Weise mit einer Lösung von 1 g 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen (VII) in 20 cm³ Dioxan umgesetzt, wobei man die Temperatur schliesslich auf 30° steigen liess. Die Farbe ging von kobaltblau allmählich nach braungelb über. Nach weiterem halbstündigem Rühren wurde auf Eis gegossen, mit Ammoniumchloridlösung zerlegt und zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt.

Der mit Wasser gewaschene Äther wurde bei gewöhnlichem, das Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf das verbleibende dunkelbraune dickflüssige Öl nach eintägigem Stehen im Eisschrank zu braunen Krystallen erstarrte, die auf Ton abgepresst wurden; Ausbeute 0,5 g. Die Substanz wurde aus 90 cm³ heissem Alkohol vorsichtig mit Wasser ausgespritzt und gab nach einigen Stunden feine, schwach rosa gefärbte Nadelchen vom konstanten Smp. 207°.

8,521 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (23°, 739 mm)
 C₂₃H₁₉O₄N Ber. N 3,75 Gef. N 3,96%

Additionsprodukt von Essigsäure-anhydrid an 2-Phenylisatogen (IX).

1 g 2-Phenylisatogen wird mit 30 cm³ Essigsäure-anhydrid 14 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei geht das Isatogen in Lösung. Dann hält man den Kolben noch etwa 5 Stunden bei 50° und stellt ihn in Eiswasser, wobei 0,3 g unverändertes Isatogen auskrystallisieren. Die Mutterlauge wird über Natronkalk im Vakuumexsikkator langsam verdunstet. Ist sie auf ca. 10 cm³ eingengt, so erhält man 0,25 g hellgelb gefärbte Krystalle. Der Rest wird mit Alkohol versetzt, der noch eine weitere Menge (0,1 g) fällt. Die Mutterlauge liefert nur noch Harze.

Der Körper kann aus Alkohol umkrystallisiert werden und bildet kleine hellgelb gefärbte Nadelchen, die sich in den üblichen organischen Solventien leicht lösen. Schwer löslich in kaltem Alkohol, unlöslich in Petroläther. Langes Kochen der alkoholischen Lösung ist wegen Dissoziation in die Komponenten zu vermeiden.

Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes verhält sich der Körper sehr charakteristisch. Wird er langsam erhitzt, so erfolgt bei ca.

160° Rotfärbung und die Substanz beginnt langsam unter Gasentwicklung (Essigsäure-anhydrid) zu schmelzen. Sie ist bei 184° ganz geschmolzen und bildet eine rote Flüssigkeit (Isatogen). Beim raschen Erhitzen schmilzt sie plötzlich bei 185° unter starker Gasentwicklung.

5,394 mg Subst. gaben 13,200 mg CO₂ und 2,360 mg H₂O

6,704 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (17°, 738 mm)

C ₁₈ H ₁₅ O ₅ N	Ber. C 66,46	H 4,61	N 4,30%
	Gef. „ 66,74	„ 4,89	„ 4,73%

1, 3, 5-Tri-acetoxy-2-phenyl-indol (X).

1,5 g 2-Phenyl-isatogen werden in eine Mischung von 10 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,2 cm³ konz. Schwefelsäure allmählich eingetragen. Um eine zu starke Erwärmung zu vermeiden, kühlt man mit kaltem Wasser. Man verrührt nun, bis alle Körnchen verschwunden sind, und erwärmt eine halbe Stunde auf 50°, wobei eine dunkelrot gefärbte, dünnflüssige Lösung entsteht. Man lässt dann erkalten, giesst von wenig unverändertem Isatogen ab und trägt in kaltes Wasser ein. Nachdem das Acetonanhydrid zerlegt ist, erhält man ein grau gefärbtes Pulver. Dieses wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, auf dem Wasserbad getrocknet und durch Verreiben mit 5 cm³ Alkohol von den Schmierer befreit. Die Rohausbeute beträgt 1,8 g. Aus 30 cm³ Alkohol umkrystallisiert, erhält man 1,3 g schwach gelbbraun gefärbte Krystalle, die ohne Zersetzung bei 194—195° schmelzen. Ausbeute 60,8% der Theorie.

Der Körper ist leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, jedoch fast unlöslich in Petroläther und wenig in Alkohol oder Benzol. Konz. Schwefelsäure löst mit dunkelvioletter Farbe, beim Eingiessen in Wasser scheiden sich braune Flocken ab, unlöslich in Alkalien. Trockenes Erhitzen über den Smp. ca. 230° führt zur vollständigen Zersetzung.

Kocht man die Substanz mit sehr verdünnter alkoholischer Salzsäure, so erhält man eine dunkelbraune, stark nach Essigester riechende Lösung, aus der aber nichts krystallisierte. Beim Fällen mit Wasser erhielt man eine zitronengelbe flockige Fällung, die aber schon nach kurzem Stehen unter Wasser vollständig verharzte (freie Oxy-Verbindung?).

4,565 mg Subst. gaben 10,875 mg CO₂ und 1,935 mg H₂O

6,738 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (21,5°, 751 mm)

C ₂₀ H ₁₇ O ₆ N	Ber. C 65,39	H 4,63	N 3,81%
	Gef. „ 64,97	„ 4,74	„ 3,96%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.