

Über Derivate des Isatins und des Dioxindols

(VI. Mitteilung¹)

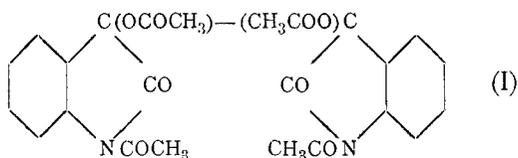
Von

Moritz Kohn und Alfons Ostersetzer

Aus dem Chemischen Laboratorium der Wiener Handelsakademie

(Vorgelegt in der Sitzung am 28. Oktober 1915)

Die reduzierende Acetylierung des Isatins führt, wie der eine von uns in Gemeinschaft mit A. Klein vor etwa drei Jahren mitteilen² konnte, zu einem Tetraacetylderivat $C_{16}H_8O_4N_2(CH_3CO)_4$, welches als

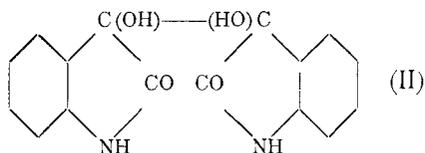


formuliert werden mußte. Da die Reduktion des Isatins unter den verschiedensten Versuchsbedingungen nur entweder das Isatyd, das Produkt einer sehr gemäßigten Reduktion, oder

¹ I. Mitteilung: M. Kohn, Eine neue Gruppe substituierter Dioxindole, Monatshefte für Chemie, 1910, p. 747 u. f.; II. Mitteilung: M. Kohn und A. Ostersetzer, Einige neue Abkömmlinge des Dioxindols, Monatshefte, 1911, p. 753 u. f.; III. Mitteilung: M. Kohn und A. Klein, Studien über Reaktionen der Isatine, Monatshefte, 1912, p. 929 u. f.; IV. Mitteilung: M. Kohn und A. Ostersetzer, Zur Kenntnis der 1-Methylisatine, Monatshefte, 1913, p. 787 u. f.; V. Mitteilung: M. Kohn und A. Ostersetzer, Über Derivate des Isatins und des Dioxindols, Monatshefte, 1913, p. 1741 u. f.

² M. Kohn und A. Klein, Monatshefte für Chemie, 1912, p. 929 u. f.

das Dioxindol, das Produkt einer weitergehenden Reduktion, liefert, wurde das genannte Tetraacetylderivat als das Tetraacetylisatyd aufgefaßt. Hieraus wurde für das Isatyd selbst die alte Pinakonformel

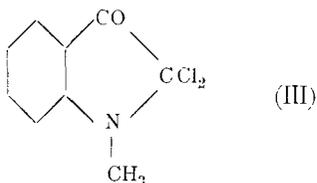


hergeleitet. Es müßte demgemäß auch aus Isatyd bei der Acetylierung das Tetraacetylderivat I entstehen. Diesen Nachweis haben wir nunmehr erbracht.

Wir haben uns überzeugt, daß die Acetylierung des Isatyds zu einem Körper führt, der völlig identisch ist mit dem Produkte der reduzierenden Acetylierung des Isatins. Die Acetylierung des Isatyds mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat hat Heller¹ bereits vor einer Reihe von Jahren ausgeführt. Er gibt an, daß hierbei mehrere Körper, darunter auch ein bei 226 bis 227° schmelzender, entstehen. Letztere Substanz war wohl das Tetraacetylisatyd (Fp. 222°). Analysen seiner Acetylprodukte hat Heller nicht ausgeführt.

Für die Darstellung des *N*-Methylisatins findet sich ein Verfahren bereits in der IV. Mitteilung² beschrieben. Im folgenden geben wir eine Methode an, welche die Darstellung völlig reinen, absolut isatinfreien *N*-Methylisatins auch in großen Mengen auf einfachem Wege ermöglicht.

Dem durch die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf das *N*-Methylisatin entstehenden Dichlorid wurde früher³ die Struktur

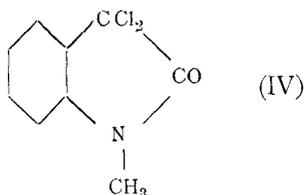


¹ Berl. Ber., 37, 945 (1904).

² M. Kohn und A. Ostersetzer, Monatshefte für Chemie, 1913, p. 787 u. f.

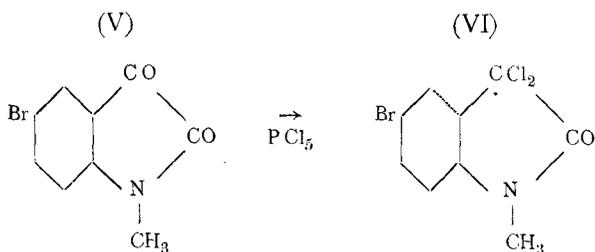
³ M. Kohn und A. Klein, Monatshefte für Chemie, 1912, p. 932.

zugeschrieben, während die andere Eventualität



mit Rücksicht auf die Unlöslichkeit des Körpers in Lauge ausgeschlossen schien. Wir sind jedoch seither aufmerksam geworden, daß unser Dichlorid nahezu den gleichen Schmelzpunkt (142—145° unkor.) besitzt wie das von Colman¹ entdeckte, bei 145 bis 147° schmelzende Dichlormethyloxindol, welchem Colman, da es bei der Einwirkung von Lauge methylisatinsaures Kalium gibt, die Struktur IV zuschreibt. Bei der neuerlichen Untersuchung der Einwirkung von Lauge auf unser Dichlorid konnten wir uns überzeugen, daß die frühere Beobachtung über die Indifferenz der Substanz gegen Lauge völlig richtig ist, wofern kalte Laugen zur Einwirkung kommen, daß hingegen beim Erwärmen mit Laugen methylisatinsaures Kalium entsteht.

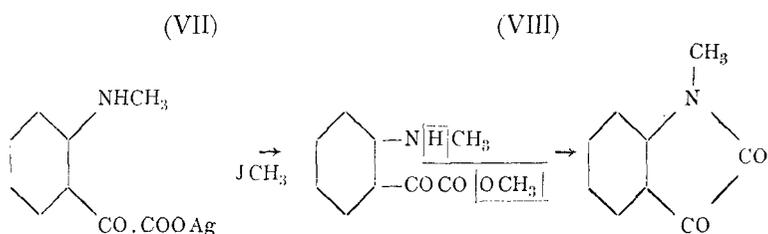
Wir müssen daher jetzt das bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf das *N*-Methylisatin entstehende Dichlorid als identisch mit Colman's Substanz (IV) betrachten. Durch die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf das 1-Methyl-5-Bromisatin (V) konnten wir in analoger Weise das Dichlorid (VI)



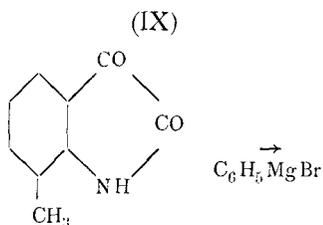
erhalten.

¹ Annalen, 248, 116.

Wir haben ferner versucht, durch Einwirkung von Jodmethyl auf das methylisatinsaure Silber (VII) zum Methylisatinsäuremethylester (VIII) zu gelangen. Wir haben beobachtet, daß wohl glatte Umsetzung unter Abscheidung von Jodsilber erfolgt, doch konnte aus dem Reaktionsgemisch nur *N*-Methylisatin isoliert werden. Die Entstehung des Methylisatins erscheint leicht verständlich, wenn man sich vorstellt, daß der primär gebildete Methylisatinsäuremethylester Methanol abspaltet.



In den früheren Abhandlungen ist der Nachweis geführt worden, daß die bei der Grignard'schen Reaktion auf das Isatin entstehenden 3-substituierten Dioxindole bei der Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung Methyläther der 1-Methyl-3-substituierten Dioxindole liefern. Wir haben es nicht für überflüssig gehalten, zu prüfen, ob der gleiche Reaktionsverlauf sich abwickelt, wenn man nicht vom Isatin selbst, sondern von einem in der *o*-Stellung zur Imidogruppe substituierten Isatin ausgeht. Wir haben hierzu das 7-Methylisatin (IX) verwendet. Bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf das 7-Methylisatin wurde das 3-Phenyl-7-Methyldioxindol (X) erhalten, dessen Methylierung in alkalischer Lösung mittels Dimethylsulfat zum Methyläther des 1-Methyl-3-Phenyl-7-Methyldioxindols (XI) führt.



0·1855 g vakuumtrockene Substanz lieferten 0·4241 g CO₂ und 0·0736 g H₂O.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₂₄ H ₂₀ O ₃ N ₂
C	62·35	62·03
H	4·43	4·35

Verfahren zur Darstellung reinen, absolut isatinfreien 1-Methylisatins.

Wir hatten seinerzeit¹ mitgeteilt, daß 1-Methylisatin sich erhalten läßt, wenn man Isatin mit der berechneten Menge methylalkoholischen Kalis in das *N*-Methylisatinkalium überführt und den dunklen Brei des Kaliumsalzes mit Dimethylsulfat umsetzt. Die letztere Reaktion verläuft äußerst stürmisch und ist daher für die Verarbeitung größerer Mengen nicht geeignet.

Vor uns hatten Friedländer und Kielbasinski² ein Verfahren zur Darstellung des 1-Methylisatins durch Methylierung einer wässrigen Lösung des Isatins in Kalilauge mittels Dimethylsulfat angegeben. Wir haben uns jedoch überzeugt, daß Auflösungen von Isatin in wässriger Kalilauge, welche bereits eine rein gelbe Farbe angenommen hatten, mithin nur isatinsaures Kalium enthalten, nicht mit Dimethylsulfat reagieren.

Hingegen erfolgt Methylierung, wenn in der wässrig-alkalischen Lösung Isatinkalium vorhanden ist, was an der rötlich-violetten Färbung der Flüssigkeit kenntlich ist. Um demnach Isatin mit Dimethylsulfat in Gegenwart von wässrigem Kali zu methylieren, muß man dafür Sorge tragen, daß das Isatinkalium, bevor es noch durch weitere Wasseraufnahme in das isatinsaure Kalium umgewandelt ist, mit Dimethylsulfat zu reagieren Gelegenheit hat. Dies läßt sich verwirklichen, wenn man Isatin (1 Mol.) mit Dimethylsulfat (1½ Mol.) zusammenbringt, Wasser hinzufügt (zehnfache Gewichtsmenge des verarbeiteten Isatins), in kleinen Anteilen mit 10prozentiger

¹ M. Kohn und A. Ostersetzer, Monatshefte für Chemie, 1913, p. 789.

² Berl. Ber., 44, 3103.

Kalilauge versetzt und nach jedem Zusatz von Lauge energisch schüttelt, bis die dunkle Färbung des Isatinkaliums verschwunden ist. Nachdem das Dimethylsulfat völlig aufgebraucht ist, wird die gelbe alkalische Lösung mit mäßig verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wobei rohes 1-Methylisatin sich ausscheidet.

Man läßt einige Stunden in der Kälte stehen, um das Auskrystallisieren des noch gelösten Methylisatins zu vervollständigen. Der Krystallbrei wird abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Hierauf wird mit siedendem Benzol aufgenommen, welches unverändertes Isatin nur in geringer Menge löst, während Methylisatin leicht in Lösung geht und beim Erkalten auskrystallisiert.

Dieses aus Benzol umkrystallisierte Methylisatin ist noch durch Isatin verunreinigt, denn es läßt beim Übergießen mit Kalilauge immer zunächst die dunkelrot-violette Färbung des Isatinkaliums hervortreten, während absolut isatinfreies 1-Methylisatin sich in Kali sofort mit rein gelber Farbe löst. Zur Reinigung wird das getrocknete, aus der benzolischen Lösung nach dem Verjagen des Benzols zurückgebliebene, noch etwas Isatin enthaltende Methylisatin durch Kochen mit Wasser unter Zusatz der erforderlichen Menge Barythydrat in methylisatinsaures Barium¹ übergeführt, welches aus der heiß gesättigten filtrierten Lösung auskrystallisiert. Das reine Bariumsalz wird nach dem Erkalten abgesaugt und mit Salzsäure (1:1) zersetzt. Das Methylisatin wird abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkrystallisiert. Das nunmehr erhaltene Präparat ist absolut rein und gibt beim Übergießen mit Kali keine rotviolette Färbung.

Verhalten des Dichlorids $C_9H_7ONCl_2$ (IV) zu Kalilauge.

Beim Erwärmen mit 10prozentiger Kalilauge geht das Dichlorid mit gelber Farbe allmählich zum größten Teil in Lösung. Versetzt man die filtrierte Lösung mit einer ver-

¹ M. Kohn und A. Ostersetzer, Monatshefte für Chemie, 1913, p. 1743.

dünnten Säure in mäßigem Überschuß, so erfolgt Rotfärbung und bald krystallisiert Methylisatin aus. Dasselbe läßt sich durch Umkrystallisieren aus Wasser leicht in den charakteristischen roten Nadeln vom Schmelzpunkt 132° erhalten.

Überführung des Dichlormethyloxindols in Methylisatin durch Kochen mit Wasser.

Auch durch bloßes Kochen mit Wasser läßt sich das Dichlorid in Methylisatin¹ umwandeln. Kocht man das Dichlorid mit der 20fachen Gewichtsmenge Wasser unter Rückfluß 2 Stunden lang, so erhält man eine rote Lösung, welche, nachdem die geringe Menge der ausgeschiedenen harzigen Verunreinigungen durch Filtration beseitigt ist, beim Erkalten eine Krystallisation von Methylisatin liefert. Dasselbe wird durch einmaliges Umkrystallisieren aus Wasser rein vom Fp. 132° erhalten.

Dichlormethyl-5-Bromoxindol (VI).

1-Methyl-5-Bromisatin² wird mit der äquimolekularen Menge Phosphorpentachlorid unter Zusatz einer geringen Menge Benzol bis zur Beendigung der Reaktion³ erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird in Wasser eingetragen, Kalilauge bis zur bleibenden, deutlich alkalischen Reaktion hinzugeben und sodann das Rohprodukt abgesaugt. Durch Umkrystallisieren aus Weingeist erhält man eine graue, pulverige Krystallmasse.

0·1772 g vakuumtrockene Substanz lieferten 0·2347 g CO_2 und 0·0303 g H_2O .

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONCl}_2\text{Br}$
C	36·12	36·61
H	1·91	2·05

¹ Colman, Ann., 248, 116—117.

² M. Kohn und A. Ostersetzer, Monatshefte für Chemie, 1913, p. 790.

³ M. Kohn und A. Klein, Monatshefte für Chemie, 1912, p. 938.

Die Substanz verfärbt sich beim Erhitzen von etwa 100° an und ist, nachdem viel früher Erweichung eingetreten ist, um 126° herum geschmolzen.

Einwirkung von Jodmethyl auf methylisatinsaures Silber.

Vakuumtrockenes methylisatinsaures Silber¹ (1 Mol.) wurde mit 1½ Molen Jodmethyl, das mit der drei- bis vierfachen Gewichtsmenge absoluten Äthers verdünnt war, übergossen und das Gemisch im Wasserbade unter Rückfluß im lebhaften Sieden erhalten. Die Masse wurde mit einem Glasstabe mehrmals umgerührt und häufig umgeschüttelt. Nach Ablauf einer Stunde wurde der Kolbeninhalt mit absolutem Äther verdünnt und neuerlich zum Sieden erhitzt, um aus dem gebildeten Jodsilber die organische Substanz zu extrahieren. Die filtrierte ätherische Lösung hinterließ jedoch beim Eindunsten nur einen sehr geringen Rückstand. Deshalb wurde das Jodsilber mit siedendem Benzol extrahiert. Schon beim Erkalten schieden sich aus der Benzollösung rote, nadelige Krystalle aus, deren Menge sich beim Abdunsten des Benzols noch vermehrte. Durch Umkrystallisieren aus Benzol wurde die Substanz in prächtigen roten Nadeln erhalten, die durch ihren Schmelzpunkt (132°) als 1-Methylisatin identifiziert wurden.

3-Phenyl-7-Methyldioxindol (X).

Das erforderliche *o*-Methylisatin (7-Methylisatin) wurde nach der Vorschrift von R. Bauer² ausgehend vom *o*-Toluidin bereitet. 1 Mol. des 7-Methylisatins wurde in Form einer ätherischen Suspension mit 2 Molen ätherischer Phenylmagnesiumbromidlösung umgesetzt. Nach dem Zerlegen der Magnesiumdoppelverbindung mit verdünnter Schwefelsäure wurde der Äther auf dem Wasserbade verjagt und sodann dem Rückstande noch anhaftendes Benzol und Diphenyl mit Wasserdampf abgeblasen. Wegen der sehr geringen Löslich-

¹ M. Kohn und A. Klein, Monatshefte für Chemie, 1912, p. 939 und 940.

² Berl. Ber., 40, 2656 (1907).

keit des *o*-Methylisatins in Äther sowie in Wasser war das nach der Wasserdampfdestillation erhaltene Rohprodukt stets mit *o*-Methylisatin ziemlich verunreinigt, daher stark rot gefärbt. Wir konnten diese Verunreinigung größtenteils beseitigen, indem wir das feingepulverte und im Vakuum über Schwefelsäure scharf getrocknete, *o*-Methylisatin enthaltende, rohe 3-Phenyl-7-Methyldioxindol neuerlich mit Magnesiumphenylbromid in Äther reagieren ließen.¹ Nach der Zerlegung des Reaktionsgemisches mit verdünnter Schwefelsäure und Entfernung des Äthers, Benzols und Diphenyls in der eben geschilderten Weise wurde nunmehr ein wesentlich reineres Präparat gewonnen. Für die Analyse wurde die Substanz aus stark wasserhaltigem Alkohol umkrystallisiert.

0·1854 *g* vakuumtrockene Substanz lieferten 0·5100 *g* CO₂ und 0·0897 *g* H₂O.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N
C	75·02	75·26
H	5·41	5·48

Das 3-Phenyl-7-Methyldioxindol krystallisiert aus heißen wässrig-alkoholischen Lösungen beim Erkalten in kurzen Nadelchen, welche vakuumtrocken bei 174° schmelzen.

Methyläther des 1-Methyl-3-Phenyl-7-Methyldioxindols (XI).

Alkalische Lösungen des 3-Phenyl-7-Methyldioxindols geben beim Schütteln mit Dimethylsulfat zunächst harzige Ausscheidungen, welche allmählich krystallinisch erstarren. Für die Analysen wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert.

I. 0·3162 *g* vakuumtrockene Substanz lieferten bei der Methoxylbestimmung unter Zusatz von Essigsäureanhydrid 0·2512 *g* Jodsilber.

II. 0·3294 *g* vakuumtrockene Substanz lieferten in der gleichen Weise 0·2726 *g* Jodsilber.

¹ Dieses Verfahren ist wohl immer dort empfehlenswert, wo die Rohprodukte der Grignard'schen Reaktion durch Isatin stark verunreinigt sind. Die Reinigung der Rohprodukte wurde früher stets nur durch oftmaliges Umkrystallisieren vorgenommen, wobei Substanzverluste unvermeidlich sind.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{17}H_{17}O_2N$
CH ₃ an O.	5·08	5·29	5·62

Beim Erkalten der heißen wässrig-alkoholischen Lösungen des Methyläthers des 1-Methyl-3-Phenyl-7-Methyldioxindols trübt sich zunächst die Flüssigkeit, indem die ersten Anteile sich ölig ausscheiden, worauf rasch Krystallisation erfolgt und ein Haufwerk von glänzenden Nadeln anschießt. Die Substanz schmilzt bei 97°.

Die Ausführung dieser Arbeit ist durch eine Subvention aus der Ponti-Widmung der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften ermöglicht worden, wofür wir auch an dieser Stelle unseren ergebensten Dank zum Ausdruck bringen.
