

Bz-Oxy-Indolinone

Von

Georg Wahl

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juli 1917.)

Die bis jetzt bekannten Indolinone sind Benzo-pyrrol-derivate, die nur im Pyrrolkern verschiedene Substituenten enthalten.

Dann sind allerdings auch im Benzolkern alkylierte Indolinone hergestellt und beschrieben worden. Es fehlen aber Indolinone, die im Benzolkern Hydroxyl enthalten, somit aus Phenolen und Pyrrolinon konjugiert erscheinen.

Der verhältnismäßig glatte Prozeß, durch den nach dem Verfahren von K. Brunner¹ aus Phenylhydraziden von Fettsäuren unter Ammoniakabspaltung Indolinone entstehen, ließ es möglich erscheinen, daß bei Verwendung von Säurehydraziden der Oxyphenylhydrazine durch Erwärmen mit Kalk unter Ammoniakaustritt im Benzolkern hydroxylierte Indolinone entstehen.

Da jedoch Oxyphenylhydrazine wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit nicht hergestellt werden können, wie Herm. Reisenegger² bei Versuchen, Ortho-Oxyphenylhydrazin zu erhalten, erkannte und wie später J. Altschul³ auch bezüglich des Para-Oxyphenylhydrazins, dessen salzsaures und oxalsaures Salz er allerdings herzustellen vermochte, erwähnte, so war

¹ Monatshefte für Chemie, 17 (1896), p. 479.

² Liebig's Ann. 221 (1883), p. 314.

³ Journ. für prakt. Chemie, 57 (1898), p. 203.

ich darauf angewiesen, von den Hydrazinisololen auszugehen, von denen Ortho-Hydrazinisol von Herm. Reisenegger¹, Para-Hydrazinisol von J. Altschul² nach dem von E. Fischer für die Darstellung von Phenylhydrazin angegebenen Verfahren über das diazoanisolsulfosaure Natrium und das Anisolhydrazinsulfosaure Natrium durch Erwärmen mit Salzsäure, nach Reisenegger vorteilhafter mit alkoholischer Salzsäure, hergestellt wurden. Die genaue Befolgung der von den genannten Forschern angegebenen Vorschriften liefert mir aus dem käuflichen Ortho- und Paraanisidin (Kahlbaum) Ortho- und Para-Hydrazinisol. Die Ausbeute an Hydrazinisololen ist aber in beiden Fällen nicht gut. Ich mußte daher, um zu genügenden Mengen von Indolinon zu gelangen, das Hydrazid der Isobuttersäure benutzen, da nach Brunner's Erfahrungen die Isoputyrylphenylhydrazide beim Erwärmen mit Kalk am besten die Indolinonbildung zulassen.

Ich erhielt aus den Isobutyrylhydrazide des Para-Hydrazinisolens eine befriedigende Ausbeute an *Bz*-3-Methoxy-Indolinon. Wesentlich geringer war die aus dem Isobutyrylhydrazide des Ortho-Hydrazinisolens erhaltliche Menge an *Bz*-1-Methoxy-Indolinon. Durch Erwärmen dieser Methoxy-Indolinone mit Jodwasserstoff bekam ich dann unter Abspaltung von Jodmethyl die entsprechenden *Bz*-Oxy-Indolinone.

B-3-Methoxy-*Pr*-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon.

Das zur Gewinnung des Indolinons erforderliche Isobutyryl-*p*-Methoxyphenylhydrazid stellt man durch mehrstündiges Erwärmen eines Gemisches von gleichen Teilen Para-Methoxyphenylhydrazin und Isobuttersäure im Ölbad auf 130° oder durch 10 bis 15 Minuten langes Erhitzen von Para-Methoxyphenylhydrazin mit der äquimolekularen Menge Isobuttersäureanhydrid dar.

Letztere Methode erweist sich, wie schon die Beobachtungen von J. Altschul³ über das Verhalten des Para-Äthoxyhydra-

¹ Liebig's Ann. 221 (1883), p. 318.

² Ber. d. Deutschen chem. Ges., 25 (1892), p. 1849.

³ Ber. d. Deutschen chem. Ges., 25 (1892), p. 1847.

zinanisols zu organischen Säuren voraussehen ließen, für die Darstellung von *p*-Methoxyisobutyrylphenylhydrazid als vorteilhafter, da man damit eine wesentlich bessere Ausbeute zu erzielen vermag. Beim Erhitzen mit Isobuttersäure färbt sich das Reaktionsgemisch infolge des langen Erhitzens dunkelbraun unter Bildung von schmierigen Nebenprodukten, wodurch beim Erkalten des Reaktionsgemisches die Krystallisation des entstandenen Hydrazids verzögert wird. Hingegen erstarrt beim nur 10 bis 15 Minuten langen Erhitzen mit Isobuttersäureanhydrid auf 130° das Hydrazid in Wasser sofort zu einem festen Krystallbrei, welcher von den öligen Verunreinigungen durch Absaugen getrennt werden kann. Man krystallisiert aus verdünntem Alkohol oder aus Ligroïn um. Aus Ligroïn erhält man weiße, fettglänzende Blättchen, aus verdünntem Alkohol kleine, körnige Krystalle vom Schmelzpunkt 142°.

Zur Kondensation mit Kalk¹ wird das im Vakuum über Schwefelsäure durch mehrere Tage getrocknete Hydrazid mit der vierfachen Menge frischgeglühtem Kalk im Paraffinbad so hoch erhitzt, daß die Ammoniakabspaltung beginnt. Es tritt diese bei ungefähr 180° ein. Diese Temperatur hält man ein, bis die Ammoniakabspaltung beendet ist, wozu etwa zweistündiges Erhitzen erforderlich ist.

Zur Gewinnung des entstandenen Indolinons benützt man Äther, mit welchem man den trockenen Kalk auszieht. Hierauf wird der Kalk mit Wasser versetzt und mit Salzsäure gelöst. Die salzsaure Lösung zieht man wieder mit Äther aus, um noch die letzten Reste, die im Kalk enthalten sind, zu gewinnen. Der Äther wird mit Kaliumkarbonat getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Indolinon wird zur Reinigung im Vakuum destilliert, wobei es in Form eines farblosen Öles übergeht, welches in der Vorlage zu rhombischen Tafeln erstarrt.

Ausbeute: 30 bis 33 % des angewandten Hydrazids.

Löst man den indolinonhaltigen Kalk, ohne ihn vorher mit Äther auszuziehen, in wässriger Salzsäure und versucht

¹ K. Brunner, Monatshefte für Chemie 18, 97.

die wässrige Lösung mit Äther auszuschütteln, so erhält man eine sehr schlechte Ausbeute an Indolinon. Die beim Erhitzen mit Kalk sich bildenden harzartigen Zersetzungsprodukte fallen beim Übersättigen mit Salzsäure ebenfalls aus und bilden dicke, schwarze Klumpen, welche das entstandene Indolinon so fest einschließen, daß es nicht möglich ist, es auf irgend eine Weise daraus zu gewinnen.

Das erhaltene *B*-3-Methoxy-*Pr*-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon krystallisiert aus Benzol in rhombischen Tafeln, welche bei 150° schmelzen. Es ist in verdünntem Alkohol leicht, in Ligroin und Wasser sehr schwer löslich. Mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat zeigt es eine braunrote Färbung.

Beim Erhitzen des *p*-Methoxylisobutyrylhydrazids mit Kalk bildet sich als Nebenprodukt eine geringe Menge Isobutyrylamid, welches in Wasser leicht löslich ist und daher vom schwerlöslichen Indolinon leicht getrennt werden kann. Das Isobutyrylamid schmilzt bei 124° und stellt weiße, fettig glänzende Blättchen dar. Es sublimiert in schönen, ganz dünnen Blättchen.

Die Analyse des erhaltenen Indolinons ergab folgende Werte:

6·123 mg Substanz¹ gaben 18·130 mg CO₂, 3·692 mg H₂O.

4·300 mg Substanz gaben (nach Abzug von 2 0/10 des Volumens) 0·2989 cm³ N (21°, 709 mm).

C₁₁H₁₃O₂N: Berechnet C 69·11, H 6·80, N 7·33 0/10,
Gefunden C 68·88, H 6·70, N 7·53.

Die Siedepunktserhöhung einer Lösung in Benzol im Beckmann'schen Apparat ergab den, dem Molekulargewicht der einfachen Formel C₁₁H₁₃O₂N entsprechenden Betrag.

0·2820 g Substanz gaben in 10·9340 g Benzol eine Siedepunktserhöhung von 0·330°.

C₁₁H₁₃O₂N: Berechnet 191 0/10,
Gefunden 203.

¹ Sämtliche Kohlenwasserstoff-, Stickstoff- sowie Halogenbestimmungen wurden nach dem Mikroverfahren von Pregl ausgeführt.

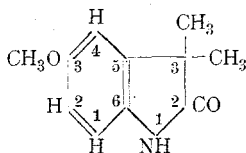
Methoxylbestimmung nach Zeisel.

0·2570 g Substanz ergaben 0·3178 g Silberjodid.

CH₃O: Gefunden 16·30%.

Berechnet 16·23.

Der Synthese entsprechend kommt dem Produkt die Strukturformel zu:



Bromprodukt. — Löst man *B*-3-Methoxy-*Pr*-3,3-Dimethyl-2-Indolinon in Eisessig und gießt tropfenweise Bromwasser zu, so tritt Entfärbung ein und bei weiterem Zusatz scheidet sich ein krystallinischer Niederschlag aus. Er wurde nach mehrtägigem Stehenlassen mit überschüssigem Bromwasser abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.¹

Das Bromprodukt bildet aus Benzol krystallisiert weiße verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 218°.

3·825 mg Substanz gaben 6·905 mg CO₂, 1·030 mg H₂O.

2·740 mg Substanz gaben nach Preyl 1·892 mg AgBr.

C₁₁H₁₂O₂N.Br: Berechnet C 48·88, H 4·73, Br 29·60;

Gefunden C 49·23, H 4·48, Br 29·39.

Acetylprodukt. — 1 g *B*-3-Methoxyl-3,3-Dimethyl-2-Indolinon wird mit 3 g Essigsäureanhydrid eine Stunde am Rückflußkühler bis zum Sieden des Anhydrids erhitzt. Das Produkt gießt man in Wasser und stumpft die überschüssige Säure mit festem Natriumkarbonat ab. Hierbei fällt das Acetylprodukt als weißer krystallinischer Körper aus, welcher aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wird. Es ergeben sich weiße verfilzte Nadeln, welche bei 84° schmelzen.

3·945 mg Substanz ergaben bei 710 mm Druck und 20° 0·2218 cm³ N bei Abzug von 2% des Volumens.

C₁₃H₁₃O₃N: Berechnet 6·00% N,

Gefunden 6·12.

¹ Brunner, Monatshefte für Chemie, 18, 97.

Benzoylprodukt. — Zur Benzoylierung erhitzt man das Indolinon mit Benzoylchlorid zwei Stunden am Rückflußkühler auf 180°. Hernach gießt man das erhaltene Produkt in Wasser und versetzt mit Sodalösung, um das überschüssige Benzoylchlorid zu zersetzen. Die rückbleibende ölige Masse wird längere Zeit in der Kälte stehen gelassen, worauf sie zum größten Teil krystallinisch wird. Die erhaltenen Krystalle werden aus Alkohol umkrystallisiert. Dieselben sind feine weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 82°.

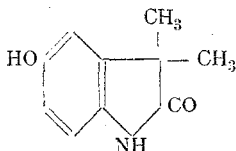
5·865 mg Substanz gaben bei 711 mm Druck und 22° 0·284 cm³ Stickstoff.

C₁₈H₁₇O₃N: Berechnet 4·74 0/10 N,
Gefunden 5·13.

Silbersalz. — Um das Silbersalz herzustellen, wird das Indolinon in Alkohol gelöst, eine äquimolekulare Menge alkoholisches Ammoniak zufließen lassen und mit einem Überschuß von weingeistigem Silbernitrat versetzt. Der Niederschlag wird abgesogen und mit warmem Wasser gewaschen. Das Silbersalz fällt als grünlichweiße, gallertartige Masse aus, welche sehr unbeständig ist und namentlich am Licht sich rasch unter Schwarzwerden zersetzt, indem sich Indolinon zurückbildet.

Bei der Umsetzung mit Silbernitrat wird nur ein Teil in Silbersalz verwandelt, während der größte Teil unverändertes Indolinon bleibt.

B-3-Hydroxyl-Pr-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon.



Da die Herstellung von *p*-Hydrazinophenol nach Altschul¹ nicht möglich ist, so kann das *p*-Hydroxyl-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon nicht unmittelbar aus dem Isobutyrylhydrazid durch Erwärmen mit Kalk erhalten werden. Es wurde daher das

¹ Altschul, Journ. f. prakt. Chemie 57 (202).

Methoxyindolinon durch einstündiges Kochen mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in das entsprechende Hydroxyindolinon übergeführt. Nach dem Kochen mit Jodwasserstoffsäure läßt man erkalten und entfärbt die braune Lösung mit schwefeliger Säure, wobei durch die Verdünnung der Jodwasserstoffsäure der größte Teil des entstandenen Produktes in Form feiner, leicht gelb gefärbter Nadeln ausfällt. Aus der Mutterlauge kann durch Neutralisation mit Natriumkarbonat der letzte Rest des Hydroxyindolinons ausgefällt werden.

Die erhaltenen Krystalle werden aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Ich erhielt dann farblose Nadeln, die bei 244° (unkorr.) schmolzen.

5·725 mg Substanz gaben 14·200 mg CO_2 , 3·060 mg H_2O ;

3·238 mg Substanz gaben 0·239 cm^2 N (19° , 718 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: Berechnet N 7·90, C 67·79, H 6·21 $\frac{0}{10}$,

Gefunden N 7·99, C 67·64, H 5·94.

Diacetylprodukt. — Man stellt das Diacetylprodukt her, indem man *p*-Hydroxyindolinon mit Essigsäureanhydrid eine Stunde am Rückflußkühler kocht. Das erhaltene Produkt wird in Wasser gegossen, wo es nach einiger Zeit erstarrt. Die krystallinische Masse wird so oft aus Alkohol umkrystallisiert, bis der Schmelzpunkt konstant ist. Dieser liegt bei 126° . Die Krystalle sind feine farblose Nadeln.

Aus der Analyse geht hervor, daß ein Diacetylprodukt entstanden sein muß. Man findet nämlich folgende Werte:

3·472 mg Substanz gaben 8·162 mg CO_2 , 1·749 mg H_2O .

5·742 mg Substanz gaben 0·303 cm^3 N (24° , 709 mm).

6·510 mg Substanz gaben 0·318 cm^3 N (24° , 709 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II	III	
C	64·11	—	—	64·36
H	5·74	—	—	5·75
N	—	5·54	5·13	5·36

Monobenzoylprodukt. — Das Monobenzoylprodukt wurde hergestellt, indem man nach Skraup¹ 1 Mol Indolinon, 7 Mol

¹ Monatshefte für Chemie, 10 (1891), p. 390.

Natriumhydroxyd und 5 Mol Benzoylchlorid auf einander einwirken läßt. Das Ätznatron wird in der acht- bis zehnfachen Menge Wasser gelöst. Man schüttelt unter mäßiger Kühlung 10 bis 15 Minuten.

Das ausgeschiedene Produkt bildet eine weiße Masse, die man in Alkohol löst, um das noch vorhandene Benzoylchlorid zu zerstören. Aus der heißen alkoholischen Lösung krystallisiert beim Erkalten das Benzoylprodukt in weißen feinen Nadeln. Nach oftmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man den Körper rein. Die Krystalle schmelzen bei 240°.

Da der Wasserstoff der »NH«-gruppe in den Indolinonen im allgemeinen nicht so leicht zu benzoyleieren ist, muß man annehmen, daß der Wasserstoff der Hydroxylgruppe des Indolinons durch die Benzoylgruppe ersetzt wurde.

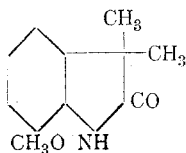
3·472 mg Substanz gaben 8·162 mg CO₂, 1·749 mg H₂O.

3·771 mg Substanz gaben 0·180 cm³ N (16·5°, 711 mm).

C₁₇H₁₅O₃N: Berechnet C 64·36, H 5·60, N 4·98 %.

Gefunden C 64·11, H 5·74, N 5·16.

B-1-Methoxy-Pr-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon.



Als Ausgangsmaterial benützte ich *o*-Anisidin. Die Herstellung des *o*-Hydrazinanisols geschieht nach der von Reisenegger¹ angegebenen Methode und ist der von E. Fischer für das Phenylhydrazin angegebenen sehr ähnlich.

Ortho-Methoxylisobutyrylphenylhydrazid. — Zur Überführung des *o*-Hydrazinanisols in das Isobutyrylphenylhydrazid wird das freie Hydrazin mit der äquimolekularen Menge Isobuttersäureanhydrid eine Viertelstunde auf die Temperatur 130° gebracht. Dann gießt man das Reaktionsprodukt in Wasser, wo es sofort zu einem Krystallbrei erstarrt. Man saugt auf der Pumpe von den öligen Zersetzungsprodukten ab,

¹ Reisenegger, Annalen der Chemie, 221, p. 319.

preßt hierauf auf Ton ab und krystallisiert schließlich aus halbverdünntem Alkohol um, bis der Schmelzpunkt bei 120° liegt.

5·865 mg Substanz gaben $0\cdot715\text{ cm}^3\text{ N}$ ($20\cdot6^{\circ}$, $714\cdot7\text{ mm}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: Berechnet $13\cdot45\%$,
Gefunden $13\cdot21$.

Um aus diesem Hydrazid das Indolinon zu gewinnen, wird es mit frisch geglühtem Kalkpulver innig gemengt, in einem Kolben im Paraffinbad auf 180° erwärmt.¹ Nach zwei-stündigem Erwärmen haben sich ungefähr 30 bis 33% der angewandten Menge Hydrazid in das entsprechende Indolinon umgewandelt, was durch Titration des abgespaltenen Ammoniaks festgestellt wurde. Längeres oder höheres Erhitzen ist ergebnislos und ruft nur starke Bräunung des Reaktionsgemisches hervor.

Nach dem Erkalten des Gemisches wird dieses trocken mit Äther extrahiert. Das erhaltene ölige Produkt wird im Vakuum destilliert. Das zuerst übersublimierende Isobutyrylamid, das sich immer beim Kondensieren des Hydrazids als Nebenprodukt bildet, wird getrennt aufgefangen. Das *B*-1-Methoxy-*Pr*-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon geht erst bei viel höherer Temperatur über und kann daher leicht vom Isobutyrylamid getrennt werden. Das als Öl übergegangene Indolinon erstarrt in der Vorlage alsbald zu wasserhellen Krystallen, welche aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert werden. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 101° .

3·825 mg Substanz gaben $2\cdot309\text{ mg H}_2\text{O}$, $9\cdot692\text{ mg CO}_2$.

4·870 mg Substanz gaben $0\cdot350\text{ cm}^3\text{ N}$ ($18\cdot5^{\circ}$, $716\cdot9\text{ mm}$).

	Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	Gefunden
H.....	6·80	6·70
C.....	69·11	69·15
N.....	7·33	7·69

Mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat gibt das Indolinon eine tiefviolette Färbung, welche auch allen

¹ Brunner, Monatshefte für Chemie, 18, p. 97.

übrigen Derivaten des *o*-Indolinons eigen ist und ein Unterscheidungsmerkmal vom *p*-Indolinon und seinen Derivaten bildet, welche der konzentrierten Schwefelsäure eine nur ganz geringe und schmutziggüne Färbung erteilen.

Das *o*-Indolinon ist in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Ligroin und Wasser schwer löslich.

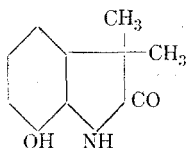
Bromprodukt. — Man erhält dieses analog dem Paraprodukt durch Lösen des *o*-Indolinons in Eisessig und langsames Zufließenlassen von Bromwasser. Es entsteht zunächst eine tiefrote Färbung, welche bei weiterem Bromwasserzusatz verschwindet, bis endlich unter gleichzeitigem Ausfallen des entstandenen Bromproduktes die Färbung des im Überschuß zugesetzten Bromwassers erhalten bleibt. Das durch Absaugen gesammelte Produkt wird aus Eisessig umkrystallisiert. Es bildet farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 200°. Es ist in verdünntem Alkohol und Benzol löslich.

3·548^{mg} Substanz gaben bei 20° und 710 mm Druck 0·177 cm³ Stickstoff.

C₁₁H₁₂O₂NBr: Berechnet 5·16 $\frac{0}{10}$ N,
Gefunden 5·16 $\frac{0}{10}$ N.

Es liegt somit ein Monobromprodukt vor.

B-1-Hydroxyl-*Pr*-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon.



Die direkte Herstellung dieses Indolinons aus dem *o*-Hydrazinophenol ist wie beim analogen *p*-Indolinon unmöglich, da es bis jetzt nicht gelang, das *o*-Hydrazinophenol zu isolieren.¹ Man erhält es aus dem *o*-Methoxyl-3, 3-Dimethyl-2-Indolinon durch Abspaltung der Methoxylgruppe mit starker Jodwasserstoffsäure. Beim Entfärben der von der Jodwasserstoffsäure braungefärbten Lösung mittels schwefeliger Säure fällt das *o*-Hydroxylindolinon fast quantitativ aus. Es wird abgesaugt, mit

¹ Reisenegger, Annalen 221.

Wasser gewaschen und aus halbverdünntem Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt: 250°. Das *o*-Hydroxylindolinon zeigt einen nur um wenige Grade vom entsprechenden Paraprodukt verschiedenen Schmelzpunkt, unterscheidet sich aber von diesem durch sein Verhalten zu Schwefelchromsäure, womit es eine schöne tiefviolette Farbe annimmt, während das *p*-Hydroxylindolinon eine graublau, rasch verschwindende Färbung zeigt.

3·350 mg Substanz gaben bei 19° und 713·5 mm 0·239 cm³ N.

C₁₀H₁₁O₂N: Berechnet 7·90 $\frac{0}{10}$ N,
Gefunden 7·67 $\frac{0}{10}$ N.

Zusammenfassung.

Durch diese Untersuchung wurde festgestellt, daß sich auch solche Hydrazide durch Erhitzen mit Kalk in Indolinone überführen lassen, welche im Benzolkern in der Ortho- und Parastellung zur Hydrazingruppe ein Methoxyl enthalten. Im Hinblick auf die antipyretischen und antineuralgischen Eigenschaften, welche einige Indolinone aufweisen sollen,¹ könnten vielleicht auch diese Indolinone als Heilmittel Beachtung verdienen.

Es wurden dabei folgende Verbindungen, die bisher nicht bekannt sind, erhalten und analysiert:

	F. P.
<i>B</i> -3-Methoxy- <i>Pr</i> -3, 3-Dimethyl-2-Indolinon	150°
Monobromprodukt dieses Indolinons	218°
Acetylprodukt dieses Indolinons	84°
Benzoylprodukt dieses Indolinons	82°
<i>B</i> -3-Hydroxyl- <i>Pr</i> -3, 3-Dimethyl-2-Indolinon	244°
Diacetylprodukt dieses Indolinons	126°
Monobenzoylprodukt dieses Indolinons	240°
<i>B</i> -1-Methoxy- <i>Pr</i> -3, 3-Dimethyl-2-Indolinon	101°
Monobromprodukt dieses Indolinons	200°
<i>B</i> -1-Hydroxyl- <i>Pr</i> -3, 3-Dimethyl-2-Indolinon	250°

¹ C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim, Deutsches Reichspatent, Nr. 218.477, Kl. 12 p., 27. Juni 1908.