

Synthesen von Heterocyclen, 47. Mitt.:

Über N-substituierte Isatinderivate

Von

E. Ziegler und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 8. Juni 1963)

Beim alkalischen Abbau des 3,3'-Dichlor-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (I) entstehen als Endprodukte 1,7-Trimethylen-dioxindol (II), 3-Chlor-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl (III) und 1,7-Trimethylen-isatin (IV). Auf die Möglichkeiten der gegenseitigen Umwandlung von II und IV wird hingewiesen und ein Weg zur Synthese der 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (VII) aufgezeigt.

In einer der vorhergehenden Mitteilungen¹ ist der alkalische Abbau des 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins zum Dioxindol bzw. zum Isatyd und Isatin eingehend diskutiert und beschrieben worden. Der Gedanke liegt nahe, die Allgemeingültigkeit dieses Verfahrens an komplizierter gebauten Systemen zu überprüfen.

Versetzt man 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin I² in einem luftdicht verschlossenen Gefäß mit 4 Mol sauerstofffreier 2*n*-NaOH, so geht I nach etwa 1 bis 2 Stdn. in Lösung. Bald hierauf beginnt die Abscheidung von 1,7-Trimethylen-dioxindol II (42% d. Th.), die etwa nach 48 Stdn. beendet ist. Die Verbindung II läßt sich durch ihr Mono-acetat bzw. -benzoat charakterisieren.

Cyclische Ketole können bekanntlich auch in der dimeren Form^{3, 4} als 1,4-Dioxan-Ringsysteme vorliegen. Wie IR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, treten z. B. Glutaroin und Adipoin in solchen dimeren Formen⁵ auf. Die IR-Spektren der Substanz II zeigen jedoch eine C=O-Valenz-

¹ E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador, Mh. Chem. **94**, 453 (1963).

² E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 447 (1963).

³ R. Criegee und W. Schnorrenberg, Ann. Chem. **560**, 144 (1948).

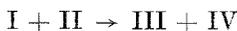
⁴ A. T. Blomquist, L. H. Liu und Liang Huang, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2153 (1953).

⁵ I. C. Shehan und R. C. O'Neill, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3376 (1950).

schwingung bei $5,84/5,88 \mu$ (in CH_2Cl_2) und $5,91 \mu$ (in Nujol), wodurch eine dimere Struktur sicher ausgeschlossen wird. Außerdem gibt II mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ eine intensive blaue Farbreaktion⁶, was nur mit der Ketolstruktur II vereinbar ist.

Bei der Neutralisation des anfallenden Filtrates fällt das 3-Chlor-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl (III) (19% d. Th.) an, und aus der von III befreiten Lösung läßt sich dann durch starkes Ansäuern mit HCl das 1,7-Trimethylen-isatin (IV) (20% d. Th.) zur Abscheidung bringen. Diese Methodik hat sich allgemein bei der Isolierung von Hydrolysenprodukten bewährt.

Das Auftreten der Monochlorverbindung III und des 1,7-Trimethylen-isatins (IV) neben II erklärt sich aus der Einwirkung von I auf bereits gebildetes Dioxindol (II) nach folgender Gleichung:



In Übereinstimmung mit dieser Theorie erhält man etwa gleiche Mengen an III und IV. Eine Vergrößerung der Ausbeute an Dioxindol durch Anwendung von mehr Alkali führt nur im Falle des unsubstituierten Dioxindols¹ zum Erfolg, da bei der alkalischen Verseifung substituierter Dichlormalonyl-Verbindungen unerwünschte Nebenreaktionen zu beobachten sind.

Das 1,7-Trimethylen-dioxindol (II) läßt sich im alkalischen Milieu durch Luftsauerstoff zur Isatinsäure (VI) dehydrieren, die beim Ansäuern in quantitativer Ausbeute 1,7-Trimethylen-isatin (IV) gibt. Die Dehydrierung kann auch in siedendem Xylol mit O_2 durchgeführt werden.

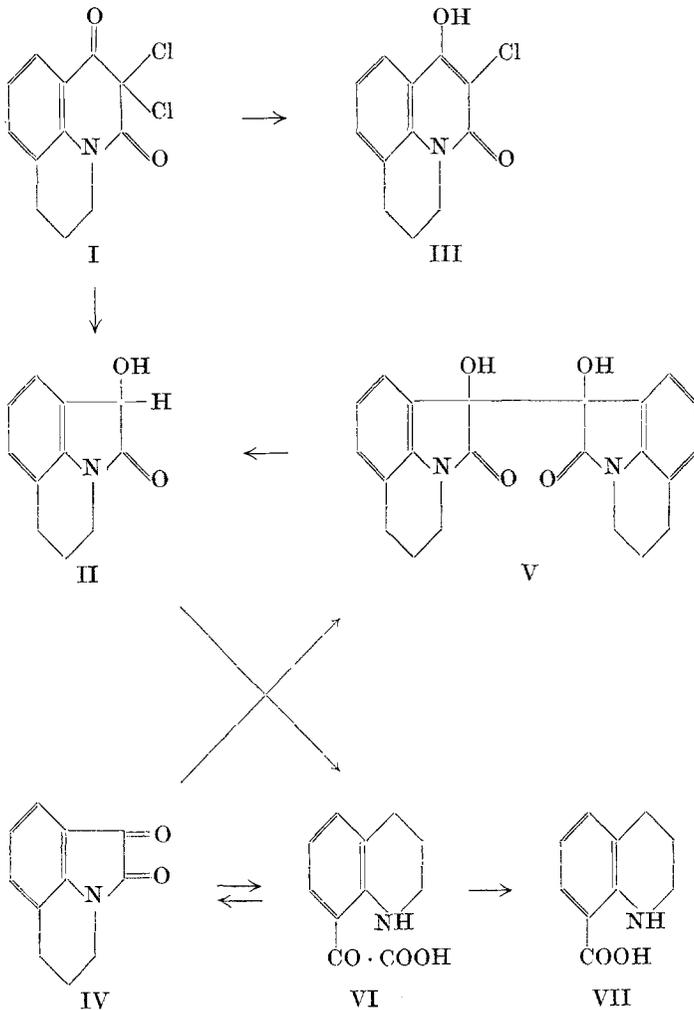
Das Isatinderivat IV ist erstmals von *J. Martinet*⁷ durch Kondensation von Tetrahydrochinolin mit Mesoxalsäureester und Spaltung des primär entstehenden 1,7-Trimethylen-dioxindol-carbonsäureesters-(3) mit KOH und Luftsauerstoff zur entsprechenden Isatinsäure gewonnen worden.

Durch Reduktion von IV mit Na-Dithionit gewinnt man über das isolierbare 1,7:1',7'-Hexamethylen-isatyd (V) das 1,7-Trimethylen-dioxindol (II) zurück.

Die Alkalisplaltung der Dichlormalonyl-Verbindungen kann man auch papierchromatographisch verfolgen, vor allem, um rasch einen Überblick über die Anzahl und die Natur der Spaltprodukte zu gewinnen. Dichlorverbindungen und Isatine lassen sich auf Grund ihrer Eigenfarbe am Chromatogramm identifizieren. Noch deutlicher erscheinen sie im UV-Licht als dunkle Flecke. Die Anwesenheit von Dioxindol gibt sich aber nach der Einwirkung von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ infolge Dehydrierung zum Isatin durch die Entstehung eines neuen Isatinfleckes zu erkennen. Die farblosen Monochlorverbindungen werden durch Besprühen mit $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ und kurzes Erwärmen sichtbar gemacht (Bildung von Dichlormalonyl-Verbindungen!). Hierbei ist zu beobachten, daß an Stelle der ursprünglichen Isatinflecke eine außergewöhnlich intensive, hellblaue Fluoreszenz auftritt.

⁶ *R. Criegee* und *K. Klönk*, Ann. Chem. **564**, 1 (1949).

⁷ C. R. hebdomad. Sé. acad. sci. Paris **166**, 998 (1923).



Eine systematische Untersuchung der Einwirkung von H_2O_2 auf 1,7-Trimethylen-isatin (IV) führte schließlich zur Isolierung der für die Fluoreszenz verantwortlichen Substanz. Sie erwies sich als 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (VII), die beim Behandeln des 1,7-Trimethylen-isatins mit H_2O_2 im alkalischen Milieu entsteht (60% d. Th.).

Die Säure VII ist bereits von *Tafel*⁸ bzw. *Fischer* und *Endres*⁹ durch Sn/HCl -Reduktion der von *Skraup*¹⁰ erstmalig dargestellten Chinolin-carbonsäure-(8) gewonnen worden.

⁸ O. Tafel, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 825 (1894).

⁹ O. Fischer und R. Endres, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 2611 (1902).

¹⁰ Z. H. Skraup, Mh. Chem. **2**, 518 (1881).

Die UV-Spektren¹¹ der Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) VII zeigen in alkalischer und neutraler wäßriger Lösung — abgesehen von einer bathochromen Verschiebung des gesamten Kurvenverlaufes in der Größenordnung von 2500 cm^{-1} — weitgehende Übereinstimmung mit den Spektren der Anthranilsäure¹². Auffallend ist, daß die Lösung in Äthanol eine zweieinhalbmal größere Absorption im Gebiet des ersten Maximums besitzt als die wäßrige Lösung. Hierdurch erklärt sich auch die stärkere Fluoreszenz alkoholischer Lösungen. Ganz allgemein zeigt die Absorption in Alkohol einen wesentlich differenzierteren Kurvenverlauf. So tritt beispielsweise bei $\nu' = 38\,500\text{ cm}^{-1}$ ein zweites Maximum auf, welches in wäßriger Lösung nur durch eine Schulter angedeutet ist.

Wie aus der Literatur¹³ zu ersehen ist, hat die Firma Kalle & Co. schon im Jahre 1924 eben dieses Verfahren zur Darstellung seltener Anthranilsäuren patentrechtlich schützen lassen. Es soll später einmal gezeigt werden, daß Anthranilsäure-Abkömmlinge auch noch auf einem anderen Wege in fast quantitativer Menge zu erhalten sind.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG. (Basel) durchgeführt, für die wir bestens danken.

Experimenteller Teil

1. 1,8-Trimethylen-dioxindol (II)

13,5 g 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I) werden auf einmal in 100 ml eisgekühlte 2*n*-NaOH gebracht und das Gefäß sofort luftdicht abgeschlossen. Im Verlauf von 1 bis 2 Stdn. läßt man die Temp. auf 20° ansteigen, wobei die gesamte Dichlorverbindung I in Lösung geht. Nach einigen Stdn. beginnt ein kristalliner Niederschlag von II auszufallen, der nach 48 Stdn. abgesaugt und mit etwas HCl-hältigem H₂O gewaschen wird. Ausb. 3,95 g (42% d. Th.). Die Reinigung erfolgt aus wenig schwach angesäuertem Alkohol unter Zusatz einer Spur Na-Dithionit. Farblose Stäbchen, die unter N₂ im zugeschmolzenen Röhrchen einen Schmp. von 162° zeigen.

C₁₁H₁₁NO₂. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,41. Gef. C 69,74, H 5,78, N 7,34.

Beim Erhitzen von II in Acetanhydrid durch 90 Min. erhält man das *Acetat*. Aus Äthanol—H₂O lange, farblose Nadeln vom Schmp. 127°.

C₁₃H₁₃NO₃. Ber. C 67,51, H 5,67, N 6,06. Gef. C 67,57, H 5,73, N 5,98.

Setzt man 0,7 g II in 3,5 g Pyridin mit 1 g Benzoylchlorid bei 20° um, so fällt nach einigen Stdn. beim Ansäuern mit verd. HCl das *Benzoat* ölig an. Nach Anreiben mit wenig Methanol—H₂O Stäbchen vom Schmp. 128°.

Im Prinzip ist die Darstellung dieses Benzoats auch in wäßr. NaOH mit Benzoylchlorid möglich.

C₁₈H₁₅NO₃. Ber. C 73,71, H 5,16, N 4,78. Gef. C 73,58, H 5,31, N 4,92.

¹¹ Aufgenommen mit einem Zeiss MQ II-Gerät.

¹² H. Hüenecke, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1454 (1927).

¹³ Kalle & Co., DRP 375 616; Chem. Zbl. **1924** I, 966.

2. *3-Chlor-4-hydroxy-1,8-trimethylen-carbostyryl*² (III)

Das beim Versuch 1 anfallende Filtrat wird mit 20 ml Äthanol versetzt und mit Essigsäure auf pH 5—6 gebracht. Es fällt ein Niederschlag aus, der mit einem auf anderem Wege dargestellten Präparat identisch ist. Ausb. 2,25 g (19% d. Th.). Schmp. 218—220°.

3. *1,7-Trimethylen-isatin* (IV)

Säuert man das beim Versuch 2 erhaltene Filtrat mit HCl an, so scheidet sich IV ab. Aus Äthanol rote Tafeln vom Schmp. 195—196°. Ausb. 1,85 g (20% d. Th.).

C₁₁H₉NO₂. Ber. C 70,57, H 4,85, N 7,48. Gef. C 70,21, H 4,83, N 7,59.

4. *Dehydrierung des 1,7-Trimethylen-dioxindols (II) zum 1,7-Trimethylen-isatin (IV)*

a) 3 g II werden in 50 ml 2*n*-NaOH gelöst und so lange O₂ durch die Lösung geleitet, bis die anfänglich dunkelgrüne Farbe hellgelb geworden ist. Nach Zusatz von etwas Äthanol wird mit HCl angesäuert. Es fällt sehr reines IV in quantit. Ausb. an.

b) Durch eine Lösung von 1 g II in 25 ml sied. Xylol wird über einen Zeitraum von 6 Stdn. O₂ geleitet. Nach weitgehendem Einengen kristallisiert 1,7-Trimethylen-isatin (IV) aus. Schmp. 195—196°. Ausb. quantitativ.

5. *Reduktion des 1,7-Trimethylen-isatins (IV) über das 1,7-1',7'-Hexamethylen-isatyd (V) zum 1,7-Trimethylen-dioxindol (II)*

Man erhitzt 1 g IV in 20 ml H₂O auf 100° und versetzt portionsweise mit 1,7 g Na-Dithionit. Das Isatin (IV) wird rasch entfärbt, wobei sich ein Niederschlag von Isatyd (V) bildet, der aber nach ca. 10 Min. in Lösung geht. Dann werden 5 ml Äthanol zugefügt und noch 10 Min. erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung fallen 0,92 g (94% d. Th.) *1,7-Trimethylen-dioxindol* (II) vom Schmp. 162° aus.

Zur Isolierung des Isatyds (V) wird feingepulvertes 1,7-Trimethylen-isatin (IV) in wenig H₂O auf 100° erhitzt und vorsichtig so viel Na-Dithionit hinzugefügt, bis gerade Entfärbung eintritt. Man kühlt rasch ab, wobei V ausfällt. Nach mehrmaligem Waschen des Rohproduktes wird dieses der Analyse zugeführt. Das *Isatyd* (V) zeigt keinen definierten Schmelzpunkt; es zersetzt sich auch im zugeschmolzenen Röhrchen unter N₂ oberhalb 190° ziemlich rasch.

C₂₂H₂₀N₂O₄. Ber. C 70,20, H 5,35, N 7,45. Gef. C 69,85, H 5,21, N 7,54.

6. *1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(8)* (III)

0,7 g 1,7-Trimethylen-isatin (IV) werden in 10 ml H₂O durch Zugabe von 8 ml 2*n*-NaOH gelöst. Man hält die Lösung auf 15° und fügt in kleinen Anteilen insgesamt 5 ml 30proz. H₂O₂ zu. Nach 40 Min. wird mit verd. Essigsäure schwach angesäuert, wobei VII anfällt. Aus Alkohol—H₂O unter Zusatz von Tierkohle resultieren 0,4 g Tetrahydrochinolin-carbonsäure-(8) (60% d. Th.) vom Schmp. 160°. Zur weiteren Reinigung kann auch aus Cyclohexan kristallisiert werden. Nadeln vom Schmp. 162°.

C₁₀H₁₁NO₂. Ber. C 67,77, H 6,26, N 7,90. Gef. C 67,61, H 6,26, N 7,97.