

Synthesen von Heterocyclen, 69. Mitt.:

Über eine Synthese des Indigotins

Von

E. Ziegler* und **Th. Kappe**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 13. Februar 1965)

Im 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I), welches leicht zugänglich ist, lassen sich die Chloratome durch Alkoxy- bzw. Phenoxygruppen ersetzen. Die hierbei entstehenden Chinisatin-ketale (II bis IV) werden durch wäßrige Alkalien unter Hydrolyse und Abgabe von CO₂ zu o-Aminophenylglyoxal-acetalen (VI und VII) gespalten, welche beim Behandeln mit verd. Säuren in quantitat. Umsetzung Indigo geben. Die Reduktion der Chinisatin-ketale führt zu in 3-Stellung verätherten Carbostyril-diolen (VIII bis X).

3,3-Dichloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (I) is converted readily to ketals of quinisatin (II-IV), which in turn give the corresponding acetals of o-aminophenylglyoxal (VI-VII) on refluxing in NaOH. Treatment with dilute acid converts the acetals VI or VII rapidly and quantitatively into indigo. Starting from I, indigo can be prepared in 90% yield in a single run and in the same reaction vessel by treating I in series with sodium methoxide, boiling 2*N*-NaOH and finally with dilute mineral acid.—The ketals of quinisatin (II-IV) are reduced quantitatively with zinc dust and acetic acid in ethanol to the carbostyrildiol-3-ethers VIII-X.

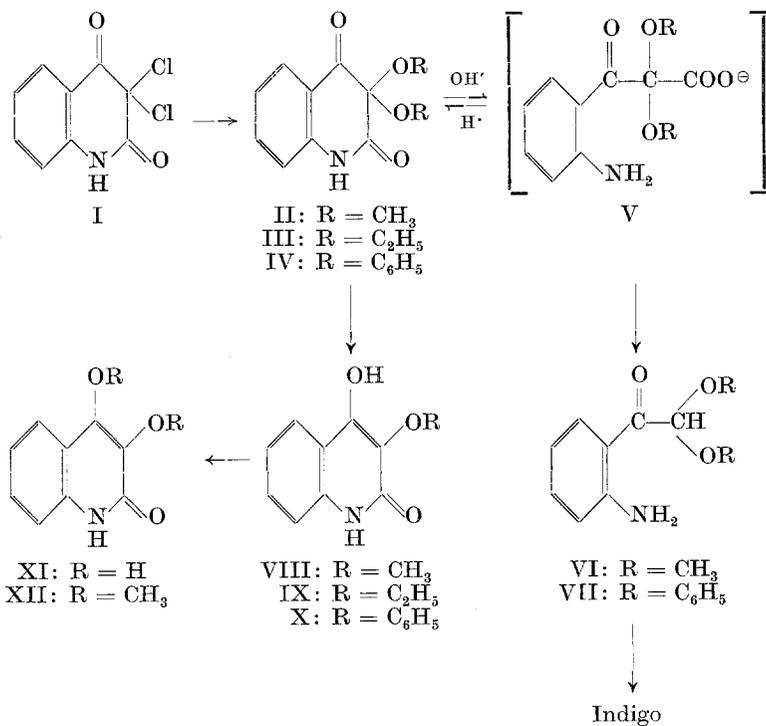
Am Ende des vorigen Jahrhunderts hat die organische Chemie u. a. durch die Strukturaufklärung und die geglückte Synthese des Indigos fruchtbare Impulse empfangen.

* Herrn Kollegen *R. Tschesche*, Dir. des Organisch-chemischen Institutes der Universität Bonn, mit freundschaftlichen Grüßen und herzlichen Wünschen zum 60. Geburtstage.

Das Problem der indigoiden Farbstoffe ist seit dem Bekanntwerden der grundlegenden Arbeiten¹⁻³ von *v. Baeyer* bzw. *Heumann* und *Pfleger* sowohl von der theoretischen als auch synthetischen Seite her intensiv bearbeitet worden. Aber erst in jüngster Zeit haben Untersuchungen von *Lüttke* und *Klessinger*⁴, die eine Aufklärung der Erscheinung der außergewöhnlich langwelligen und starken Lichtabsorption des Indigos zum Gegenstand haben, eine befriedigende theoretische Deutung gebracht.

Anschließend soll über eine neue Synthese des Indigos⁵ und über die Chemie der bei dieser Reaktion auftretenden Zwischenprodukte berichtet werden.

Die Chloratome im 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (I)⁶, welches praktisch quantitativ aus 4-Hydroxy-carbostyryl⁷ zugänglich



¹ *A. v. Baeyer*, Zur Geschichte der Indigosynthese, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, Sonderheft S. 51 (1900).

² *H. Brunck*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, Sonderheft S. 71 (1900).

³ *K. Holzach*, Angew. Chem. **A 60**, 200 (1948).

⁴ *W. Lüttke* und *M. Klessinger*, Chem. Ber. **97**, 2342 (1964); *M. Klessinger* und *W. Lüttke*, Tetrahedron [London] **19**, Suppl. 2, 315 (1963).

⁵ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Angew. Chem. **76**, 921 (1964); Angew. Chem., Internat. Edit. **3**, 754 (1964).

⁶ *E. Ziegler*, *R. Salvador* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

⁷ *E. Ziegler*, *R. Wolf* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **96**, 418 (1965).

ist, lassen sich in über 90% Ausbeute gegen Methoxygruppen austauschen, indem man auf die methanol. Lösung der Verbindung I Na-Methylat-Lösung zur Einwirkung bringt. Der Verlauf dieser Reaktion, die bei 50—60° in kurzer Zeit beendet ist, läßt sich an der sofort einsetzenden Abscheidung von NaCl verfolgen. Auf analoge Weise erhält man mit Na-Äthylat in Äthanol bzw. mit Na-Phenolat in Toluol die entsprechende Diäthoxy- bzw. Diphenoxyverbindung III und IV.

Solche Dialkoxy- und Diphenoxyverbindungen können als Ketale des Chinisatins aufgefaßt werden. In kalter Sodalösung sind sie unlöslich; mit verd. wäßriger NaOH erhält man dagegen die schwach gelb gefärbten Lösungen der Natriumsalze von Ketalen der o-Amino-benzoyl-glyoxylsäure (V), die im Gegensatz zur nichtketalisierten Säure^{8, 9} im alkalischen Medium relativ beständig sind. Selbst nach mehrtägigem Stehen solcher Lösungen bei 20° lassen sich die Chinisatin-ketale ohne nennenswerte Verluste zurückgewinnen. Beim Kochen dieser Körper in verd. NaOH tritt jedoch bald Decarboxylierung zu den Acetalen des o-Aminophenylglyoxals (VI und VII) ein. Zur präparativen Darstellung der genannten Acetale aus der Dichlorverbindung I ist die Isolierung der Chinisatin-ketale nicht nötig; man erhält z. B. das Dimethylacetal in 90proz. Ausbeute, wenn man nacheinander methanol. Methylat-Lösung und verd. NaOH auf I einwirken läßt.

Die Acetale des o-Aminophenylglyoxals sind schwach gelb gefärbte, gut kristallisierende Körper, die sich in verd. Essigsäure durch Salzbildung unter Verschwinden der gelben Farbe lösen. Die langwellige Lichtabsorption dieser Verbindungen (VI: λ_{\max} 3780 Å, $\log \epsilon$ 3,76; VII: λ_{\max} 3800 Å, $\log \epsilon$ 3,82) dürfte auf analoge Effekte zurückzuführen sein, wie sie bereits an anderen o-Acetylanilin-derivaten beobachtet worden sind¹⁰. Durch kurzes Erhitzen von VI mit Acetanhydrid erhält man das farblose o-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetal (λ_{\max} 3310 Å, $\log \epsilon$ 3,62).

Mit verd. Mineralsäuren bilden die o-Aminophenylglyoxal-acetale über die nicht faßbare freie Dioxoverbindung quantitativ Indigo. Die hier beschriebene Indigosynthese ist durch ihre einfache und leichte Durchführbarkeit ausgezeichnet, besonders wenn auf die Isolierung der Zwischenprodukte verzichtet wird. Auf diese Art läßt sich Indigo in 90proz. Ausbeute im Direktverfahren synthetisieren, wenn man auf die Dichlorverbindung I nacheinander methanol. Na-Methylatlösung (10 Min.), 2*n*-NaOH (60 Min.) und verd. HCl (1 Min.) einwirken läßt.

Das zur Herstellung von I erforderliche 4-Hydroxycarbostyryl kann am besten aus Malonsäuredianilid durch Verschmelzen mit AlCl₃/NaCl bei

⁸ H. v. Euler und B. Eistert, „Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate“, Enke-Verlag, Stuttgart 1957, S. 182.

⁹ E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador, Mh. Chem. **94**, 453 (1963).

¹⁰ Th. Kappe, R. W. Schmid und E. Ziegler, Mh. Chem. **93**, 184 (1962).

250° in über 90proz. Ausbeute erhalten werden⁷. Der Vorteil dieser Synthese liegt ferner darin, daß an Stelle von 4-Hydroxycarbostyril eine große Anzahl verschiedenartig gebauter cyclischer Malonylverbindungen eingesetzt werden kann, worüber noch zu berichten sein wird.

Die Umwandlung der Chinisatin-ketale II—IV zu den entsprechenden Äthern (VIII—X) des Carbostyrildiols erfolgt quantitativ durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig in äthanol. Lösung. 3-Methoxy-4-hydroxycarbostyril (VIII) liefert beim Erhitzen mit HJ erwartungsgemäß 3,4-Dihydroxycarbostyril (Carbostyrildioldiol XI), welches schon 1883 von *A. v. Baeyer*¹¹ aus 4-Hydroxy-carbostyril hergestellt worden ist.

Die Methyläther des Carbostyrildiols hat bereits *M. Vadar*¹² eingehend untersucht; durch Einwirkung von Diazomethan auf Carbostyrildioldiol entsteht als Hauptprodukt 3,4-Dimethoxycarbostyril (XII). Dieses wird durch 20proz. HCl leicht zu einem Monomethyläther verseift, der keine FeCl₃-Reaktion zeigt und demnach als der 3-Methyläther (VIII) anzusehen ist; nach *Vadar* soll VIII einen Schmp. von 248° zeigen. Das von uns erhaltene 3-Methoxy-4-hydroxycarbostyril beginnt jedoch erst bei 250° zu sintern und schmilzt dann bei 255—257°. Setzt man VIII mit Dimethylsulfat zum 3,4-Dimethyläther XII um, so stimmt diese Verbindung in ihren Eigenschaften völlig mit den von *Vadar* angegebenen überein (aus Essigester lange, seidige Nadeln vom Schmp. 182°).

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

Experimenteller Teil

1. 3,3-Dimethoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (II)

Zur gekühlten Lösung von 11 g Na in 100 ml absol. Methanol wird eine solche von 40 g Dichlorverb. I in 140 ml absol. Methanol gegeben und 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann trägt man die gekühlte Aufschläm-
mung unter gutem Rühren in die Mischung von 40 ml konz. HCl und 600 ml Eiswasser ein und saugt nach einstünd. Stehen ab. Ausb. 35 g (91% d. Th.). Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch etwas II gewinnen. Aus Methanol oder viel Wasser umkristallisiert, resultieren Stäbchen vom Schmp. 164—165°.

$C_{11}H_{11}NO_4$. Ber. C 59,72, H 5,02, N 6,33, —OCH₃ 28,06.
Gef. C 59,72, H 5,12, N 6,35, —OCH₃ 27,21.

2. 3,3-Diäthoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (III)

Die Lösung von 2,3 g Na in 50 ml absol. Äthanol wird zu einer solchen von 10 g I in 80 ml absol. Äthanol gefügt und diese Mischung 20 Min. auf 60° erwärmt. Man säuert bei 0° mit 50 ml 6*n*-HCl an und entfernt im Vak. den größten Teil des Lösungsmittels. Der Rückstand wird zur Entfernung des

¹¹ *A. v. Baeyer* und *B. Homolka*, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 2218 (1883).

¹² *M. Vadar*, Revue Fac. Sci. Univ. Istanbul (A) **16**, No. 4 (1951).

3-Chlor-4-hydroxycarbostyrils, das durch Reduktion entsteht, mit verd. Na_2CO_3 -Lösung ausgezogen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5,5 g (51% d. Th.); farblose Stäbchen vom Schmp. 143—144°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Ber. C 62,64, H 6,07, N 5,62.
Gef. C 62,90, H 6,11, N 5,80.

3. 3,3-Diphenoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IV)

Man erhitzt 20 g Phenol und 2 g Na in 80 ml absol. Toluol bis zum Verschwinden des Metalls unter Rückfluß. Nach Zusatz von 7 g I, gelöst in 80 ml Toluol, wird kurz aufgekocht, dann abgekühlt und mit einer Mischung von 10 ml konz. HCl und 50 ml Äthanol versetzt. Die Lösungsmittel werden im Vak. abdestilliert und schließlich überschüssiges Phenol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Das verbleibende Öl behandelt man zur Entfernung von etwas 3-Chlor-4-hydroxycarbostyril mit verd. Na_2CO_3 -Lösung, wobei Kristallisation eintritt. Aus Benzol 8,0 g (76% d. Th.) Stäbchen, die bei 150° schmelzen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Ber. C 73,03, H 4,38, N 4,06. Gef. C 72,88, H 4,53, N 4,13.

4. o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (VI)

a) Aus Chinisatin-dimethylketal (II):

8 g II werden in 40 ml 2*n*-NaOH gelöst und unter Rückfluß 45 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich bald ein gelbes Öl abscheidet. Beim Abkühlen erstarrt das Öl zu einem Kristallbrei. Ausb. 6,5 g (92% d. Th.); derbe Prismen vom Schmp. 100—102,5°.

b) Aus 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I):

Zur Lösung von 3 g Na in 30 ml absol. Methanol wird eine solche von 10 g I in 30 ml absol. Methanol gegeben und 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann fügt man 100 ml *n*-NaOH zum Ansatz, erhitzt nochmals zum Sieden und erhöht durch laufendes Abdestillieren von Methanol—Wasser die Siedetemp. von anfangs 80° auf 100°. Nach etwa 1stdg. Reaktionszeit ist die Spaltung zum Acetal beendet. Eine Probe muß sich in kalter verd. Essigsäure klar lösen. Das beim Abkühlen erstarrende Öl wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 7,4 g (87% d. Th.) vom Schmp. 100—102,5°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Ber. C 61,53, H 6,71, N 7,18. Gef. C 61,07, H 6,65, N 7,35.

Beim Erhitzen von VI mit verd. HCl bildet sich augenblicklich und in quantitativer Menge *Indigotin*.

5. o-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetal

2 g o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (VI) werden mit 5 ml Acetanhydrid 1 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 40 ml Wasser wird im Vak. zur Trockene eingengt, der Rückstand mit 15 ml Wasser digeriert und abgesaugt. Aus Cyclohexan resultieren 2,1 g (86% d. Th.) farblose Stäbchen, die bei 69—70° schmelzen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Ber. C 60,74, H 6,37, N 5,91. Gef. C 60,61, H 6,07, N 5,88.

6. o-Aminophenylglyoxal-diphenylacetal (VII)

2 g Chinisatin-diphenylketal (IV) werden mit 15 ml 2*n*-NaOH 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen erhält man eine ölige, gelbe Masse,

die gut mit Wasser gewaschen wird. Aus Methanol 1,65 g (84% d. Th.) schwach gelb gefärbte Stäbchen vom Schmp. 100—101°.

$C_{20}H_{17}NO_3$. Ber. C 75,21, H 5,37, N 4,39. Gef. C 75,05, H 5,40, N 4,38.

7. *Indigotin aus 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I)*
(Direktverfahren)

Die Lösung von 10 g I in 30 ml absol. Methanol wird zu einer Lösung von 3 g Na in 30 ml Methanol gegeben und die Mischung durch 5 Min. im Sieden gehalten. Dann fügt man 100 ml *n*-NaOH zu und steigert die Siedetemp. von anfänglich 80° auf 100°, indem man etwa 100 ml Methanol—Wasser abdestillieren läßt. Nach 1stdg. Reaktionszeit wird eine Mischung von 40 ml konz. HCl und 10 ml Äthanol zugesetzt, noch 5 Min. erhitzt und der so erhaltene Rohindigo mit heißer 10proz. HCl behandelt. Ausb. 5,1 g Indigotin, d. h. 90% d. Th., bezogen auf die eingesetzte Dichlorverbindung I.

8. *3-Methoxy-4-hydroxy-carbostyryl (VIII)*¹²

2 g Chinisatin-dimethylketal (II) werden in 20 ml Äthanol und 5 ml Eisessig in der Siedehitze durch allmähliche Zugabe von 2,5 g Zinkstaub reduziert. Nach 5 Min. fügt man noch 1 ml HCl hinzu, filtriert, engt das Filtrat auf die Hälfte seines Volumens ein und fällt VIII durch Zugabe von 60 ml Wasser aus. Die Ausb. (1,7 g) ist praktisch quantitativ. Aus Äthanol oder viel Wasser farblose Stäbchen, die ab 250° sintern und bei 255—257° unter Zers. schmelzen (Lit.¹²: 248°).

$C_{10}H_9NO_3$. Ber. C 62,82, H 4,75, N 7,33. Gef. C 62,87, H 4,78, N 7,70.

9. *3-Äthoxy-4-hydroxy-carbostyryl (IX)*

Chinisatin-diäthylketal (III) wird auf die übliche Weise mit Zinkstaub in Äthanol—Eisessig reduziert. Ausb. quantitativ; aus verd. Äthanol Plättchen vom Schmp. 230°.

$C_{11}H_{11}NO_3$. Ber. C 64,37, H 5,40, N 6,83. Gef. C 64,32, H 5,32, N 6,98.

10. *3-Phenoxy-4-hydroxy-carbostyryl (X)*

Chinisatin-diphenylketal (IV) wird analog mit Zinkstaub in Äthanol—Eisessig reduziert. Ausb. quantitativ. Aus 80proz. Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 260—262°.

$C_{15}H_{11}NO_3$. Ber. C 71,13, H 4,38, N 5,53. Gef. C 70,84, H 4,49, N 5,70.

11. *3,4-Dihydroxycarbostyryl (Carbostyryldiol, XI)*¹¹

2 g 3-Methoxy-4-hydroxycarbostyryl (VIII) werden mit 15 ml HJ (*D*: 1,7) 20 Min. im N_2 -Strom unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 200 ml Wasser, dem etwas $NaHSO_3$ zugesetzt wird, wobei sich das Carbostyryldiol quantitativ in Form feiner Nadeln abscheidet. Die Reinigung aus Eisessig liefert farblose, glänzende Plättchen, die 1 Mol Eisessig enthalten, den sie beim Trocknen im Vak. bei 100° abgeben. Das Carbostyryldiol beginnt sich ab etwa 260° zu zersetzen und gibt mit $FeCl_3$ -Lösung eine intensiv blaue Farbreaktion.

$C_9H_7NO_3$. Ber. C 61,01, H 3,98, N 7,91. Gef. C 61,15, H 4,13, N 7,83.

12. *3,4-Dimethoxy-carbostyril (XII)*¹²

Die Lösung von 1 g 3-Methoxy-4-hydroxycarbostyril (VIII) und 2 g Na_2CO_3 in 35 ml Wasser wird mit 3 ml Dimethylsulfat 2 Stdn. geschüttelt. Danach werden nochmals 2 g Na_2CO_3 und 3 ml Dimethylsulfat zugefügt und das Schütteln weitere 2 Stdn. fortgesetzt. Das anfallende Dimethylcarbostyrildiol wird abgesaugt und mit verd. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Ausb. 0,8 g. Durch nochmalige Behandlung des Filtrats mit Dimethylsulfat kann eine fast quantitat. Ausb. an XII erzielt werden. Aus Essigester lange, seidige Nadeln vom Schmp. 182° (Lit.¹²: 182°).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. N 6,83. Gef. N 7,03.

13. *Chinisatin-3,4-bis-phenylhydrazon*

1 g Chinisatindimethylketal (II) und 1,5 g Phenylhydrazin · HCl werden in 15 ml Äthanol und 2,5 ml H_3PO_4 (*D*: 1,70) 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man erhält 0,95 g (60% d. Th.) feine, rotviolette Härchen, die beim Erhitzen auf $240\text{--}250^\circ$ ihre Farbe verlieren und über 310° schmelzen. Der Tauchschmp. liegt bei 260° (die Substanz schmilzt kurz und geht in den höher schmelzenden, farblosen Körper über). Die Reinigung kann aus Dioxan erfolgen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$. Ber. C 70,97, H 4,82, N 19,71.
Gef. C 70,63, H 4,83, N 19,41.

Analog erhält man mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin einen Körper unbekannter Konstitution. Aus Pyridin oder Dimethylformamid dunkelrote Prismen vom Schmp. 310° (Zers.).

Gef. C 53,24, H 2,93, N 19,98.

Diese Substanz löst sich mit intensiv blauer Farbe in Alkalien. Der Farbumschlag ist reversibel. Beim längeren Erwärmen mit *2n*-NaOH tritt jedoch Zersetzung ein.