

Synthesen von Heterocyclen, 129. Mitt.:

Ein Beitrag zum Indolonproblem

Von

E. Ziegler, L. F. Werner und Th. Kappe*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Februar 1969)

o-Methylamino-phenylglyoxal-dimethylacetal (**9**), welches aus 4-Hydroxy-1-methyl-carbostyryl in dreistufiger Reaktionsfolge zugänglich ist, gibt bei saurer Hydrolyse N,N'-Dimethylindigotin (**10**). Die Bildungsweise von **10** wird im Hinblick auf das Indolonproblem diskutiert.

Syntheses of Heterocycles, CXXXIX: A Contribution to the Indolon Question

o-Methylamino-phenylglyoxal dimethyl acetal **9**, obtained by a three step synthesis starting with 4-hydroxy-1-methyl-2-quinolone, gives N,N'-dimethyl-indigo **10**, if hydrolyzed under acid catalysis. The formation of **10** is discussed in view of the „indolon problem“.

Schon A. v. Baeyer¹ hat angenommen, daß alle Indigosynthesen, die auf der Dimerisierung eines Indolabkömmlings beruhen, als letzte Vorstufe über die zweiwertige Gruppe C₈H₅NO (**1**) verlaufen, die er Indogen nannte. Durch Wasserstoffverschiebung könnte sich Indogen zum Indolon **2** stabilisieren. Diese Verbindung ist wiederholt als hypothetisches Zwischenprodukt^{2, 3} einiger Indigosynthesen gefordert worden.

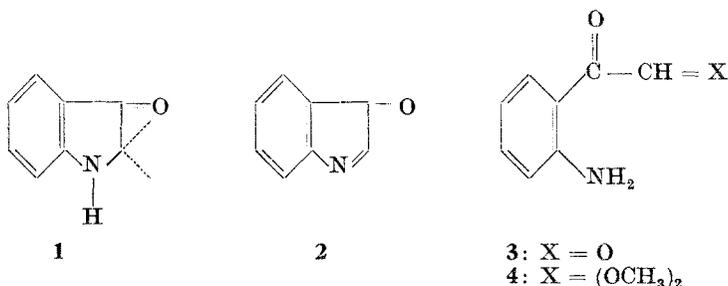
* Herrn Prof. Dr. Marius Rebek zum 80. Geburtstag gewidmet.

¹ A. v. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2188 (1883).

² G. Lehmann, Betrachtungen zum Indigoproblem — Versuche zur Darstellung des Indolons, Diss. Humboldt-Universität, Berlin 1958; auszugsweise veröffentlicht bei: O. Neunhoeffer und G. Lehmann, Chem. Ber. **94**, 2960, 2965 (1961).

³ Vgl. Gattermann-Wieland, „Die Praxis des organischen Chemikers“, Berlin 1961, 40. Aufl., S. 323.

Madelung und *Siegert*⁴ betrachten das Indolon (2) auch als Zwischenstufe bei der Dehydrierung des Indoxyls zum Indigo. Es hat nicht an entsprechenden Versuchen gefehlt Indolon (2) zu synthetisieren⁵, es konnte jedoch nie in Substanz gefaßt werden.



Besonders intensiv haben sich *Lehmann* und *Neunhoffer*² um eine Isolierung des Indolons (2) bemüht. Versuche, 2 bei der Thermolyse von Indigo unter Abschreckung der Dämpfe oder durch Decarboxylierung der Indolon-2-carbonsäure zu gewinnen, führten nicht zum Ziel. Ferner beabsichtigten sie, 2 durch Ringschluß des o-Aminophenylglyoxals (3) darzustellen, doch gelang ihnen auch die Synthese von 3 trotz mehrfacher Abänderung der Versuchsbedingungen nicht. So bildete sich bei der Umsetzung des o-Aminoaceto-phenons mit SeO₂ stets Isatin.

Einige von den genannten Autoren² synthetisierte und als 2-substit. Indolone angesehene Substanzen wurden wenig später von *Hassner* und *Haddadin*⁶ als 2,2'-disubstit. 2,2'-Diindoxyle erkannt. Danach scheint auch die Existenzfähigkeit von in 2-Stellung substit. Indolonen ganz allgemein in Frage gestellt. Zweifellos ist der Gewinn an Resonanzenergie beim Übergang des unsubstit. Indolons in Indigo beträchtlich.

Wie bereits erwähnt, konzentrierten sich *Lehmans* und *Neunhoeffers*² Anstrengungen auf die Darstellung des o-Aminophenylglyoxals 3. Diese Verbindung ist in Form ihres Dimethylacetals 4 vor einiger Zeit von uns synthetisiert worden⁷. Saure Hydrolyse der Acetalfunktion liefert augenblicklich und quantitativ Indigotin; eine Isolierung des auch von uns als Zwischenprodukt formulierten Indolons (2) ist nicht möglich⁸. Wir haben nun untersucht, ob nach dem von uns aufgefundenen Syntheseprinzip⁷⁻⁹ auch N,N'-disubstit. Indigotine zugänglich sind; d. h., ob ein N-substit. o-Aminophenylglyoxal-acetal bei der Hydrolyse noch Ringschluß und Dimerisation zum Indigoringsystem eingehen kann.

⁴ *W. Madelung* und *P. Siegert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 222 (1924).

⁵ *J. Tanescu* und *A. Georgescu*, Bull. Soc. chim. France [4] **51**, 234 (1932).

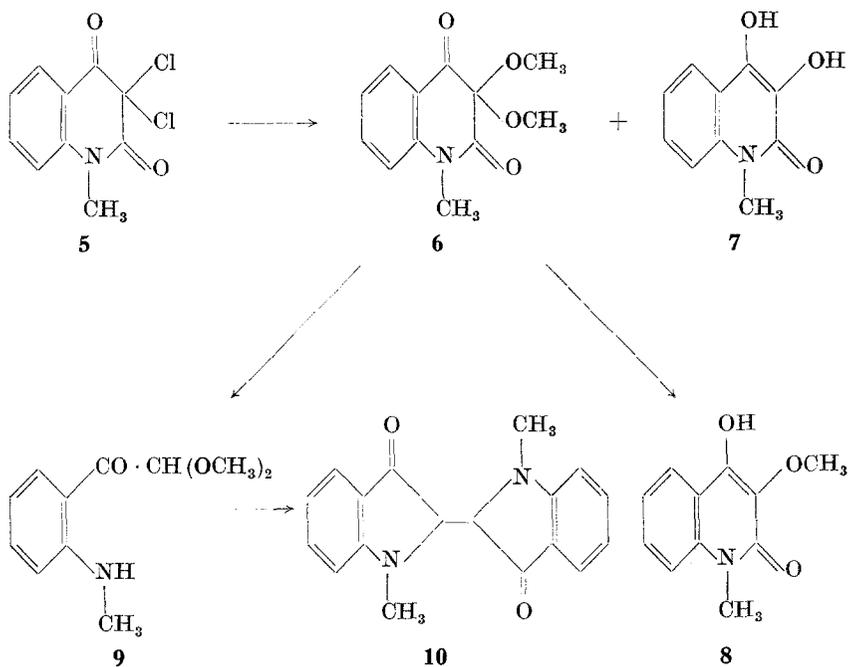
⁶ *A. Hassner* und *M. J. Haddadin*, J. Org. Chem. **28**, 224 (1963).

⁷ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Angew. Chem. **76**, 921 (1964); Angew. Chem. Internat. Edit. **3**, 754 (1964); Mh. Chem. **96**, 889 (1965).

⁸ *Th. Kappe*, Dissert. Univ. Graz, 1961, S. 93.

⁹ *E. Ziegler*, *H. Foraita* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 324 (1967).

Die Synthese des *o*-Methylaminophenylglyoxal-dimethylacetals (**9**) gelingt nach den bereits beschriebenen Verfahren^{7, 9}, indem 1-Methyl-4-hydroxy-carbostyryl zunächst durch Chlorierung mit SO_2Cl_2 in das 1-Methyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**5**) übergeführt wird. Die Chloratome in solchen Verbindungen lassen sich normalerweise mit Na-Methylat glatt durch Methoxygruppen ersetzen; in diesem Falle entsteht jedoch als Hauptprodukt das 1-Methyl-3,4-dihydroxy-carbostyryl (**7**)¹⁰ (48% d. Th.), während nur 32% d. Th. an Dimethoxyprodukt **6** isoliert worden sind. Reduktion von **6** mit Zinkstaub und Essigsäure in



Äthanol liefert den bereits bekannten Reduktonäther **8**¹¹. Beim Erhitzen des Ketalen **6** mit verd. NaOH tritt unter Hydrolyse und Abgabe von CO_2 Spaltung zum *o*-Methylaminophenylglyoxal-dimethylacetal (**9**) ein. Die Hydrolyse dieses Acetals mit verd. HCl in der Kälte gibt *N,N'*-Dimethylindigo (**10**) in etwa 50proz. Ausbeute.

Als *Ettinger* und *Friedländer*¹² dieses Indigoderivat 1912 erstmalig dargestellt hatten, mußten sie feststellen, daß dieser Farbstoff unerwartete Eigen-

¹⁰ *P. Friedländer* und *F. Müller*, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2010 (1887).

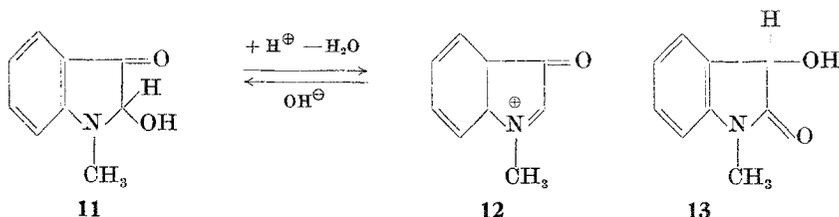
¹¹ *L. Loewe*, *M. Vardar* und *E. Ayca*, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul (A) **16**, Nr. 4 (1951); vgl. *H. v. Euler* und *B. Eistert*, „Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate“, Stuttgart 1957, S. 184.

¹² *L. Ettinger* und *P. Friedländer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2075 (1912).

schaften aufweist. Besonders im Vergleich mit dem unsubstit. Indigo sind einige Daten augenfällig. So ist der niedrige Schmp. von 182° des N,N'-Dimethyl-indigos (**10**) und seine gute Löslichkeit in fast allen organischen Lösungsmitteln besonders bemerkenswert (Indigo: Schmp. 392°, schwer löslich in allen organischen Lösungsmitteln). Auffallend ist auch die Basizität von **10**: Während Indigo nur in Eisessig mit HCl-Gas oder konz. H₂SO₄ Salze bildet¹³, löst sich das Dimethylderivat **10** glatt in starker, wäbr. HCl und kann einer benzol. Lösung durch Schütteln mit starker Salzsäure vollständig entzogen werden. Bei längerem Stehen oder Erwärmen zersetzt sich die salzsaure Lösung. Auch gegen Alkalien zeigt **10** im Vergleich zum Indigo eine sehr viel geringere Widerstandsfähigkeit; **10** wird beim Kochen mit wäbr. NaOH rasch zersetzt.

Durch Lichteinwirkung wird N,N'-Dimethylindigo (**10**) teilweise in das *cis*-Isomere übergeführt. Die qualitative Beobachtung dieses Vorganges durch Weinstein und Wyman¹⁴ ist vor kurzem durch eine ausführliche Untersuchung¹⁵ mittels Blitzlicht- und Laser-Technik ergänzt worden. Es konnten so die Spektren des *cis*-Isomeren, die Quantenausbeute für die *trans* → *cis*-Photoisomerisierung, die Lebensdauer der Zwischenprodukte und kinetische Daten der thermischen *cis* → *trans*-Umwandlung bestimmt werden.

Im Hinblick auf das Indolon-Problem ist es nun von außerordentlichem Interesse, daß die Hydrolyse des Acetals **9** überhaupt N,N'-Dimethyl-indigo (**10**) ergibt, weil hier das zwischenzeitliche Auftreten eines Indolons unmöglich ist. Nimmt man an, daß sich der aus **9** freigesetzte Aldehyd zunächst zum Aldehydamin **11** („Isodioxindol“) cycli-



siert und durch Protonenkatalyse in das Kation **12** übergeht, so wäre ein plausibler Mechanismus für die Indigobildung insofern denkbar, als das „Indolon-Kation“ **12** mit **11** unter Abspaltung von H₂O (und H⁺) zu **10** reagiert, bzw. **12** sich unter Verlust von Protonen dimerisiert. Immerhin ist es auffallend, daß das „Isodioxindol“ **11**, falls es als Zwischenprodukt entsteht, sich nicht zum N-Methyl-dioxindol **13** tautomerisiert¹⁶. Das Vorhandensein von **13** läßt sich nicht nachweisen. Spuren von N-Me-

¹³ A. Binz und A. Kufferath, Ann. Chem. **325**, 196 (1902).

¹⁴ J. Weinstein und G. M. Wyman, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4007 (1956).

¹⁵ C. R. Giuliano, L. D. Hess und J. D. Margerum, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 587 (1968).

¹⁶ Die Tautomerieverhältnisse beim Dioxindol und analogen Verbindungen sind kürzlich in anderem Zusammenhang untersucht worden; vgl. H. Sterk, Th. Kappe und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 2223 (1968).

thylisatin, welche sich im Rohprodukt befinden, lassen auf eine geringfügige Bildung von **13** bei der Reaktion schließen.

Die, im Vergleich zur praktisch quantitativen Indigotinbildung aus **4**, weitaus geringere Ausbeute an N,N'-Dimethyl-indigo (**10**) bei der Hydrolyse des Acetals **9** kann aber nicht allein von der Unbeständigkeit der Verbindung **10** im sauren Medium herrühren, da unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Zersetzung von **10** nur eine untergeordnete Rolle einnimmt. Es ist eher anzunehmen, daß der Mechanismus für die Bildung der N,N'-disubstit. Indigotine komplizierter ist als für am N nicht substit. Derivate. Darauf läßt auch die Entstehung eines weiteren, blauen Farbstoffes schließen, dem wahrscheinlich eine N,N'-Dimethylindirubinstruktur zukommt¹⁷.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 3,3-Dichlor-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**5**)

7,5 g 4-Hydroxy-1-methyl-carbostyryl¹⁸ chloriert man in 24 ml Dioxan bei 50° durch portionsweise Zugabe von 8 ml SO₂Cl₂. Die abgekühlte Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser eingerührt, wobei **5** in kristalliner Form anfällt. Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 142°; Ausb. 9 g (87% d. Th.).

C₁₀H₇Cl₂NO₂. Ber. Cl 28,80. Gef. Cl 28,42.

2. Umsetzung des Dichlorderivates **5** mit Na-Methylatlösung

a) 3,3-Dimethoxy-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**6**)

Zu einer Na-Methylatlösung aus 2 g Na und 20 ml Methanol fügt man eine Aufschlämmung von 8 g **5** in 80 ml Methanol. Der Ansatz wird 15 Min. auf 55° erwärmt, abgekühlt und unter Rühren in eine Mischung von 800 ml Eiswasser und 30 ml konz. HCl gegossen. Dabei scheidet sich das Dimethoxyprodukt **6** kristallin ab. Aus Äthanol schwach gelbe Nadeln, Schmp. 95°; Ausb. 2,5 g (32% d. Th.).

C₁₂H₁₃NO₄. Ber. C 61,30, H 5,54, N 5,96.
Gef. C 61,20, H 5,60, N 5,84.

b) 3,4-Dihydroxy-1-methyl-carbostyryl (**7**)

Das salzsaure Filtrat von 2 a) wird im Vak. zur Trockne eingengt. Dem Rückstand entzieht man das Redukton **7** mit wenig absol. Äthanol. Nach erneutem Einengen wird aus Eisessig umkristallisiert; Ausb. 3 g (48% d. Th.).

¹⁷ G. Baxevanidis, Dissert. Universität Graz, 1968.

¹⁸ Dieses Carbostyrylderivat wird am besten analog dem Verfahren von E. Ziegler und K. Gelfert, Mh. Chem. **90**, 822 (1959), aus N-Methylanilin, Malonsäure und POCl₃ in Naphthalin hergestellt. Ausb. 60% d. Th. Farblose Prismen, Schmp. 264°.

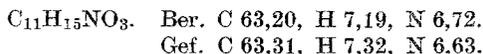
Intensiv blaue Farbreaktion mit FeCl_3 -Lösung, die beim Überschuß des Reagens verschwindet. Schmp. 213° (u. Zers.; Lit.: 200° Zers.¹⁰, 220° Zers.¹¹)¹⁹.

3. 4-Hydroxy-3-methoxy-1-methyl-carbostyryl (8)

1 g Dimethylketal **6** wird in 10 ml Äthanol und 2,5 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 **8** durch Zugabe von 30–40 ml H_2O aus. Die Ausb. ist praktisch quantitativ. Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 162 – 163° (Lit.: 153° ¹¹)¹⁹.

4. *o*-Methylamino-phenylglyoxal-dimethylacetal (9)

1,5 g **6** werden mit 15 ml 2*n*-NaOH 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die zunächst klare Lösung trübt sich bald und das Acetal scheidet sich als Öl ab. Durch Ausäthern erhält man **9** in kristalliner Form. Aus Methanol gelbe Stäbchen, Schmp. 59° ; Ausb. 1 g (76% d. Th.).



5. *N,N'*-Dimethyl-indigotin (10)

0,8 g **9** werden bei 25° mit 4*n*-HCl geschüttelt. Nach kurzer Zeit schlägt die Farbe der zuerst gelben Lösung in Blaugrün um, bis schließlich der Farbstoff ausfällt. Er wird in Wasser aufgeschlämmt, abfiltriert und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Es resultieren lange, grüne Nadeln, Schmp. 178° (Lit.: 182° ¹²); Ausb. 40–50% d. Th.

IR in KBr: 1640, 1630/cm ($\text{C}=\text{O}$); 1610, 1520, 1480/cm (Aromat bzw. $\text{C}=\text{C}$).

Ein authentischer *N,N'*-Dimethyl-indigo ist nach *Ettlinger* und *Friedländer*¹² aus *N*-Methyl-acetyloxyl hergestellt worden.

IR-Spektren, Mischschmp. und dünnschichtchromatographischer Vergleich (Kieselgel HF „Merck“; Laufmittel: Benzol/Aceton = 9:1) zeigen die Identität der beiden Farbstoffe, doch ist der aus dem Acetal **9** erhaltene Indigo **10** stärker verunreinigt und weniger leicht rein zu erhalten als der aus *N*-Methylindoxyl gewonnene. Insbesondere eine geringe Menge eines blauen Farbstoffes (*N,N'*-Dimethyl-indirubin¹⁷) läßt sich weder durch Umkristallisation noch durch Sublimation ($200^\circ/12$ mm) vom grünen *N,N'*-Dimethyl-indigo abtrennen.

¹⁹ Elementaranalysen von **7** und **8** ergaben mit den berechneten übereinstimmende Werte.