

Synthesen von Heterocyclen, 147. Mitt.:

Chinolizine und Indolizine VII: Zur Synthese eines Benzindolizino-indigofarbstoffes

Von

Th. Kappe*, **G. Baxevanidis** und **E. Ziegler**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 23. Februar 1970)

Durch saure Hydrolyse des Tetrahydrochinolin-8-glyoxalacetals **7**, welches in dreistufiger Reaktion aus dem Benzchinolizinon **1** zugänglich ist, erhält man neben dem Benzindolizino-indigo **8** den Indirubinfarbstoff **9** sowie das Isatin-**10** und das Dioxindolderivat **11**.

Syntheses of Heterocycles, CXLVII: Quinolizines and Indolizines VII: The Synthesis of a Benzindolizino-indigo

Acid catalized hydrolysis of tetrahydroquinoline-8-glyoxalacetal **7**, obtained by a three step synthesis starting with the benzoquinolizone **1**, yields not only the benzindolizino-indigo **8**, but also the indirubin dye **9**, the isatin derivative **10**, and the dioxindole derivative **11**.

Im Hinblick auf das „Indolonproblem“¹ ist die Frage von besonderer Bedeutung, ob auch N,N'-disubstit. Indigoderivate nach der von uns entwickelten Indigosynthese², welche über o-Aminophenylglyoxale verläuft, zugänglich sind. Wie vor kurzem¹ gezeigt werden konnte, entsteht der grüne N,N'-Dimethylindigo nach dem erwähnten Verfahren² nur zu 40—50% d. Th. Daneben beobachtet man die Bildung anderer Substanzen, u. a. die eines blauen Farbstoffes, der vom Indigo nur schwer abtrennbar ist.

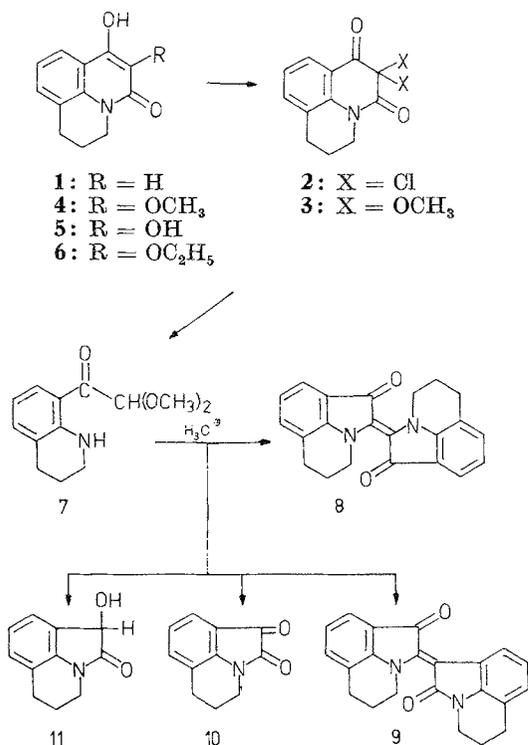
Im Tetrahydrochinolin-8-glyoxaldimethylacetal (**7**) haben wir nun eine geeignete Modells substanz gefunden, um einige interessante Nebenprodukte bei der Herstellung von N,N'-disubstit. indigoiden Farbstoffen,

* Herrn Prof. Dr. R. Tschesche, Bonn, zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ E. Ziegler, L. F. Werner und Th. Kappe, Mh. Chem. **100**, 610 (1969).

² E. Ziegler und Th. Kappe, Angew. Chem. **76**, 921 (1964), Angew. Chem. Internat. Ed. **3**, 754 (1964); Mh. Chem. **96**, 884 (1965); Mh. Chem. **98**, 324 (1967); Schweiz. Pat. **447 434** vom 6. 8. 1963, ausg. 29. 3. 1968.

die durch Hydrolyse von N-substit. o-Aminophenylglyoxalacetalen entstehen, zu isolieren, und ihre Struktur aufzuklären.



Die Herstellung des Acetals **7** gelingt auf die übliche Weise aus dem durch Chlorieren des „ α -Oxo- γ -hydroxy-julolins“ **1**³ gewonnenen Dichlorderivates **2**⁴. Der Austausch der Chloratome erfolgt mit Na-Methylatlösung zum Dimethylketal **3**, welches beim Erhitzen mit verd. NaOH unter Ringöffnung und Decarboxylierung das Acetal **7** liefert. Eine Isolierung von **3** ist dabei nicht notwendig.

Die Darstellung von drei weiteren Verbindungen, die wir aus **2** bzw. **3** gewonnen haben, sei nur am Rande und der Vollständigkeit halber erwähnt: Aus dem Ketal **3** erhält man durch Reduktion mit Zn-Staub in Äthanol/Eisessig den Reduktonmethyläther **4**, der mit siedender HJ glatt zum bekannten Redukton **5**⁵ gespalten wird. Es ist bereits früher⁶ beobachtet worden,

³ W. Kayser und A. Reissert, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 1194 (1892); vgl. E. Ziegler, H. Junek und H. Biemann, Mh. Chem. **92**, 927 (1961).

⁴ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 447 (1963).

⁵ Helga Wittmann, W. Dreveny und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 1205; Th. Kappe, Erika Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 2157 (1968).

⁶ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 892 (1965).

daß die Reaktion von 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin mit Na-Äthylatlösung nur in geringer Menge Chinisatin-diäthylketal liefert, und daß daneben Reduktionsprodukte auftreten. Im Falle der Reaktion von **2** mit Na-Äthylat erhält man das Reduktionsprodukt des erwarteten Diäthylketal, nämlich den Äthyläther **6** als Hauptprodukt (55% d. Th.).

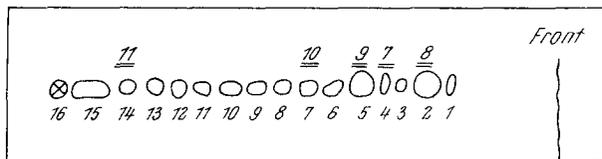


Abb. 1. Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes der sauren Hydrolyse von **7**. Sorptionsmittel: Kieselgel HF₂₅₄/Kieselgel G, „Merck“ (1 : 1).
Fließmittel: Benzol/Aceton (9 : 1)

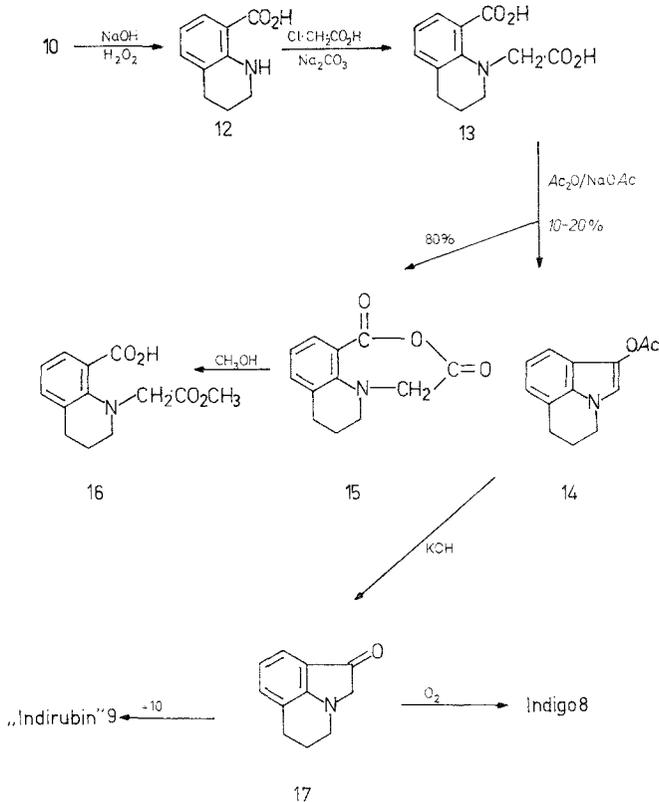
Spot-Nr.	Farbe	Spot-Nr.	Farbe
1	schwach grün (sehr wenig)	10	gelb
2	blaugrün (Indigo 8)	11	grün
3	hellgrün (wenig)	12	gelb-grün
4	gelb (Ausgangssubstanz 7)	13	intensiv grün
5	blau (Indirubin 9)	14	Fluoreszenzlösung (Dioxindol 11), wird nach 4 Stdn. orange (-> Isatin 10)
6	hellgrün (wenig)	15	nicht aufgelöstes Gemisch mehrerer Verb.
7	orange (Isatin 10)	16	schmutzig-grün am Start
8	grün-grau		
9	grün-blau		

Bei der sauren Hydrolyse des Tetrahydrochinolin-8-glyoxalacetals (**7**) ergibt sich besonders deutlich, daß die Bildung der N,N'-disubstit. Indigotine nicht so glatt verläuft wie die der N,N'-unsubstit. Derivate². Eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigt die Anwesenheit von mindestens 16 Substanzen an (Abb. 1). Zwei davon lassen sich durch Vergleich als „1,7-Trimethylen-isatin“ **10** und „1,7-Trimethylen-dioxindol“ **11** identifizieren. Von den restlichen Substanzen stechen zwei durch ihre blaue bzw. grüne Farbe hervor. Eine Abtrennung dieser Farbstoffe gelingt entweder durch kombinierte Chromatographie an Kieselsäure und präparative Schichtchromatographie (Kieselgel HF₂₅₄ „Merck“) oder nochmalige Feintrennung an einer Kieselsäure-Säule.

Da N,N'-Dimethylindigo grün ist, war zu erwarten, daß der als Hauptprodukt entstehende grüne Farbstoff der gesuchte „Benzindolizino-indigo“ **8** sei. Diese Annahme wird auch durch die Elementaranalyse sowie durch die IR- und NMR-Spektren gestützt. Analyse und NMR-Spektrum des blauen Farbstoffes **9**, der nur in sehr geringer Menge erhalten werden kann, weisen jedoch auf ein zu **8** isomeres Produkt hin.

Das NMR-Spektrum zeigt ferner, daß **9** nicht die hohe Symmetrie von **8** besitzt: So findet sich z. B. ein aromatisches Proton bei $\delta = 8,5$ ppm und

die Signale der beiden zum N-Atom benachbarten CH₂-Gruppen erscheinen im Gegensatz zu **8** ($\delta = 4,1$ ppm) bei verschiedenem Feld ($\delta = 3,8$ und $4,2$ ppm). Diese Befunde, zusammen mit dem IR-Spektrum von **9**, welches C=O-Banden bei $1700/\text{cm}$ und $1660/\text{cm}$ aufweist, machten für **9** eine dem Indirubin analoge Struktur wahrscheinlich. Die Annahme einer einfachen *cis/trans*-Isomerie⁷ für **8** scheidet aus, da die beiden Farbstoffe weder durch Lichteinwirkung noch durch erhöhte Temperatur ineinander umwandelbar sind, wie dies für N,N'-Dimethylindigo bekannt⁷ ist.



Wir haben nun versucht, **9** für Vergleichszwecke auf unabhängigem Wege zu synthetisieren. Eine allgemeine Methode zur Darstellung für Indirubin^{8, 9} besteht in der Kondensation des entsprechenden Indoxyls mit dem Isatinderivat. Die Synthese des „1,7-Trimethylen-isatins“ **10**

⁷ C. R. Giuliano, L. D. Hess und J. D. Margerum, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 587 (1968).

⁸ E. H. Rodd, Chem. of Carbon Compounds, Vol. IV B, 1095 (1954); R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 3, 195 (1952).

⁹ C. Forrer, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 975 (1884); J. Martinet, C. r. hebdom. Sé. Acad. Sci. [Paris] **169**, 183 (1919).

ist bereits von *Ziegler* und *Kappe*¹⁰ beschrieben worden. Zur Gewinnung des entsprechenden Indoxyls **17** kann ebenfalls von **10** ausgegangen werden, da **10** beim NaOH/H₂O₂-Abbau 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-carbonsäure (**12**)¹⁰ gibt. Die N-Alkylierung dieser Säure mit Chloressigsäure in wäßrigem Alkali liefert die Dicarbonsäure **13**, deren Cyclisierung nach dem Verfahren von *Friedländer*¹¹ mit Essigsäureanhydrid das „1,7-Trimethylenindoxylacetat“ **14** geben sollte. Tatsächlich fällt aber als Hauptprodukt dieser Reaktion das Dicarbonsäureanhydrid **15** an. Das Indoxylacetat **14** entsteht nur zu etwa 10—20% d. Th.

Diese Beobachtung ist besonders bemerkenswert, da man aus N-Methyl-N-phenylglycin-o-carbonsäure mit Essigsäureanhydrid normalerweise N-Methyl-indoxylacetat¹¹ in hoher Ausbeute erhält. In unserem Falle werden wohl sterische Faktoren eine gewisse Rolle spielen. Dies geht aus einer Arbeit von *Kambli*¹², der die Cyclisierung N-unsubstit. Phenylglycin-o-carbonsäuren mit Essigsäureanhydrid und Na-Acetat untersucht hat, deutlich hervor. Dieser Autor findet nämlich, daß „die Besetzung der zweiten o-Stellung zum N-Atom durch eine Methyl- bzw. Methoxy-gruppe zu wechselnden Mengen an höher schmelzenden Nebenprodukten unbekannter Konstitution führt“. Vermutlich handelt es sich bei den von *Kambli*¹² gefundenen Nebenprodukten ebenfalls um entsprechende Dicarbonsäureanhydride.

Das Anhydrid **15** gibt beim Erwärmen mit Methanol einen Halbesther, dem auf Grund der Estercarbonylabsorption im IR bei 1745/cm die Struktur des 8-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinessigsäuremethyl-esters (**16**) zukommt.

Zur Synthese des Indirubinfarbstoffes **9** wird das Indoxylacetat **14** in wäßrig-alkoholischer KOH unter O₂-Ausschluß zum freien Indoxyl **17** verseift und nach dem Ansäuern mit dem Isatin **10** — analog einer Vorschrift von *Forrer*⁹ — kondensiert. Das so erhaltene Indirubin **9** stimmt in allen Eigenschaften mit dem durch saure Hydrolyse von **7** als Nebenprodukt gewonnenen blauen Farbstoff überein. — Durch alkalische Hydrolyse von **14** unter Durchleiten von O₂ wird über **17** der Indigo-farbstoff **9** gebildet.

Die Bildung des Indirubins **9** aus **7** folgt wahrscheinlich ebenfalls dem hier angewandten Syntheseprinzip. Das Isatin **10** ist in der sauren Reaktionslösung nachweislich (s. Abb. 1) vorhanden. Die zwischenzeitliche Bildung des Indoxyls **17** hingegen scheint durch Reduktion des entsprechenden „Indolon-Kations“ (siehe¹) denkbar¹³. Als „Reduktionsmittel“ könnte das Dioxindol **11** fungieren¹⁰, welches dabei in das

¹⁰ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **94**, 698 (1963).

¹¹ *L. Ettlinger* und *P. Friedländer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2075 (1912).

¹² *Ed. Kambli*, Helv. Chim. Acta **47**, 2155, s. S. 2159 (1964).

¹³ Anmerkung bei der Korrektur (8. 5. 1970): Für eine andere Möglichkeit s. *G. Kaupp*, Chem. Ber. **103**, 990 (1970) und dort zit. Literatur.

Isatin **10** übergeht, womit auch die Entstehung dieser Verbindung erklärt ist, wenngleich die Dehydrierung von **11** auch durch Luftsauerstoff¹⁰ erfolgen kann.

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

Experimenteller Teil*

1. 2,2-Dimethoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[*ij*]chinolizin-1,3-dion (**3**)

Zur Lösung von 2 g Na in 20 ml absol. Methanol fügt man eine Aufschlämmung von 9,4 g Dichlorverb. **2**⁴ in 40 ml Methanol und erwärmt die Lösung 10 Min. auf 50°. Nach dem Erkalten wird der Ansatz in eine Mischung von 1,2 l Eiswasser und 60 ml konz. HCl eingerührt, wobei sich **3** in Form gelber Kristalle abscheidet. Aus Äthanol kurze Stäbchen, Schmp. 108°. Ausb. 6,8 g (78% d. Th.).

C₁₄H₁₅NO₄. Ber. C 64,40, H 5,75, N 5,35.

Gef. C 64,16, H 5,75, N 5,83.

2. 1-Hydroxy-2-methoxy-6,7-dihydro-3H,5H-benzo[*ij*]chinolizin-3-on (**4**)

3,6 g **3** in 36 ml Äthanol und 9 ml Eisessig reduziert man in der Siedehitze durch portionsweise Zugabe von 5 g Zn-Staub. Die Reaktion ist nach etwa 5 Min. beendet. Nach Zusatz von 1 ml konz. HCl wird vom Zinkstaub filtriert, die Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt, und der Methyläther **4** durch Verdünnen mit 140 ml H₂O gefällt. Aus Äthanol farbl. Stäbchen, Schmp. 144°. Ausb. 3 g (82% d. Th.).

C₁₃H₁₃NO₃ · H₂O. Ber. C 62,60, H 6,04, N 5,63.

Gef. C 62,37, H 6,08, N 5,73.

1,2-Dihydroxy-6,7-dihydro-3H,5H-benzo[*ij*]chinolizin-3-on (**5**)

1 g Methyläther **4** wird mit 10 ml HJ (D: 2,00) 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit 15 ml H₂O scheidet sich das Redukton **5** kristallin ab. Ausb. 0,7 g (75% d. Th.). Aus Eisessig farbl. Nadeln, blaue FeCl₃-Reaktion, Schmp. 228° u. Zers. (Lit.⁵: 225—228°).

3. 2-Äthoxy-1-hydroxy-6,7-dihydro-3H,5H-benzo[*ij*]chinolizin-3-on (**6**)

Zur Äthylatlösung aus 2 g Na und 27 ml absol. Äthanol fügt man die Aufschlämmung von 7 g Dichlorverb. **2** in 64 ml Äthanol. Unter Aufbrausen entsteht eine rotbraune Reaktionslösung, die 15 Min. auf 60° erwärmt, abgekühlt und in ein Gemisch aus 2,5 l Eiswasser und 100 ml konz. HCl gegossen wird. Das anfallende Produkt wird mehrmals aus wenig Äthanol kristallisiert. Ausb. 4 g (55% d. Th.). Farbl. Stäbchen, Schmp. 159°.

C₁₄H₁₅NO₃. Ber. C 68,60, H 6,12, N 5,70.

Gef. C 68,63, H 6,16, N 5,52.

* Die IR-Spektren sind in KBr aufgenommen worden. Intensitätsangaben der Absorption: s = stark, m = mittel, w = wenig intensiv. Bei den NMR-Spektren sind δ-Werte in ppm angegeben.

4. 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-glyoxaldimethylacetal (7)

a) Aus dem Dimethylketal 3

10 g **3** werden in 50 ml 2*n*-NaOH gelöst und 60 Min. zum Sieden erhitzt. Die erst klare Lösung trübt sich nach kurzer Zeit. Das entstandene, goldgelbe Öl wird mit Äther ausgeschüttelt und im Vak. destilliert. Ausb. 6,5 g (73% d. Th.). Sdp.₁₂₋₁₃ 199—200°; n_D^{20} 1,6004.

b) Aus der Dichlorverbindung 2

Zur eisgekühlten Lösung von 12 g Na in 100 ml absol. Methanol fügt man auf einmal eine Aufschlämmung von 50 g **2** in 120 ml Methanol, worauf eine sehr heftige Reaktion einsetzt. Es wird noch 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann fügt man 50 ml H₂O und 200 ml 1*n*-NaOH zum Ansatz, erhitzt nochmals zum Sieden und erhöht durch laufendes Abdestillieren von Methanol die Siedetemp. von anfangs 80° auf 100°. Nach 2stdg. Reaktionszeit ist die Spaltung zum Acetal **7** beendet. Aufarbeitung wie voranstehend beschrieben; Ausb. 28,5 g.

C₁₃H₁₆NO₃. Ber. C 66,40, H 7,25. Gef. C 66,56, H 7,10.

5. Hydrolyse des Tetrahydrochinolin-8-glyoxalacetals 7

6,5 g **7** werden mit 75 ml verd. HCl hydrolysiert. Das Mengenverhältnis der entstehenden Farbstoffe (Indigo **8** und Indirubin **9**) ist temperaturabhängig. Bei höherer Reaktionstemp. entsteht mehr des blauen Indirubinfarbstoffes **9**.

Für die Herstellung des Indigos **8** wird daher die Hydrolyse vorteilhaft bei 20° durchgeführt (6*n*-HCl, 1 Stde.); zur Gewinnung des Indirubins **9** bei 40—50° (6*n*-HCl, 15 Min.).

Chromatographische Trennung

1 g Rohprodukt (DC s. Abb. 1) wird in etwa 10 ml warmem Benzol gelöst, von unlöslichen Anteilen durch Filtration befreit und auf einer 4 · 60 cm Kieselsäure-Säule (nach Ramsey-Patterson, 100 mesh, „Fluka“) chromatographiert. Elutionsgemisch: Benzol/Essigester = 10 : 1. Das Eluat wird in 5-ml-Fractionen geschnitten. Die gefärbten Fractionen werden mittels DC auf ihre Zusammensetzung überprüft. Die Indigo- (**8**) und Indirubin-Zonen (**9**) überlappen sich teilweise. Ferner erscheint zwischen **8** und **9** noch ein weiterer grüner Farbstoff (sehr wenig) und das Ausgangsmaterial **7**. Rechromatographie der uneinheitlichen Fractionen erfolgt an einer 2 · 40 cm Kieselsäure-Säule oder auf präparativen DC-Platten (Kieselgel HF₂₅₄ „Merck“) mit dem gleichen Laufmittel.

1,1'-Dioxo-1,1',2,2',5,5',6,6'-octahydro-2,2'-bi-(4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]-chinolinyliiden) (**8**)

Aus Benzol—Cyclohexan grüne Blättchen, Schmp. 178—180°.

NMR in CDCl₃: δ für je 4 Methylenprotonen bei 2,1 (an C-5 und C-5'), 2,9 (an C-6 und C-6') und 4,1 (an C-4 und C-4'); δ für 6 arom. H von 6,8—7,7.

IR: 2940, 2850/cm (CH₂); 1630/cm (C=O); 1610, 1595/cm (C=C bzw. Aromat).

C₂₂H₁₈N₂O₂. Ber. C 77,17, H 5,30, N 8,19.
Gef. C 77,45, H 5,09, N 8,15.

1,2'-Dioxo-1,1',2,2',5,5',6,6'-octahydro-2,1'-bi-(4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolinyliden) (9)

Aus Cyclohexan dunkle, blauviolette Prismen, Schmp. 182—185°.

NMR in CDCl_3 : m für je 4 Methylenprotonen bei 2,0 (an C-5 und C-5') und 2,8 (an C-6 und C-6'); m für je 2 Methylenprotonen bei 3,8 (an C-4) und 4,2 (an C-4'); m für 5 arom. H von 6,8—7,6; m 1 H bei 8,5 (an C-9).

IR: 2920, 2850/cm (CH_2); m 1700, s 1660/cm (zwei C=O); m 1625, s 1610, s 1600, m 1580, s 1550/cm (C=C bzw. Aromat).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 8,19. Gef. N 7,93.

6. *8-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyl-essigsäure (13)*

Die Lösung von 5,4 g (0,03 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-carbonsäure (**12**)¹⁰ und 9 g Na_2CO_3 in 45 ml H_2O wird mit 4,5 g (0,048 Mol) Chlor-essigsäure versetzt und 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Durch Ansäuern der gekühlten Reaktionslösung erhält man 5,0 g (70% d. Th.) **13**. Aus Wasser resultieren farblose Prismen, Schmp. 148—150°.

IR: 1720/cm (COOH arom.); 1710/cm (COOH aliphatisch).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 61,27, H 5,57, N 5,95.

Gef. C 60,50, H 5,71, N 5,97.

7. *Cyclisierung der Dicarbonsäure 13 mit Essigsäureanhydrid*

5 g Dicarbonsäure **13** werden mit 2,5 g Na-acetat und 20 ml Ac_2O 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird mit Eiswasser versetzt; das sich zunächst bildende Öl kristallisiert nach einiger Zeit. Das getrocknete Rohprodukt (3 g) wird mit 50 ml Cyclohexan in der Wärme (40—50°) digeriert. Dabei bleiben etwa 2,5 g (54% d. Th.) *8-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyl-essigsäure-anhydrid (15)* zurück. Aus Methanol rasch umkristallisiert, erhält man farblose Prismen, Schmp. 143—145°.

IR: 1775, 1710/cm (C=O); 1600, 1570/cm (Aromat).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. C 66,35, H 5,10, N 6,45.

Gef. C 66,27, H 5,12, N 6,62.

Der Cyclohexanextrakt enthält das *1-Acetoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin (1,7-Trimethylen-O-acetyloxyl 14)*. Zur Reinigung wird die Cyclohexanlösung mit 200 mg Kieselgel G (Merck) und mit Aktivkohle behandelt. Das beim Einengen des Cyclohexans zurückbleibende **14** (0,5 g, 11% d. Th.) wird aus 70proz. Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 71—72°.

NMR in CDCl_3 : m für je 2 Methylenprotonen bei 2,2; 2,9 und 3,9; s 2,3 (CH_3); 3 arom. H bei 6,9; 7,2 und 7,3.

IR: s 1750/cm (C=O); w 1610, w 1585, m 1540/cm. (Zum Vergleich das Spektrum des N-Methyl-O-acetyloxyls: s 1740/cm, w 1610, w 1580, m 1540/cm.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. C 72,56, H 6,08, N 6,50.

Gef. C 72,30, H 5,94, N 6,62.

8. *8-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinyl-essigsäuremethylester (16)*

Das Dicarbonsäureanhydrid **15** wird mit Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Cyclohexan

umkristallisiert. Ausb. an **16** praktisch quantitativ. Farblose Nadeln, Schmp. 93—95°.

IR: 1745/cm (Estercarbonyl); 1685, 1660/cm (COOH).

$C_{13}H_{15}NO_4$. Ber. C 62,65, H 6,06, N 5,62.

Gef. C 62,59, H 5,93, N 5,65.

9. *1,2'-Dioxo-1,1',2,2',5,5',6,6'-octahydro-2,1'-bi-(4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolinyliiden)* (Indirubin **9**)

Die Lösung von 3 g KOH in 12 ml 50proz. Äthanol wird unter Durchleiten von N_2 kurz zum Sieden erhitzt. Die folgenden Operationen werden unter N_2 -Atmosphäre durchgeführt: Man fügt 0,2 g „1,7-Trimethylen-O-acetylxindoxyl“ (**14**) hinzu und verseift dieses durch 5min. Erhitzen. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 5 ml konz. HCl angesäuert und mit einer alkohol. Lösung von 0,2 g „1,7-Trimethylenisatin“ (**10**)¹⁰ versetzt. Anschließend wird 10 Min. auf 50° erwärmt, die abgekühlte Lösung mit 50 ml H_2O verdünnt und mit 80 ml $CHCl_3$ extrahiert. *DC* des $CHCl_3$ -Extraktes zeigt neben dem Indirubinfarbstoff **9** und Spuren des Indigos **8** noch das Vorhandensein von „Trimethylenisatin“ **10**. Dieses kann der $CHCl_3$ -Lösung durch Ausschütteln mit 8*n*-NaOH entzogen werden. Die weitere Reinigung des Indirubins **9** erfolgt wie weiter vorne beschrieben. Der Farbstoff erweist sich als vollkommen identisch mit dem durch saure Hydrolyse des Acetals **7** erhaltenen Nebenprodukt.

Der Indigo **8** kann durch Hydrolyse des O-Acetylxindoxyls **14** mit KOH (wie voranstehend beschrieben) bei gleichzeitigem Durchleiten von Luft-sauerstoff in reiner Form erhalten werden.