

Synthesen von Heterocyclen, 44. Mitt.:

Eine Synthese des Isatins

Von

E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Januar 1963)

Durch Einwirkung von 2 n-NaOH auf 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I) bilden sich in Abhängigkeit von der Laugenmenge neben 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (VII) Isatyd (VI), Dioxindol (V) bzw. Isatin (VIII). Dem Luftsauerstoff kommt hierbei eine dehydrierende Wirkung zu.

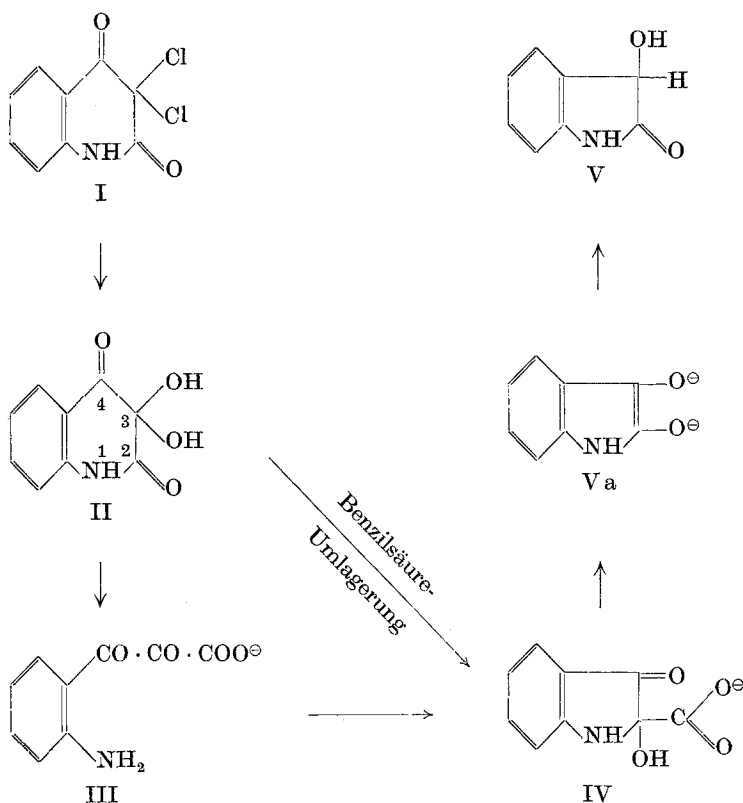
4-Hydroxy-carbostyryl läßt sich leicht zum 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I)¹ chlorieren. Dieses „Dichlormalonylanilin“ stellt das Anfangsglied einer reaktionsfähigen Verbindungsklasse dar, die sich von der Dichlormalonsäure ableitet. Im folgenden soll vorerst das Verhalten von I gegenüber Alkalien aufgezeigt und die Chemie der hierbei entstehenden Spaltprodukte besprochen werden.

Durch Eintragen von I in 8 Mol eisgekühlte 2 n-NaOH, anschließen des Ansäuern und Einengen der Lösung erhält man in 80% Ausbeute Dioxindol. Dabei wird die Dichlorverbindung I zunächst zum Chinisatin-Hydrat II und in weiterer Folge unter Ringöffnung zur o-Aminobenzoyl-glyoxylsäure III hydrolysiert. Letztere isomerisiert sich unter Ausbildung eines 5-Ringsystems zur Dioxindol-carbonsäure (IV), die unter Verlust von CO₂ in Dioxindol (V) bzw. zufolge des stark alkalischen Milieus vorerst in das Endiolat-di-anion Va des Dioxindols übergeht. Beim Ansäuern der Lösung erhält man hieraus das freie Dioxindol (V).

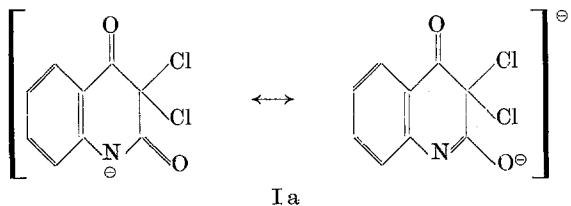
Im Prinzip wäre auch ein Weg über die o-Aminobenzoyl-dichloressigsäure denkbar, die dann entweder zur o-Aminobenzoyl-glyoxylsäure (III) verseift oder zum o-Dichloracetyl-anilin decarboxyliert werden müßte. Die

¹ E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

letztere Möglichkeit ist aber auszuschließen, da nach eigenen Beobachtungen C-Dichloracetyl-Verbindungen gegen wäßriges Alkali sehr beständig sind.



Auch die Tatsache, daß I aus alkal. Lösungen z. T. unverändert zurück- erhalten werden kann, spricht nicht gegen diese Annahme, weil eine Salz- bildung am Dichlormalonylanilin I auch durch Abspaltung des Protons vom Stickstoff unter Bildung des mesomeren Anions I a denkbar ist.

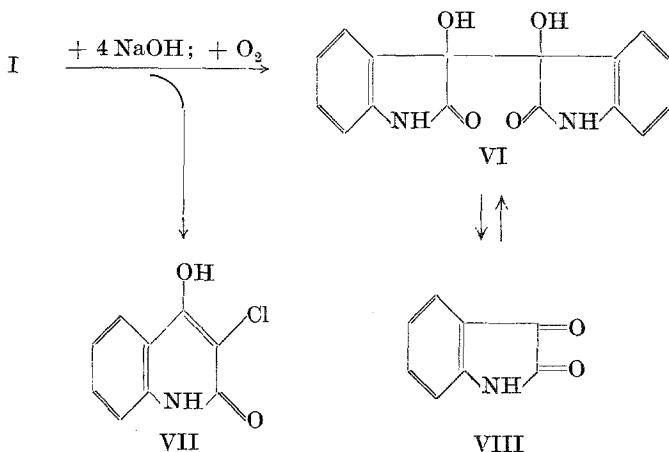


Als Beweis für diese Auffassung mag die Feststellung dienen, daß aus alkal. Lösungen N-alkylsubstituierter Dichlormalonyl-Verbindungen in kei- nem Falle eine unveränderte Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden konnte. Daher ist anzunehmen, daß der erste Schritt der Reaktion nicht in einer Ringöffnung, sondern in der Hydrolyse der Halogenatome besteht.

Nach *H. v. Euler* und *B. Eistert*² soll durch Einwirkung von überschüssigem Alkali auf Chinisatin-Hydrat (II) die nur kurze Zeit beständige, gelbrote Lösung des Na-Salzes der o-Aminobenzoyl-glyoxylsäure (III) entstehen. Die Umwandlung von Chinisatin zur Dioxindol-carbonsäure (IV) müßte aber nicht unbedingt über die offene Form der o-Aminobenzoyl-glyoxylsäure (III) verlaufen, sondern sie könnte in einem gleitenden Reaktionsmechanismus direkt zu IV führen, indem gleichzeitig mit der hydrolytischen Spaltung der Lactambindung zwischen N und C-2 eine neue Bindung zwischen N und C-3 hergestellt wird. Dieser Vorgang wäre als eine Art „Benzilsäure-Umlagerung“ aufzufassen.

Die Hydratisierung einer Ketogruppe³ ist bekanntlich kein Hindernis für das Eintreten der Benzilsäure-Umlagerung, wie z. B. aus der Reaktion von Alloxan-Hydrat⁴ zur 5-Hydroxy-hydantoin-carbonsäure-(5) zu ersehen ist. *L. Kalb*⁵ hat schon zeitlich früher das Verhalten des Chinisatin-Hydrates gegen wäßrige Lauge untersucht, ohne aber eine Erklärung über den Chemismus dieser Reaktion zu geben. Im Zusammenhang mit diesem Problem ist ferner eine Arbeit von *B. Eistert*⁶ über „Redox-Disproportionierung von vic. Polycarbonylverbindungen“ von besonderem Interesse, auf die aber hier nicht näher eingegangen werden kann.

Bei der Spaltung des 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins I mit nur 4 Mol 2 n-NaOH entsteht neben geringen Mengen an 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (VII) in etwa 90% Ausbeute Isatyd (VI), eine auf den ersten Blick merkwürdige Erscheinung.



² *H. v. Euler* und *B. Eistert*, „Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate“, Enke-Verlag, Stuttgart 1957, S. 182.

³ *C. M. Schwab*, „Katalyse in der Organ. Chemie“, Springer-Verlag, Wien 1943, S. 813.

⁴ *H. Biltz*, *M. Heyen* und *M. Bergius*, Ann. Chem. **413**, 68 (1916).

⁵ *L. Kalb*, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 1460 (1911).

⁶ *B. Eistert*, *G. Bock*, *E. Kosch* und *F. Spaling*, Chem. Ber. **93**, 1451 (1960).

Isatyd ist das Oxydationsprodukt des nach dem 1. Formelschema zu erwartenden Dioxindols, 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl hingegen das Reduktionsprodukt von I. Da VII nur in verschwindend geringer Menge (unter diesen Reaktionsbedingungen ca. 1% d. Th.) auftritt, kommt in diesem Fall für die Oxydation oder, besser gesagt, für die Dehydrierung des Dioxindols nur der Luftsauerstoff in Betracht. Diese Ansicht trifft zu, denn wir konnten zeigen, daß Dioxindol in schwach sodaalkalischer Lösung durch O₂ äußerst rasch zum Isatyd dehydriert wird. Führt man dagegen die Spaltung von I mit 4 Mol 2 n NaOH unter peinlichstem O₂-Ausschluß durch, dann entsteht nur Dioxindol (79% d. Th.).

Die Bedingungen zur Bildung von Isatyd durch O₂ liegen im Falle der Spaltung mit 4 Mol NaOH sehr günstig, da nach Ablauf der Hauptreaktion auf Grund nachfolgender Gleichung sodaalkalische Lösung vorliegt.



In stärkerem Alkali erfolgt diese leichte Dehydrierung des Dioxindols zum Isatyd nicht, wohl aber zum Isatin (bzw. Isatinsäure-Anion). Sie läßt sich zwar auch mit O₂ durchführen, doch sind höhere Temperaturen nötig. Die Umwandlung des Isatyds zum Isatin kann ferner in siedendem Nitrobenzol vollzogen werden. Die umgekehrte Reaktion⁷ vom Isatin zum Isatyd und weiter zum Dioxindol ist schon lange bekannt.

Bei Einsatz von weniger als 4 Mol NaOH pro Mol Dichlorverbindung I erhält man Gemische von 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl, Isatin und unveränderter Ausgangssubstanz I. Das Fehlen von Dioxindol und Isatyd gibt zu denken, ist aber erklärbar, da zur völligen Spaltung von I mindestens 4 Mol Lauge erforderlich sind und somit nicht die gesamte eingesetzte Dichlorverbindung I umgesetzt werden kann. Die Substanz I ist ein starkes Oxydationsmittel¹ und somit befähigt, Dioxindol bzw. das hieraus durch O₂ entstandene Isatyd zu dehydrieren. Damit im Einklang ist die Tatsache, daß bei Anwendung zu geringer Laugenmengen 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl VII in Ausbeuten bis zu 40% d. Th. entsteht.

Aus den bisherigen Feststellungen ist zu ersehen, daß ein gut gangbarer Weg vom 4-Hydroxy-carbostyryl über die Dichlorverbindung I zum Isatin führt. Man hat es in der Hand, durch Variation der Versuchsbedingungen entweder Dioxindol oder Isatyd als Zwischenprodukte herzustellen, die beide zu Isatin dehydrierbar sind. Nach diesem Verfahren lassen sich allgemein Isatinderivate und auch komplizierter gebaute Isatinsysteme synthetisieren, worüber noch zu berichten sein wird.

Ferner besteht die Möglichkeit, mit Hilfe der besprochenen Reaktion Konstitutionsaufklärungen an substituierten 4-Hydroxy-carbostyrylen durchzuführen. So kommt dem in der 41. Mitt. dieser Reihe¹ erwähnten

⁷ Ch. Marschalk, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 584 (1912).

3,3,6-Trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin tatsächlich die angegebene Struktur zu, da es sich zum bereits beschriebenen 5-Chlor-isatin abbauen läßt.

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

Experimenteller Teil

Spaltung von I mit 8 Mol 2 n-NaOH

1. *Dioxindol* (V)

Man trägt 24 g 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I) in kleinen Anteilen unter Turbinieren innerhalb einer halben Stde. in 412 ml (8 Mol) eisgekühlte 2 n-NaOH ein. Dabei soll die Temp. des Reaktionsgemisches nie über 15° ansteigen. Dann schüttelt man 2 Stdn., neutralisiert unter Eiskühlung mit HCl auf pH 7, versetzt mit Tierkohle, filtriert und säuert stark an. Anschließend rührt man noch so lange, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist. Die nahezu farblose Lösung engt man bei 40°/10 mm bis zur Trockene ein und löst V mit absol. Äthanol heraus. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert man aus H₂O und erhält 13 g (80% d. Th.) sehr reines Dioxindol vom Schmp. 166°.

C₈H₇NO₂. Ber. C 64,42, H 4,73, N 9,39.

Gef. C 64,40, H 4,67, N 9,32.

Das aus V hergestellte Mono-⁸ bzw. Diacetat⁹ entspricht in seinen Eigenschaften jeweils den Literaturangaben.

C₁₂H₁₁NO₄. Ber. C 61,79, H 4,76, N 6,01.

(Diacetat) Gef. C 61,79, H 4,86, N 6,05.

Spaltung von I mit 4 Mol 2 n-NaOH

2. *Isatyd* (VI)

12 g I werden in 104,4 ml 2 n-NaOH eingetragen, wobei sich die Lösung auf etwa 45° erwärmt. Man schüttelt, kühlt ab und läßt 48 Stdn. bei 20° stehen. Dann neutralisiert man mit verd. HCl, wobei es zur Abscheidung geringer Mengen harzartiger Bestandteile kommt. Durch Kühlen der Lösung auf 0° fallen innerhalb von 5 Stdn. 0,08 g 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (VII) aus. Nach Abtrennung von VII engt man die Mutterlauge bei 40°/10 mm auf 1/4 des Volumens ein und erhält 6,9 g (89% d. Th.) an VI vom Schmp. 250°.

C₁₆H₁₂N₂O₄. Ber. C 64,86, H 4,08, N 9,45.

Gef. C 64,68, H 4,14, N 9,46.

Mit Acetanhydrid gibt VI das schon beschriebene *Tetraacetylisatyd*¹⁰.

3. *Dioxindol* (V)

11,5 g I werden in N₂-Atmosphäre mit 100 ml 2 n-NaOH bei 0° versetzt. Man schüttelt den Ansatz bis zur vollständigen Lösung von I, läßt

⁸ G. Heller und H. Lauth, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 350 (1928).

⁹ E. J. Alford und K. Schofield, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 2102.

¹⁰ M. Kohn und A. Osterseizer, Mh. Chem. **37**, 29 (1916).

dann 24 Stdn. im verschlossenen Gefäß stehen und bringt das Reaktionsgemisch mit HCl auf pH 1—2. Nach Einengen im Vak. bis zur Trockene nimmt man die organischen Bestandteile mit 35 ml heißem Äthanol auf. Das nach Vertreiben des Äthanol verbleibende *Dioxindol* ist mit wenig *3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl* und *Isatin* vermengt. Zur Reinigung wird aus H₂O umkristallisiert, dem etwas Na-Dithionit zugesetzt ist. Hierbei wird *Isatin* zum *Dioxindol* reduziert und die wasserunlösliche *Chlorverbindung* VII durch Filtration entfernt. Ausb. an V 5,9 g (79% d. Th.) vom Schmp. 166°.

4. Spaltung von I mit 3 Mol bzw. 2 Mol 2n-NaOH

a) Reaktionsansatz: 15 g I in 98 ml 2n-NaOH, Reaktionszeit 2½ Stdn. bei 20°. Dabei fällt VII in Form seines Na-Salzes an, das bei seiner Neutralisation 3,5 g (28,4%) *3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl* vom Schmp. 273° gibt.

Aus dem alkal. Filtrat gewinnt man 5,8 g (60,5% d. Th.) *Isatin* vom Schmp. 200°.

b) Reaktionsansatz: 3 g I in 20 ml 2n-NaOH, Reaktionszeit 8 Stdn. unter Durchleiten von Luft. Bei der Neutralisation fällt ein farbloses Produkt (0,35 g) vom Schmp. 190° an, dessen Konstitution bisher nicht erkannt worden ist. Nach Einengen des Filtrates verbleiben 1,3 g (68% d. Th.) *Isatin*.

c) Reaktionsansatz: 2 g I in 13 ml 2n-NaOH durch 8 Stdn. bei 50°. Nach vorsichtiger Neutralisation fallen 0,65 g (26,2% d. Th.) *3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl* aus. Nach Einengen des Filtrates erhält man vorerst 0,12 g (6% d. Th.) Ausgangsprodukt I zurück und gewinnt dann schließlich 0,6 g (47% d. Th.) *Isatin*.

d) Reaktionsansatz: 12 g I und 52,2 ml 2n-NaOH (2 Mol) durch 45 Min. bei 20°. Vorerst scheidet sich das Na-Salz von VII ab, aus dem 4 g *3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl* (VII) gewonnen werden (39% d. Th.). An I wird 1 g zurückerhalten, und aus dem Eindampfungsrückstand lassen sich 2,8 g (36,4% d. Th.) *Isatin* isolieren. Schmp. 199—200°.

C₈H₅NO₂. Ber. C 65,30, H 3,42, N 9,53.

Gef. C 65,55, H 3,46, N 9,56.

Isatin läßt sich schön durch sein *2,4-Dinitrophenylhydrazon* charakterisieren. Man löst 2 g *Isatin* in 50 ml Methanol und fügt eine Lösung von 5,8 g *2,4-Dinitrophenylhydrazin* in 300 ml Äthanol und 7 ml konz. HCl hinzu. Nach kurzem Erhitzen fällt das Hydrazon aus. Aus Nitrobenzol knallrote Stäbchen, aus sehr viel Dioxan oder Eisessig feine, lange Nadeln vom Schmp. 330° u. Verpuffung. Ausb. 4 g (91% d. Th.).

C₁₄H₉N₅O₅. Ber. C 51,38, H 2,77, N 21,40.

Gef. C 51,46, H 2,71, N 21,75.

5. Umsetzung von *Dioxindol* zu *Isatyd*

a) 1 g *Dioxindol* wird in 50 ml Xylol unter Einleiten von Luft 4½ Stdn. am Rückfluß gekocht. Es scheiden sich 0,85 g (75% d. Th.) *Isatyd* vom Schmp. 250—251° ab.

b) Praktisch quantitativ erfolgt die Umwandlung von *Dioxindol* zu *Isatyd* in sodaalkal. Lösung durch Behandeln mit Luftsauerstoff.

Überführung von Dioxindol in Isatin

0,5 g Dioxindol werden in 7 ml Nitrobenzol 3 Min. zum Sieden erhitzt. Nach einigen Stunden scheiden sich 0,24 g (48% d. Th.) Isatin vom Schmp. 200° ab. Auch durch Wärmebehandlung (200°/10 mm) kann Dioxindol z. T. zu Isatin dehydriert werden.

6. Überführung von Isatyld in Isatin

a) *In Natronlauge:* 0,5 g Isatyld werden in möglichst wenig 2n-NaOH gelöst und so lange geschüttelt, bis die Farbe von Violett nach Dunkelbraun umschlägt. Dann erhitzt man allmählich, wobei die Lösung fast schwarz wird. Beim Sieden erfolgt eine Aufhellung mit Farbumschlag nach Goldgelb. Man stellt mit konz. HCl auf pH 1 ein und erhält nach Abkühlung auf 0° 0,3 g (60% d. Th.) sehr reines Isatin.

b) *In Nitrobenzol:* Man hält 0,5 g Isatyld in 5 ml Nitrobenzol etwa 2 Min. im Sieden. Ausb. 0,49 g (quantit.) Isatin.

7. 5-Chlor-isatin

1,5 g 3,3,6-Trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin¹ werden in 10 ml 10proz. wäBr. NaOH eingetragen. Nach 24 Stdn. wird die Lösung von ausgeschiedenem Isatyld befreit, mit Eisessig schwach angesäuert, filtriert und das Filtrat mit 0,5 ml Äthanol und etwas HCl versetzt. Bald scheidet sich das 5-Chlor-isatin kristallin ab. Aus Äthanol orange gefärbte Platten vom Schmp. 246°. Der Mischschmp. mit einem authentischen Präparat liegt ebenfalls bei 246°.