

Synthesen von Heterocyclen, 48. Mitt.

Über den alkalischen Abbau von cyclischen Dichlormalonyl-Verbindungen

Von

E. Ziegler und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 8. Juni 1963)

In Weiterführung der bisherigen Versuche^{1, 2} ist der alkalische Abbau cyclischer Dichlormalonyl-Verbindungen des N-Benzyl-anilins, Diphenylamins, Acridans und Carbazols untersucht worden.

Die Spaltung des 1-Benzyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (I) mit 4 Mol 2*n*-NaOH erfolgt in derselben Weise wie sie beim 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin² besprochen wurde. Man erhält N-Benzyl-dioxindol (II) (33% d. Th.), 1-Benzyl-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl (III) (14% d. Th.) und N-Benzyl-isatin (IV)^{3, 4} (28% d. Th.).

Das bei der Spaltung gebildete N-Benzyl-dioxindol (II) scheidet sich aus der Reaktionsmischung infolge seiner Löslichkeit in verd. wäßr. NaOH nur zu einem Teil ab. Nach Absaugen dieser Menge wird der in Lösung verbleibende Anteil durch den Luftsauerstoff zur N-Benzyl-isatinsäure dehydriert und schließlich beim starken Ansäuern der Lösung als N-Benzylisatin IV^{3, 4} gefällt.

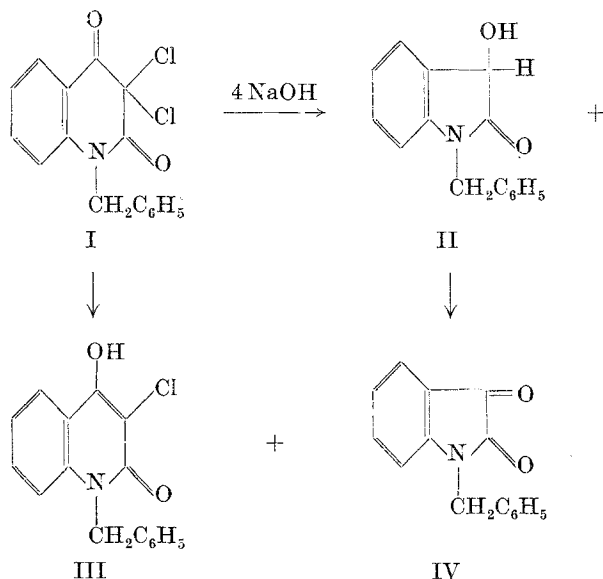
Die Gesamtausbeute der drei isolierten Spaltprodukte beträgt 75% d. Th. Die Differenz auf 100 ergibt sich aus der präparativen Schwierigkeit, die drei Komponenten sauber und ohne Verluste zu trennen.

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

² E. Ziegler und Th. Kappe (47. Mitt. über Synthesen von Heterocyclen): Mh. Chem. **94**, 698 (1963).

³ O. Anstrick, Ann. Chem. **227**, 364 (1885).

⁴ J. R. Geigy AG., Basel, D. R. P. 320 647; Chem. Zbl. **1920 IV**, 223.



N-Benzyl-dioxindol (II) gibt eine blauviolette $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Reaktion. Es läßt sich in schwach sodaalkalischer Lösung mit O_2 quantitativ zu IV dehydrieren. Umgekehrt kann IV mit Na-Dithionit in das Dioxindol (II) zurückverwandelt werden.

Die Spaltung des 1-Phenyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (V) wurde in Gegenwart von 4 Mol und 8 Mol NaOH untersucht. Hauptprodukt der Spaltung ist die N-Phenyl-anthranilsäure (VII); die Ausbeute an VII steigt mit der Vergrößerung der eingesetzten Alkalimenge.

Um das entstehende Na-Salz der Säure VII in Lösung zu halten, wird im Falle der 4 Mol-Spaltung an Stelle der üblichen $2n$ -NaOH eine geringfügig verdünntere Lauge angewendet (1,8 normal). Als laugenunlösliches Produkt fällt dabei 2-Dichloracetyl-diphenylamin VI (11,5% d. Th.) an.

Die Isolierung des bei der Spaltung entstehenden N-Phenyl-dioxindols ist nicht möglich, daher wird vor der Abscheidung der Säure VII O_2 durch die alkal. Lösung geleitet, bis die zunächst grüne Farbe der Lösung gelbrot wird. Sodann wird die Anthranilsäure (VII) (75% d. Th.), die mit etwas N-Phenyl-isatin (VIII) und N-Phenyl-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl verunreinigt ist, mit Essigsäure gefällt. Die Abscheidung des N-Phenyl-isatins (VIII) erfolgt, wie üblich, erst durch stärkeres Ansäuern der Reaktionslösung.

Bei Anwendung von 8 Mol NaOH (etwa $2,7n$) erhält man neben VII (80% d. Th.) ca. 12,5% d. Th. N-Phenyl-isatin (VIII), wovon etwa 8% d. Th. in Form des schwer löslichen Na-Salzes der N-Phenyl-isatinsäure vorliegen.

⁶ R. Stollé, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3915 (1914).

Eine Reindarstellung des Isatins gelingt nicht, da es sehr unbeständig zu sein scheint.

Im Falle des 1,9-(Dichlormalonyl)-carbazols führt die Spaltung mit wäßr. NaOH unter den verschiedensten Bedingungen immer nur zur Carbazol-carbonsäure-(1) (XI) (96% d. Th.). Die übliche Darstellung dieser Säure XI erfolgt durch Erhitzen von Carbazol-Kalium im CO₂-Strom⁷.

Zur raschen Identifizierung eines Spaltproduktes als Dioxindolderivat haben wir wiederholt die Ba(OH)₂-Reaktion herangezogen. Sie beruht auf der von *Criegee* und *Klonk*⁸ beobachteten Bildung farbiger Erdalkalikomplexe von α -Hydroxyketonen. Diese müssen in die Endiolgruppierung übergehen können und in schwach alkal. Medium zu 1,2-Diketonen dehydrierbar sein. Weiters wird verlangt, daß die Ketolgruppierung einem eben gebauten Ring angehört, der mindestens noch eine Doppelbindung in Konjugation zu der des Endiols aufweisen muß, welche auch Bestandteil eines Benzolringes sein kann.

Diesen Forderungen genügen die Dioxindole. Die gefärbten Komplexe sind demnach Ba-Endiolate, die noch ein Isatinmolekül komplex gebunden enthalten. Nach *Eistert* und *Euler*⁹ sind sie als „redoxmesomere“ oder „merichinoide“ Salze zu bezeichnen.

Nur im Falle des gewöhnlichen Dioxindols ist eine leichte Störung der Reaktion zu beobachten, die durch eine frühzeitige Abscheidung von Isatyd bewirkt wird. Die bereits ausführlich besprochene, bevorzugte Bildung von Isatyd in schwach alkalischem Medium kommt also hier zum Zuge.

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

Experimenteller Teil

1. *N*-Benzyl-dioxindol (II)¹⁰

Man trägt 3,2 g I in die kalte Lösung von 1,6 g NaOH in 20 ml H₂O ein, verschließt luftdicht und schüttelt. Vorerst tritt klare Lösung ein, nach ca. 30 Min. beginnt die Abscheidung von II. Nach eintäg. Stehen wird abgeseugt. Ausb. 0,8 g (33% d. Th.) an II, welches eine positive Ba(OH)₂-Reaktion gibt und bei 155–158° u. Zers. schmilzt¹⁰. Reinigung aus Methanol–H₂O.

C₁₅H₁₃NO₂. Ber. C 75,29, H 5,48, N 5,85. Gef. C 75,35, H 5,21, N 5,82.

⁷ *G. Ciamician* und *P. Silber*, Gazz. chim. Ital. **12**, 272 (1882).

⁸ *R. Criegee* und *K. Klonk*, Ann. Chem. **564**, 1 (1949).

⁹ *B. Eistert* und *H. v. Euler*, „Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate“, Enke Verlag, Stuttgart 1957, S. 25.

¹⁰ *G. Hallmann*, Chem. Ber. **95**, 1141 (1962); nach diesem Autor schmilzt *N*-Benzyl-dioxindol bei 138,5–139°, wobei der Schmp. wohl im offenen Röhrchen bestimmt worden ist.

2. *1-Benzyl-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl (III)*

Das Filtrat von 1. wird mit 2 ml Äthanol versetzt und mit Essigsäure neutralisiert. Es fallen 0,4 g III (14% d. Th.) an. Aus n-Butanol Kristalle vom Schmp. 253—254°.

3. *N-Benzyl-isatin (IV)*^{3, 4}

a) Man versetzt das Filtrat vom Versuch 2 mit 5 ml 10proz. Essigsäure und trennt die teilweise schmierigen Anteile ab. Dann wird mit HCl angesäuert, wobei 0,66 g (28% d. Th.) N-Benzylisatin (IV) anfallen. Aus Äthanol orangerote Prismen vom Schmp. 131°.

$C_{15}H_{11}NO_2$. Ber. C 75,93, H 4,67, N 5,90. Gef. C 75,65, H 4,59, N 5,84.

b) N-Benzyl-dioxindol (II) wird in wenig verd. Äthanol gelöst und nach Zusatz von Na_2CO_3 unter Luftzutritt geschüttelt. Beim Ansäuern mit HCl fällt IV quantit. in reiner Form an. Umgekehrt gelingt die Reduktion von IV zum N-Benzyl-dioxindol (II) mit Na-Dithionit in wäßr. Lösung.

4. *2-Dichloracetyl-diphenylamin (VI)*

In eine Lösung von 3,2 g NaOH in 45 ml H_2O bringt man 6,1 g feingepulvertes 1-Phenyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (V) ein, läßt 48 Stdn. luftdicht verschlossen stehen und saugt den entstandenen gelben Niederschlag ab. Ausb. 0,65 g (11,5% d. Th.). Aus Äthanol— H_2O gelbe Lanzetten vom Schmp. 98°.

$C_{14}H_{11}Cl_2NO$. Ber. C 60,02, H 3,96, Cl 25,32, N 5,00.

Gef. C 59,75, H 3,89, Cl 25,24, N 5,25.

5. *N-Phenyl-anthranilsäure (VII)*

Durch das Filtrat von 4. leitet man O_2 , bis die anfänglich grüne Farbe der Lösung gelbrot geworden ist und säuert dann mit verd. Essigsäure an. Ausb. 3,2 g (75% d. Th.). Aus Äthanol— H_2O Kristalle vom Schmp. 182°.

$C_{13}H_{11}NO_2$. Ber. C 73,22, H 5,20, N 6,57. Gef. C 73,02, H 5,24, N 6,59.

6. *N-Phenyl-isatin (VIII)*^{5, 6}

Das essigsäure Filtrat von 5. wird mit HCl versetzt. Im Laufe von 24 Stdn. scheiden sich 0,36 g (8% d. Th.) VIII ab. Aus Äthanol orangerote Platten vom Schmp. 138°.

$C_{14}H_9NO_2$. Ber. C 75,33, H 4,06, N 6,26. Gef. C 75,31, H 4,09, N 6,37.

7. *Spaltung von V mit 8 Mol NaOH*

a) *Na-Salz der N-Phenyl-isatinsäure (VII)*: 3,06 g V werden in eine Lösung von 3,2 g NaOH in 30 ml H_2O eingetragen. Nach 4 Tagen wird der schwach gelb gefärbte Niederschlag abgesaugt. Es handelt sich um das kristallwasserhaltige *Na-Salz der N-Phenyl-isatinsäure (VII)*.

Beim Trocknen geht dieses Salz in das intensiv gelb gefärbte wasserfreie Produkt über.

$C_{14}H_{10}NNaO_3$. Ber. C 63,88, H 3,83, N 5,32. Gef. C 63,72, H 4,12, N 5,33.

In H_2O gelöst, liefert es mit wäßr. $Ba(OH)_2$ das noch schwerer lösliche Hydrat des *Ba-Salzes* in Form langer gelber Nadeln, welches nach dem Trocknen orangerot gefärbt ist.

$C_{23}H_{21}BaN_2O_6$. Ber. C 54,44, H 3,26, N 4,53.

Gef. C 54,07, H 3,39, N 4,45.

b) Das Filtrat von a) wird mit Eisessig auf p_H 8,5 abgestumpft und dann 1 Stde. O_2 eingeleitet. Säuert man mit Essigsäure an, so fallen 1,7 g *Phenyl-anthranilsäure* (VII) (80% d. Th.) vom Schmp. 182° an.

c) Nach Ansäuern des Filtrates von b) mit HCl fällt nur wenig *N*-Phenyl-isatin (VIII) aus und zwar zunächst in ölicher Form. Nach Anreiben mit Äthanol und Umkristallisieren aus dem gleichen Mittel resultieren ca. 0,1 g (4–5% d. Th.) reines *N*-Phenyl-isatin (VIII).

Durch Reduktion von VIII mit Na-Dithionit entsteht *N*-Phenyl-dioxindol. Aus Methanol– H_2O farblose Prismen vom Schmp. 160° u. Zers. Sie geben eine blauviolette $Ba(OH)_2$ -Reaktion.

8. *Acridan-carbonsäure*-(4) (IX)

a) Mit 8 Mol 2*n*-NaOH: 1 g 4,10-(Dichlormalonyl)-acridan wird in 12,5 ml 2*n*-NaOH gelöst und 15 Stdn. lang auf 50° erwärmt. Nach Zugabe von 2 ml Äthanol fällt man die entstandene Säure IX mit Essigsäure. Aus Äthanol gelbe Prismen, deren Zersetzung bei 180° beginnt und etwa bei 220° unter lebhafter Gasentwicklung endet. Ausb. 0,64 g (90% d. Th.). Die Substanz färbt sich am Tageslicht allmählich grün.

$C_{14}H_{11}NO_2$. Ber. C 74,64, H 4,92, N 6,22.

Gef. C 74,30, H 4,93, N 6,34.

74,61, 4,89,

b) Mit 4 Mol 1,6*n*-NaOH: 4 g feinst gepulvertes 4,10-(Dichlormalonyl)-acridan werden in eine auf 5° abgekühlte Lösung von 2 g NaOH in 30 ml O_2 -freiem H_2O eingetragen, sofort luftdicht verschlossen und geschüttelt. Nach 24stdg. Stehen bei 20° wird das ausgeschiedene Na-Salz der *Acridan-carbonsäure*-(4) abgesaugt. Aus dem Filtrat läßt sich durch Ansäuern mit Essigsäure weitere Säure IX gewinnen. Gesamtausb. 2,2 g (78% d. Th.).

c) Das Filtrat von b) wird mit HCl angesäuert. Vorerst scheidet sich ein bräunliches Öl ab, das nach einiger Zeit kristallin wird (ca. 0,45 g). Das Rohprodukt reibt man zweimal mit warmem Alkohol an, wobei als Rückstand 0,35 bis 0,40 g (12–13% d. Th.) fast farbloses Dioxindol-Derivat (X) verbleibt.

Unter CO_2 - oder N_2 -Atmosphäre, aus *n*-Butanol umkristallisiert, resultieren farblose, verwachsene Stäbchen. Die Substanz beginnt im offenen Schmelzpunktsröhrchen bei 160° teilweise zu schmelzen, wird bei weiterem Erhitzen rot (ca. 180°) und schmilzt klar erst oberhalb 210° . Sie gibt eine blauviolette $Ba(OH)_2$ -Reaktion.

$C_{15}H_{11}NO_2$. Ber. C 75,93, H 4,67, N 5,90. Gef. C 76,04, H 4,76, N 6,02.

9. *Carbazol-carbonsäure*-(1) (XI)⁷

1 g 1,9-(Dichlormalonyl)-carbazol wird in 13 ml 2*n*-NaOH gelöst und 4 Stdn. auf 50° erwärmt. Beim Ansäuern mit Essigsäure fallen 0,67 g XI (96% d. Th.) an. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 271 – 272° .

$C_{13}H_9NO_2$. Ber. C 73,92, H 4,30, N 6,63. Gef. C 74,11, H 4,23, N 6,60.