

Synthesen von Heterocyclen, 92. Mitt.:

Über die Synthese substituierter Indigoderivate

Von

E. Ziegler, H. G. Foraita und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Dezember 1966)

Die Synthese einiger einfach substituierter Indigoderivate nach einem kürzlich entwickelten Verfahren¹ wird beschrieben.

The synthesis of some substituted indigos according to a recently developed method¹ is described.

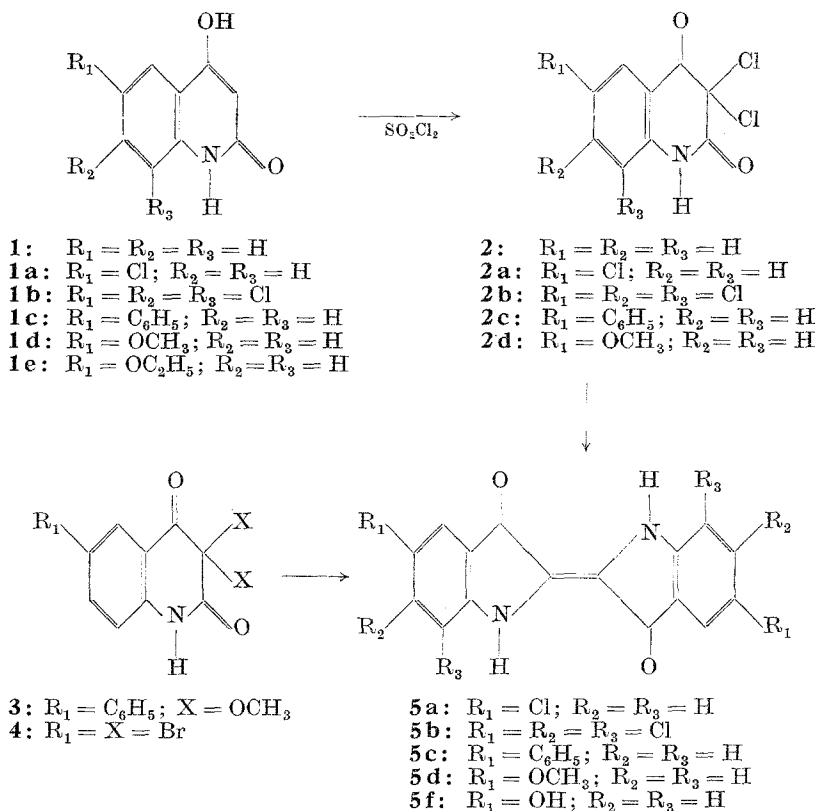
In einer früheren Mitteilung¹ ist eine einfache Synthese des Indigotins beschrieben worden: Im 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (2), welches leicht durch Chlorierung des 4-Hydroxycarbostryls (1) zugänglich ist, lassen sich die Chloratome durch Methoxygruppen ersetzen. Das so entstandene Chinisatindimethylketal kann dann mit wäßriger NaOH unter Hydrolyse und Decarboxylierung zum o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal gespalten werden, welches beim Behandeln mit verd. Säuren in quantitativer Ausbeute Indigo liefert. Ausgehend von der Dichlorverbindung 2 kann man Indigo auch ohne Isolierung der Zwischenprodukte in 90proz. Ausbeute gewinnen, indem man auf 2 nacheinander methanol. Na-Methylatlösung, *n*-NaOH und verd. HCl einwirken läßt. Im folgenden soll über die Synthese einiger einfacher Indigoderivate nach diesem „Direktverfahren“ berichtet werden.

Die Darstellung der als Ausgangssubstanzen benötigten 6-Chlor- (1a) und 6,7,8-Trichlor-4-hydroxy-carbostryle (1b) aus den entsprechenden Malonsäureaniliden durch Cyclisierung in einer AlCl₃/NaCl-Schmelze ist bereits beschrieben worden². Die bisher unbekannten Carbostryle

¹ E. Ziegler und Th. Kappe, Angew. Chem. **76**, 921 (1964); Angew. Chem., Internat. Edit. **3**, 754 (1964); Mh. Chem. **96**, 889 (1965).

² E. Ziegler, R. Wolf und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 418 (1965).

1c—1e können dagegen nach einem von *Ziegler* und *Gelfert*³ entwickelten Verfahren aus 4-Phenyl-, 4-Methoxy- bzw. 4-Äthoxy-anilin und Malonsäure in Gegenwart von POCl_3 synthetisiert werden.



Durch Chlorierung der 4-Hydroxy-carbostyrile **1a—d** mit SO_2Cl_2 in Dioxan gewinnt man die 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoline **2a—d** in praktisch quantitativer Ausbeute. Die Trichlorverbindung **2a** erweist sich als identisch mit einer durch Einwirkung von elementarem Chlor auf 4-Hydroxycarbostyril (**1**) bereits gewonnenen Substanz⁴. Bei der Chlorierung des 6-Äthoxy-4-hydroxycarbostyrils (**1e**) entsteht ebenfalls ein Trichlorprodukt, welches im weiteren Verlauf der Reaktion 6,6'-Diäthoxy-dichlorindigo gibt, wobei der Sitz der Chloratome in beiden Verbindungen derzeit nicht angegeben werden kann.

Die Überführung der Dichlormalonyl-Verbindungen **2a—d** in die Indigoderivate **5a—d** gelingt nach dem eingangs erwähnten „Direktverfahren“ in guten Ausbeuten, eine Isolierung der Zwischenstufen ist nicht

³ E. Ziegler und K. Gelfert, *Mh. Chem.* **90**, 822 (1959).

⁴ E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, *Mh. Chem.* **93**, 1376 (1962).

notwendig. Lediglich bei der Darstellung des 5,5'-Diphenyl-indigos (**5c**) muß das 3,3-Dimethoxy-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**3**) isoliert werden.

Beim Einsatz des 3,3,6-Tribrom-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (**4**)⁵ wird nicht der zu erwartende 5,5'-Dibromindigo, sondern der 5,5'-Dihydroxyindigo (**5f**) erhalten. Offenbar erfolgt während der alkalischen Spaltung zum entsprechenden o-Aminophenyl-glyoxal-dimethylacetal ein Austausch des Broms gegen die Hydroxygruppe.

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxy-6-phenyl-carbostyryl (**1c**)

5,4 g 4-Aminodiphenyl und 6,5 g Malonsäure werden mit 9 ml POCl₃ in einem offenen Erlenmeyerkolben unter gutem Rühren 20 Min. auf 100–105° erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man das überschüssige POCl₃ mit 100 ml H₂O. Das isolierte Rohprodukt wird mit 150 ml 3 n-NaOH unter Erwärmen aufgenommen, durch Filtration vom laugenunlöslichen Anteil befreit und **1c** durch Ansäuern mit HCl gefällt. Ausb. 6,6 g (86% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln, die über 350° unter Zers. schmelzen.

C₁₅H₁₁NO₂. Ber. C 75,93, H 4,68, N 5,90.

Gef. C 75,86, H 4,63, N 5,81.

2. 4-Hydroxy-6-methoxy-carbostyryl (**1d**)

Analog durch Erhitzen von 6,3 g p-Anisidin, 7,8 g Malonsäure und 8 ml POCl₃ für 90 Min. auf 95°; Ausb. 4,5 g (58% d. Th.). Aus Methanol farblose Kristalle (**1d**), Schmp. 315°.

C₁₀H₇NO₃. Ber. C 62,83, H 4,75, N 7,32.

Gef. C 62,56, H 4,80, N 7,20.

Der laugenunlösliche Anteil erweist sich als *Malonsäure-bis-(4-methoxy-anilid)*⁶. Ausb. 1,5 g (18% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln. Schmp. 232 bis 234°. (Lit.⁶: 233°).

3. 6-Äthoxy-4-hydroxy-carbostyryl (**1e**)

Analog durch Erhitzen von 5 g p-Phenetidin, 7 g Malonsäure und 10 ml POCl₃ für 20 Min. auf 95°. Ausb. 4,3 g (54% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln. Schmp. über 360°.

C₁₁H₁₁NO₃. Ber. N 6,83. Gef. N 6,71.

*Malonsäure-bis-(4-äthoxyanilid)*⁶

Der laugenunlösliche Bestandteil wird nach dem Abfiltrieren und Trocknen aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (30% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 229–230° (Lit.⁶: 231°).

⁵ E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 941 (1963).

⁶ E. A. Paw, Rec. trav. chim. Pays-bas **55**, 215 (1936).

4. 3,3,6-Trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**2 a**)⁴

13 g **1 a**² werden in 150 ml Dioxan aufgeschlämmt, auf 50° erwärmt und mit 20 ml SO₂Cl₂ chloriert. Die klare gelbe Lösung wird in 100 ml Eiswasser eingetragen, wobei **2 a** kristallin erstarrt. Ausb. 16,6 g (95% d. Th.). Aus Äthanol gelbe Prismen. Schmp. 230—232° (Lit.⁴: 230—232°).

5. 3,3,6,7,8-Pentachlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**2 b**)

Analog aus 2 g **1 b**² und 5 g SO₂Cl₂ in 15 ml Dioxan. Ausb. 2,5 g (100% d. Th.). Gelbe Nadeln aus Äthanol—Aceton. Schmp. 218—220°.

C₉H₂Cl₅NO₂. Ber. Cl 53,17. Gef. Cl 52,74.

6. 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**2 c**)

Analog aus 1 g **1 c** und 2 ml SO₂Cl₂ in 20 ml Dioxan. Ausb. 1,26 g (92% d. Th.). Aus Äthanol gelbe Nadeln. Schmp. 255—260° (Zers.).

C₁₅H₉Cl₂NO₂. Ber. C 53,40, H 2,39, N 4,11.
Gef. C 53,60, H 2,71, N 4,08.

7. 3,3-Dichlor-6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**2 d**)

Analog aus 1,4 g **1 d** und 2,8 g SO₂Cl₂ in 10 ml Dioxan. Ausb. 1,7 g (100% d. Th.). Aus Äthanol gelbe Nadeln. Schmp. 215—216°.

C₁₀H₇Cl₂NO₂. Ber. C 46,18, H 2,71, N 5,38.
Gef. C 46,62, H 2,78, N 5,48.

8. 6-Äthoxy-3,3,x-trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Analog aus 1,2 g **1 e** und 1 ml SO₂Cl₂ in 10 ml Dioxan. Ausb. 1,6 g (100% d. Th.). Gelbe Nadeln aus Äthanol. Schmp. 205—207°.

C₁₁H₈Cl₃NO₂. Ber. C 42,40, H 2,62, N 4,53.
Gef. C 41,98, H 2,64, N 4,48.

9. 3,3-Dimethoxy-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**3**)

Zu einer Methylatlösung aus 0,3 g Na und 25 ml Methanol fügt man die Aufschlämmung von 2,5 g **2 c** in 15 ml Methanol und erhitzt 10 Min. auf 60°. Nach dem Abkühlen gießt man den Reaktionsansatz in eine Mischung aus 100 ml Eiswasser und 8 ml konz. HCl. Mit Äthanol angerieben und aus Benzol umkristallisiert resultieren gelbe Nadeln vom Schmp. 195—196°. Ausb. 2,35 g (100% d. Th.). IR-Spektrum (in KBr): NH 3215; CO 1725, 1695, 1680 und Aromat bei 1613 cm⁻¹.

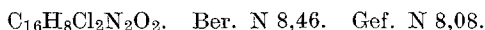
C₁₇H₁₅NO₄. Ber. C 68,67, H 5,08, N 4,72.
Gef. C 69,08, H 5,23, N 4,77.

10. 5,5'-Dichlorindigo (**5 a**)⁷

Die Suspension von 10 g **2 a** in 30 ml Methanol wird zu einer Lösung von 3 g Na in 30 ml Methanol gegeben und die Mischung 5 Min. zum Sieden erhitzt. Dann fügt man 100 ml n-NaOH zu und steigert die Siedetemp. von

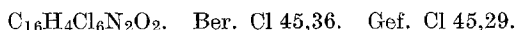
⁷ A. v. Bayer und E. Wirth, Ann. Chem. **284**, 156 (1895).

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 **5 a** zunächst mit 10proz. HCl, dann mit Äthanol ausgekocht. Ausb. 5,9 g (94% d. Th.). Der Farbstoff ist in seinen Eigenschaften dem gewöhnlichen Indigo sehr ähnlich und entspricht den von *Bayer*⁷ gemachten Angaben: Erhitzt bildet er rotviolette Dämpfe und sublimiert zu metallisch glänzenden Prismen.



5,5',6,6',7,7'-Hexachlorindigo (5 b)^{8, 9}

Analog aus **2 b**. Ausb. 5,7 g (92% d. Th.). Umkristallisierbar aus Tetra-chloräthan. Die Farbe in diesem Lösungsmittel ist blauviolett⁹.



5,5'-Diphenylindigo (5 c)

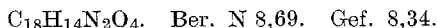
Analog aus 0,7 g **2 c**. Ausb. 0,45 g (90% d. Th.). Dieser Indigo ist nur in polaren Lösungsmitteln etwas löslich, jedoch sublimierbar.

IR-Spektrum in KBr: 3367 (m), 1672 (m), 1625 (s), 1587 (m), 1510 (w), 1477 (s), 1456 (m).



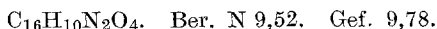
5,5'-Dimethoxyindigo (5 d)^{10, 11}

Analog aus 0,8 g **2 d**. Ausb. 0,5 g (93% d. Th.). Umkristallisierbar aus viel Xylol¹⁰ oder Eisessig¹¹. Sublimiert in stark rotstichigen Dämpfen¹⁰. Die Lösung in kalter H₂SO₄ ist rotviolett¹¹.



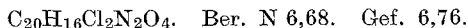
*5,5'-Dihydroxy-indigo (5 f)*¹²

Analog aus 10 g 3,3,6-Tribrom-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**4**). Ausb. 5,2 g (98% d. Th.). Der Farbstoff ist dunkelblau und löst sich mit tiefvioletter Farbe in Pyridin, Alkoholen und Aceton. Von verd. Na₂CO₃-Lösung wird er mit grüner Farbe aufgenommen¹².



*5,5'-Diäthoxy-*x,x'*-dichlorindigo*

Analog aus 0,5 g 6-Äthoxy-3,3,*x*-trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Ausb. 0,36 g (90% d. Th.). Nadeln aus Nitrobenzol.



⁸ *C. van de Bunt*, Rec. trav. chim. Pays-bas **48**, 142 (1929).

⁹ *P. W. Sadler* und *R. L. Warren*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1251 (1956).

¹⁰ *H. Wieland*, *L. Semper* und *E. Gmelin*, Ann. Chem. **367**, 78 (1909).

¹¹ *P. Friedländer*, *S. Bruckner* und *G. Deutsch*, Ann. Chem. **388**, 44 (1912).

¹² *P. Friedländer* und *O. Schenk*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **47**, 3048 (1914).