

Über N-substituierte Oxindole und Isatine.

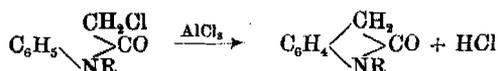
Von

R. Stollé.

[Nach Versuchen von R. Bergdoll¹⁾, M. Luther²⁾, A. Auerhahn³⁾
und W. Wacker.⁴⁾]

(Eingegangen am 23. August 1922.)

Das zur Darstellung von Phenyl- und Äthyloxindol benutzte Verfahren⁵⁾ — Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Chloracetyldiphenylamid und Chloracetyläthylamid —



führte auch bei den Chloracetylabbkömmlingen einer Anzahl am Stickstoff nicht substituierter aromatischer Amine zu den entsprechenden Oxindolen. So wurden aus Chloracetanilid Oxindol selbst, aus Chloracet-o-toluidid und Chloracet-p-toluidid Methyl-7-oxindol und Methyl-5-oxindol gewonnen, wobei allerdings sorgfältig getrocknete Ausgangsstoffe verwandt und die Temperaturgrenzen genau innegehalten werden mußten.

Dagegen ist es bislang noch nicht gelungen, bei den Chloracetyl-naphthylaminen, dem Chloracetyl- α -aminoanthrachinon und dem Bis-chloracetyl-m-phenylendiamin Abspaltung von Chlorwasserstoff und Ringschluß zu erzielen. Ein solcher trat bei Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Chloracetylbenzylamid

¹⁾ Inaug.-Diss. Heidelberg 1920. „Über die Darstellung von Oxindol und Oxindolabbkömmlingen.“

²⁾ Inaug.-Diss. Heidelberg 1920. „Über die Einwirkung von Oxalylchlorid auf N-substituierte Aniline.“

³⁾ Inaug.-Diss. Heidelberg 1921. „Über stickstoffsubstituierte Isatine.“

⁴⁾ Inaug.-Diss. Heidelberg 1921. „Über Abkömmlinge des Phenyl-oxindols und des Äthyloxindols.“

⁵⁾ Ber. 47, 2120 (1914).

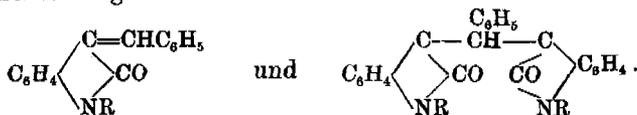
ein, doch fand zugleich oder bei der Weiterverarbeitung Abspaltung des Benzylrestes statt, so daß Oxindol erhalten wurde.

Da Methyl-1-, Äthyl-1- und Phenyl-1-oxindol so leicht zugänglich — die Ausbeuten betragen 90—100 v. H. — geworden waren, wurden sie einer eingehenden Untersuchung unterworfen.

Auffallend ist die Leichtigkeit, mit der sich Phenylloxindol — im Gegensatz zum Oxindol¹⁾, Methyl- und Äthylloxindol — schon beim Erwärmen mit Lauge auf dem Wasserbade aufspalten läßt. o-Anilidophenyllessigsäure geht, andererseits schon beim Schmelzen oder Erwärmen in ätherischer oder alkoholischer Lösung, wieder in Phenylloxindol über.

Die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe in den N-substituierten Oxindolen trat in zahlreichen Kondensationsreaktionen zutage:

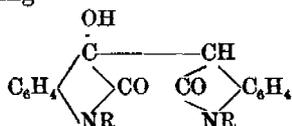
Mit Benzaldehyd entstanden je nach den Versuchsbedingungen Benzaloxindole und Benzylidenbisoxindole der Zusammensetzung



Phenyl-1-p-dimethylamidobenzal-3-oxindol wurde in zwei anscheinend stereoisomeren Formen erhalten²⁾, die bei der Reduktion das gleiche Phenyl-1-p-diamidobenzyl-3-oxindol lieferten.

Die der Darstellung von Isoindigotin³⁾ entsprechende Bildung von Diphenyl-1,1'-isoindigotin ist schon beschrieben worden.⁴⁾

Es gelang aber auch, aus Äthyl-1-oxindol und Äthyl-1-isatin wie aus Phenyl-1-oxindol und Phenyl-1-isatin unter Anwendung von Piperidin als Kondensationsmittel die Anlagerungsprodukte der Zusammensetzung



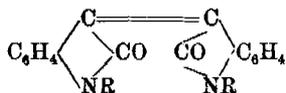
¹⁾ Vgl. Ber. 55, 828 (1922).

²⁾ Herr cand. chem. H. Hecht ist mit der weiteren Untersuchung beschäftigt.

³⁾ A. Wahl u. P. Bayard, Chem. Zentralbl. 1909, I, 1575.

⁴⁾ R. Stollé, Ber. 47, 2120 (1914).

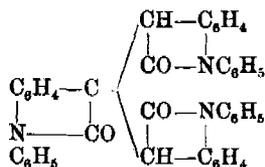
so Diäthyl-1,1'-dihydro-3,3'-oxy-3-isindigotin und Diphenyl-1,1'-dihydro-3,3'-oxy-3-isindigotin zu erhalten, die unter dem Einfluß wasserentziehender Mittel die entsprechenden Isoindigotine



lieferten.

Diphenyl-1,1'-dihydro-3,3'-oxy-3-isindigotin wurde auch, neben wenig Phenyl-1-isatin, bei der Darstellung von Phenyl-1-oxindol aus Chloracetyldiphenylamid im weithalsigen, nicht verschlossenen Kolben, also bei stärkerem Luftzutritt, und bei höherer Temperatur als Nebenprodukt beobachtet, indem offenbar ein Teil des Phenylloxindols zu Phenylisatin oxydiert wurde und letzteres sich dann an unverändertes Phenylloxindol anlagerte.

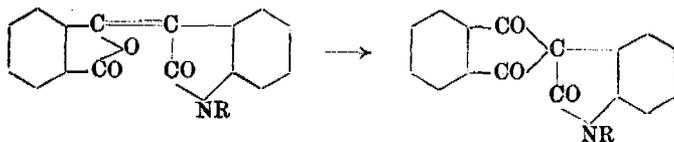
Ein Molekül Phenylisatin lagert sich unter dem Einfluß von Natriumäthylat auch mit zwei Molekülen Phenylloxindol zu



zusammen.

Die Kondensation von Äthyl- und Phenylloxindol mit Phtalsäureanhydrid, wobei Zusammenschmelzen genügte, entspricht der des letzteren mit Essigsäure¹⁾, Malonester²⁾ und Cyanessigester.³⁾

Versuche zur Überführung der Kondensationsprodukte



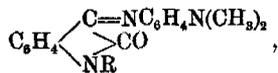
in Diketohydrindenabkömmlinge stehen noch aus.

¹⁾ Ber. 26, 952 (1893).

²⁾ Ann. Chem. 242, 26 (1887).

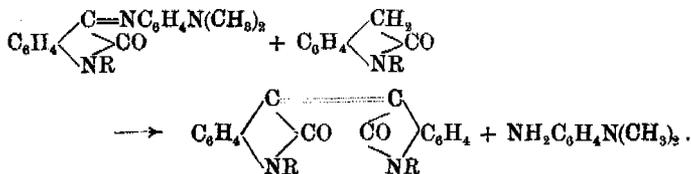
³⁾ Ann. chim. phys. [7] 1, 499 (1894).

Nitrosodimethylanilin lieferte mit N-substituierten Oxindolen unter der Einwirkung von Natriumäthylat die entsprechenden Isatin-3-[(dimethylamino)-4-anile]:

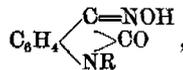


die bei der Spaltung mit Mineralsäuren glatt zu den Isatinen führten.

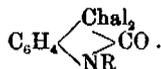
Wurden Äthyl- und Phenylloxindol mit Nitrosodimethylanilin in Eisessig gekocht, so wurden, wohl unter Zwischenbildung der Anile und Kondensation dieser oder der durch Hydrolyse entstandenen Isatine mit unveränderten Oxindolen, Isoindigotine erhalten:



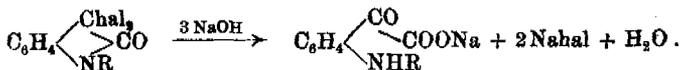
Die Überführung der Oxindole in die entsprechenden Isatine gelang gleicherweise über die Isonitrosoverbindungen



die glatt bei Einwirkung von Alkylnitrit in Gegenwart von Natriumäthylat entstehen und sich durch Erhitzen mit Mineralsäuren spalten lassen, und besonders glatt über die Dihalogen-3,3-oxindole

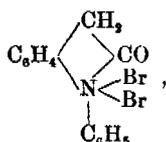


Diese wurden durch Einwirkung von unterchloriger oder unterbromiger Säure, von Halogenen in unempfindlichen Lösungsmitteln oder Phosphor-5-halogeniden auf die N-substituierten Oxindole gewonnen und bei Behandlung mit Alkalien in Isatine bzw. isatinsaure Salze übergeführt.



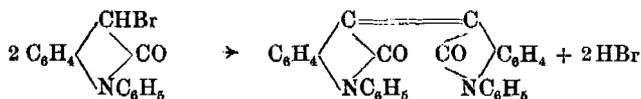
Bromwasser wirkte dagegen auf N-Methyl-, N-Äthyl- und N-Phenyloxindol in wäßrig-alkoholischer bzw. Tetrachlorkohlenstofflösung unter Ersatz von Benzolkernwasserstoff ein, so daß Methyl-1-brom-5-oxindol, Methyl-1-dibrom-5,7-oxindol, Äthyl-1-brom-5-oxindol, Phenyl-1-brom-5-oxindol entstanden. Der Bau der so entstandenen Verbindungen konnte meist leicht durch Überführung in schon bekannte Isatin- oder Isoindigotin-abkömmlinge festgestellt werden.

Bei Einwirkung von Bromwasser auf die Tetrachlorkohlenstofflösung von Phenyloxindol und andererseits von Feuchtigkeit auf das unbeständige Anlagerungsprodukt von Brom an Phenyloxindol,



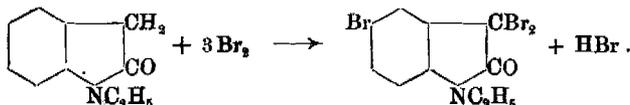
welches nur in der Kälte haltbar ist, wurde noch die Bildung von Phenyl-1-dibrom-3,5-oxindol und Phenyl-1-tribrom-3,5-oxindol festgestellt. Letzteres wurde andererseits durch Einwirkung von einem Molekül Brom auf Phenyl-1-dibrom-3,3-oxindol in Gegenwart von Eisen erhalten.

Phenyl-1-brom-3-oxindol konnte nur durch Erwärmen von Phenyl-1-dibrom-3,3-oxindol und Phenyl-1-oxindol in molekularen Mengen in Tetrachlorkohlenstofflösung gewonnen und durch Überführung in Diphenylisoindigotin



beim Erhitzen auf 280° gekennzeichnet werden.

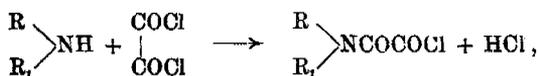
Das Anlagerungsprodukt von einem Molekül Brom an ein Molekül Äthyloxindol lieferte bei Einwirkung zweier weiterer Moleküle Brom in Tetrachlorkohlenstofflösung glatt Äthyl-1-tribrom-3,3,5-oxindol



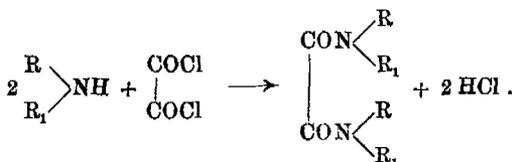
Unterjodigsaures Natron oxydierte Methyl-1-oxindol zu Dimethyl-1,1'-isoindigotin.

Von den Verfahren zur Darstellung von N-substituierten Isatinen¹⁾ dürfte das von Alkylaryl- und Diaryloxamidsäurechloriden ausgehende²⁾ das einfachste sein.

Die disubstituierten Oxamidsäurechloride waren leicht durch Einwirkung von Oxalylchlorid auf sekundäre Aniline und Naphtylamine zu erhalten, wobei natürlich Oxalylchlorid in einem gewissen Überschuß zur Verwendung kommen mußte,

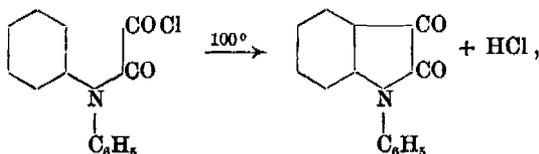


und leicht als Nebenprodukte tetrasubstituierte Oxamide entstanden:



Die substituierten Oxamidosäurechloride waren leicht durch Überführung in die entsprechenden Säuren, Anilide und Ester zu kennzeichnen.

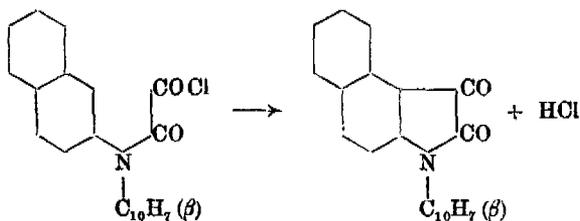
Ringschluß trat in verschiedenen Fällen ohne Zusatz von Aluminiumchlorid beim Erhitzen des Oxamidsäurechlorids



oder sogar schon beim Erwärmen der ätherischen Lösung

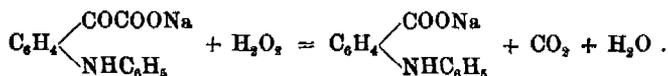
¹⁾ Ber. 16, 2193 (1883); 17, 563, 566 (1884); Ann. Chem. 248, 116 (1888); Ber. 30, 2813 (1897); Ann. Chem. 239, 221 (1887); Ber. 40, 1295 (1907); 44, 3103 (1911); Monatsh. 34, 787 (1913); Chem. Zentralbl. 1919, III, 569; 1921, III, 474.

²⁾ R. Stollé, Ber. 46, 3915 (1913).

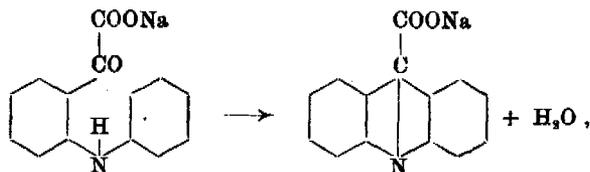


ein. Auch hier dürfte die Stellung der Kernsubstituenten für die Neigung zum Ringschluß maßgebend sein, entsprechend den Gesetzmäßigkeiten, die K. v. Auwers¹⁾ für die Festigkeit des Cumaranonringes aufgestellt hat und im Einklang mit den Erfahrungen, die R. Stollé und E. Knebel²⁾ bei der Darstellung der Cumarandione gemacht haben. Der in Stellung 1 befindliche Rest scheint keinen so ausgesprochenen Einfluß auf den Ringschluß auszuüben, denn auch Methyloxanilsäurechlorid geht ohne Kondensationsmittel beim Erhitzen in Methyl-1-isatin über und Phenyl-1-benzo-4,5-isatin bildet sich nicht leichter als β -Naphtyl-1-benzo-4,5-isatin. Die N-substituierten Isatine und Benzoisatine ließen sich wie der Grundkörper leicht mit Hydroxylamin, Indoxyl, β -Oxythionaphten und Oxindolen vereinigen.

Die isatinsäuren Salze konnten in wäßriger Lösung durch Wasserstoffsperoxyd oxydiert, so Phenylisatinsäure in Phenyl-anthranilsäure übergeführt werden:



Die Mehrzahl der N-arylsubstituierten isatinsäuren Alkalisalze lagerte sich beim Erhitzen für sich oder mit stärkerer Lauge in acridincarbon-säure Salze³⁾ um:



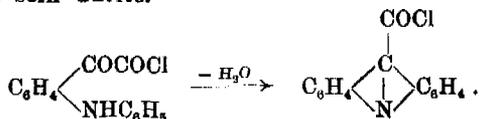
¹⁾ Ber. 49, 810 (1916); Ann. Chem. 421, 59, 108 (1920).

²⁾ Ber. 54, 1213 (1921).

³⁾ Vgl. Ber. 55, 1600 (1922).

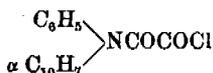
so daß auch beim Aufspalten dieser Isatine leicht Abkömmlinge der Acridincarbonsäure erhalten wurden.

Acridincarbonsäure wurde andererseits bei einem Versuch, Phenylisatin durch Einwirkung von Oxalylchlorid auf Diphenylamin in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu gewinnen, neben Phenylisatin und Tetraphenylloxamid herausgearbeitet, wobei als Zwischenprodukt wohl *o*-Anilidobenzoylameisensäurechlorid anzunehmen sein dürfte.

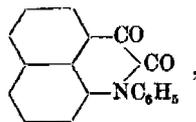
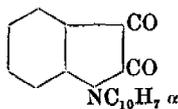
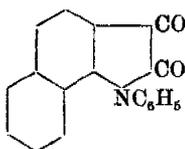


Auffallenderweise zeigte *p*-tolyl-1-methyl-5-isatinsäures Natron auch bei Einwirkung stärkerer Lauge in der Hitze keine Neigung, in dimethyl-2,7-acridincarbonsäures Natron überzugehen, während andererseits salzsaures Dimethyl-2,7-acridin schon bei der Einwirkung von Oxalylchlorid auf Di-tolylamin neben Di-*p*-tolylamidooxalsäurechlorid erhalten wurde.

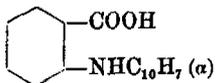
α -Naphthylloxanilsäurechlorid



konnte unter Salzsäureabspaltung übergehen in die drei nachstehenden Verbindungen:

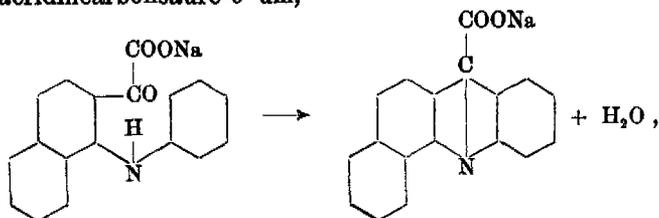


ergab dann beim Erhitzen für sich oder mit Aluminiumchlorid in weitaus der Hauptmenge Phenyl-1-benzo-6,7-isatin (I) vom Schmp. 217°, daneben α -Naphthyl-1-isatin (II) vom Schmp. 176°. Letzteres lieferte in alkalischer Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert die schon bekannte α -Naphthylanthranilsäure¹⁾ vom Schmp. 203° (unkorr.)



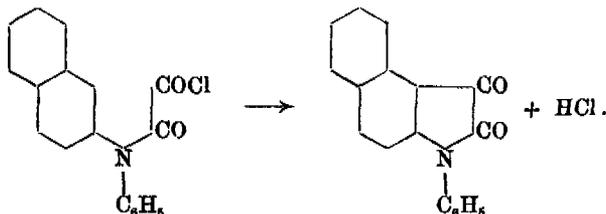
¹⁾ Ber. 39, 3229 (1906); Ann. Chem. 355, 348 (1907).

Phenyl-1-benzo-6,7-isatin (I) lagerte sich beim Behandeln mit starkem Alkali in der Wärme in das Salz der Benzo-5,6-acridincarbonsäure-9 um,

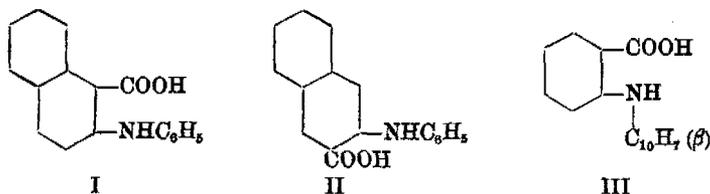


welche beim Erhitzen unter Kohlensäureabspaltung in das von F. Ullmann auf verschiedenen Wegen erhaltene Benzo-5,6-acridin¹⁾ überging. Bildung eines Perikondensationsproduktes konnte nicht festgestellt werden.

Wird β -Naphthylloxanilsäurechlorid für sich oder in Lösung erhitzt, so tritt unter Abspaltung von Chlorwasserstoff Ringschluß zu Phenyl-1-benzo-4,5-isatin ein:



Die durch Oxydation in alkalischer Lösung entstehende Phenylamido-2-naphtalin-1-carbonsäure (I) unterscheidet sich



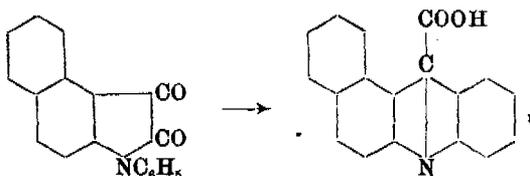
durch ihren Schmelzpunkt (146°) scharf von der Phenylamido-3-naphtalin-2-carbonsäure²⁾ (II, Schmp. 235—237°) und der β -Naphthylamido-2-benzol-1-carbonsäure³⁾ (III, Schmp. 212°), so

¹⁾ Ber. 37, 2924 (1904); Ann. Chem. 355, 349 (1907).

²⁾ Ber. 25, 2741 (1892).

³⁾ Chem. Zentralbl. 1903, II, 1097; Ann. Chem. 355, 350 (1907).

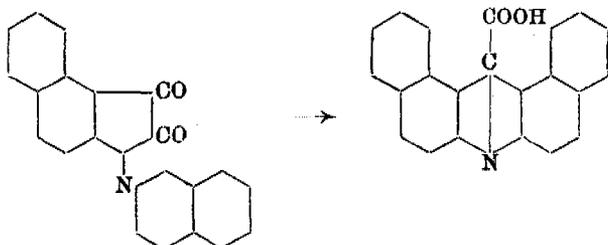
daß der Bau des aus β -Naphthylamidooxalsäurechlorid entstandenen Isatins als Phenyl-1-benzo-4,5-isatin sicher gestellt ist. Dazu ergab dieses bei der Behandlung mit starkem Alkali in der Wärme Salze der Benzo-7,8-acridin-9-carbonsäure,



die beim Erhitzen unter Kohlendioxydabspaltung Benzo-7,8-acridin¹⁾ von den im Schrifttum angegebenen Eigenschaften ergab.

Besonders leicht tritt Isatinbildung bei Di- β -naphthylaminooxalsäurechlorid ein; sogar beim Erhitzen desselben mit Wasser bildete sich neben Di- β -naphthylaminooxalsäure β -Naphthyl-1-benzo-4,5-isatin. Aber auch Zusatz von Wasserstoffsperoxyd zu der schwach alkalischen Lösung der Isatinsäure bewirkte Ringschluß, so daß die Oxydation zu der entsprechenden Carbonsäure nicht gelang.

Stärkeres Alkali führte β -Naphthyl-1-benzo-4,5-isatin



in das Alkalisalz der Dibenzo-1,2-7,8-acridin-9-carbonsäure über, die beim Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln das schon von F. Ullmann²⁾ dargestellte Dibenzo-1,2-7,8-acridin lieferte.

Phenyl-1-benzo-6,7-isatin unterscheidet sich auffallend von Phenyl-1-benzo-4,5-isatin und β -Naphthyl-1-benzo-4,5-isatin durch die Färbung der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure,

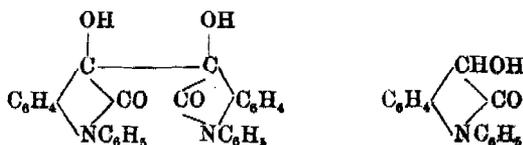
¹⁾ Ber. 35, 2671 (1902); Ann. Chem. 355, 351 (1907).

²⁾ Ber. 36, 1028 (1903).

die in ersterem Falle grün, bei den beiden anderen Verbindungen violettrot ist.

Die Benzo-4,5-isatine zeigen andererseits in schwefelsaurer Lösung mit thiophenhaltigem Benzol keine Farbenänderung.

Phenylisatin wurde durch Natriumhydrosulfit zu Diphenyl-1,1'-isatyd und Phenyl-1-dioxindol

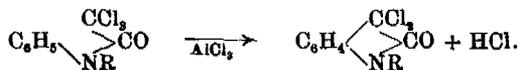


reduziert, die in alkalischer Lösung unter Übergang in phenylisatinsäure Salze je ein Molekül Sauerstoff verbrauchten. Diphenyl-1,1'-isatyd liefert, mit Essigsäureanhydrid gekocht, eine Diacetylverbindung.

Während Dioxindol in Pyridinlösung bei Zusatz von Barytwasser¹⁾ nicht gefärbt wird, färbte sich eine Lösung von Phenyl-1-dioxindol in Pyridin mit dem ersten Tropfen Barytwasser tief indigoblau. N-substituierte Isatyde und Dioxindole sollen einer eingehenderen Untersuchung unterworfen werden.

Daß N-substituierte Isatine auch aus den leicht zugänglichen Oxindolen durch Ersatz der Wasserstoffatome in Stellung 3 durch Halogen, dann durch Seuerstoff gewonnen werden können, wurde erwähnt.

Dichlor-3,3-oxindole bzw. -isatine lassen sich auch unmittelbar aus den Trichloracetylabbkömmlingen monosubstituierter Aniline gewinnen.²⁾



So wurden Methyl-1, Äthyl-1-, Phenyl-1-dichlor-3,3-oxindol dargestellt. Letzteres³⁾ ist auch durch Einwirkung von Phosphor-pentachlorid auf Phenyl-1-isatin erhalten worden und ließ sich leicht mit Zink und Salzsäure zu Phenyl-1-oxindol reduzieren,

¹⁾ A. Hantzsch, Ber. 54, 1265 (1921).

²⁾ E. Stollé, Chem. Zentralbl. 1922, II, 35.

³⁾ Ber. 46, 3915 (1913). Der Schmelzpunkt ist irrtümlich mit 100° statt mit 117° angegeben.

so daß die nach vorstehendem Verfahren leicht zugänglichen Dichlor-3,3-oxindole wie zur Darstellung der entsprechenden Isatine, auch zu der der Oxindole geeignet sind. Die Versuche zur Darstellung von Dichlor-3,3-oxindol aus Trichloracetanilid, wie die zur Gewinnung von Isatin aus Oxanilsäurechlorid sollen noch nicht als abgeschlossen gelten.

Über die Einwirkung von Oxalylchlorid auf Säureanilide ist an anderer Stelle¹⁾ berichtet worden.

Aus Dichloracetyldiphenylamid und Dichloracetmethylanilid die entsprechenden Monochlor-3-oxindole zu gewinnen, gelang bislang nicht.

Die Beschreibung der Versuche folgt.

Heidelberg, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ R. Stollé u. M. Luther, Ber. 53, 814 (1920).