

422. Adolf Baeyer und Spir. Oekonomides: Ueber das Isatin.

[Mittheilung aus d. chem. Laboratorium d. Akad. d. Wissensch. in München.]
(Eingegangen am 12. August.)

Trotzdem über die Constitution des Isatins schon viel gearbeitet und noch mehr spekulirt worden ist, kennt man die Natur dieses Körpers doch nicht in genügendem Maasse. Denn wenn es auch nach der Isatinsynthese von Baeyer und mehr noch nach der von Claisen und Shadwell als feststehend betrachtet werden muss, dass die Isatinsäure nichts anderes als Orthoamidophenylglyoxylsäure ist, so bleibt es doch zweifelhaft, in welcher Weise beim Uebergange derselben in Isatin das Wasser abgespalten wird, und welche Vorgänge etwa noch diesen Wasserverlust begleiten. Die Geschichte der Experimentaluntersuchungen auf dem Gebiete des Indigos hat genugsam gelehrt, wie wenig man sich dabei auf Analogien, die anderen Zweigen der organischen Chemie entlehnt sind, verlassen kann, und so wird es denn auch hier nicht Wunder nehmen, wenn die nachfolgenden That-sachen zeigen, dass das Isatin etwas ganz anderes ist als die meisten Chemiker geglaubt haben.

§ I. Die Aether des Isatins.

Die Darstellung der Aether des Isatins ist wegen der grossen Unbeständigkeit derselben mit Schwierigkeiten verknüpft und gelingt nur bei Befolgung gewisser Vorsichtsmaassregeln.

Methylisatin.

Zu einem Gemisch von eiskaltem Wasser in feingepulvertem Isatin wird etwas weniger als die berechnete Menge Kalilauge und darauf sofort die nöthige Menge einer Lösung von salpetersaurem Silber hinzugesetzt. Der entstandene dunkelrothe Niederschlag von Isatinsilber wird schnell abfiltrirt, erst mit Wasser, dann zur Entfernung des überschüssigen Isatins mit Alkohol ausgewaschen und bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator getrocknet. Das Isatinsilber wird darauf mit überschüssigem Jodmethyl oder der berechneten Menge Jodmethyl und etwas über Natrium getrocknetem Aether in einem geschlossenen Gefässe 48 Stunden stehen gelassen, und die so erhaltene Masse 3 — 4 mal mit kleinen Mengen Benzol ausgezogen. Die so erhaltene Benzollösung wird endlich zur Entfernung von Verunreinigungen mit dem gleichen Volum Ligoïn versetzt, abfiltrirt und im Wasserbade zur Trockene gebracht. Die Lösung dieses Rückstandes in möglichst wenig heissem Benzol liefert beim Erkalten den Methyläther in ziemlich grossen, rhombischen Prismen von blutrother Farbe.

Die Analyse lieferte Zahlen, welche mit der Zusammensetzung eines Methyläthers des Isatins übereinstimmen.

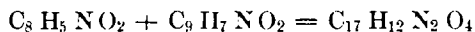
	Berechnet für $C_8 H_4 (C H_3) N O_2$	Gefunden	
C	67.08	66.81	66.96 pCt.
H	4.35	4.7	4.48 »

Während der noch nicht veröffentlichte Schmelzpunkt des Isatins bei $200-201^{\circ}$ liegt, schmilzt der Methyläther bei $101-102^{\circ}$ und zwar zu einer klaren, rothen Flüssigkeit. Er löst sich leicht in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Aether und Aceton, etwas schwieriger in Alkohol und sehr wenig in Ligroin mit gelbrother Farbe. Von verdünnter Kalilauge wird er langsam mit gelbrother Farbe gelöst. Die Lösung giebt auf Zusatz einer Säure nicht Methylisatin oder Methylisatinsäure, sondern zurückgebildetes Isatin.

Methylisatoïd.

Der Methyläther des Isatins verwandelt sich ausserordentlich leicht in einen gelben Körper, der offenbar ein Condensationsprodukt ist. Arbeitet man bei der Darstellung des Aethers nicht schnell und vorsichtig, so geht derselbe unter den Händen in die gelbe Substanz über. Ebenso erleidet der Aether diese Umwandlung beim Aufbewahren. In kurzer Zeit werden die blutrothen Krystalle matt und zerfallen nach einigen Tagen zu einem gelben Pulver, welches in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist.

Aus Alkohol umkrystallisirt wird der Körper in gelben, warzenförmig gruppirten Nadelchen erhalten, welche bei der Analyse Zahlen gaben, die in der Mitte zwischen den für Isatin und den für den Methyläther verlangten liegen und mit der Formel



übereinstimmen.

	Gefunden	Berechnet für		
		Isatin	$C_{17} H_{12} N_2 O_4$	Methylisatin
C	66.07	65.30	66.20	67.08 pCt.
H	4.15	3.40	3.89	4.34 »

Wir haben diesem Condensationsprodukt den Namen Methylisatoïd gegeben. Das Methylisatoïd schmilzt bei 219° unter Zersetzung, giebt mit concentrirter Schwefelsäure und Benzol nicht die blaue Indopheninreaktion, Alkalien regeneriren dagegen Isatin. Kocht man den Körper mit verdünnter Natronlauge, so löst er sich mit hellrother schnell in gelb umschlagender Farbe. Säuren fallen jetzt aus der Lösung Isatin. Eine eingehende Besprechung dieser Körperklasse folgt bei der genauer studirten Bromverbindung.

§ II. Die Aether des Bromisatins.

Die Aether des Bromisatins, welche in derselben Weise dargestellt werden können wie die des Isatins, zeigen weniger Neigung zur Bildung von Isatoïdverbindungen und eignen sich daher besser zur Untersuchung.

Methylbromisatin.

Verarbeitet man Bromisatin genau nach der beim Methylisatin gegebenen Vorschrift, so erhält man das Methylbromisatin aus der Benzollösung in blutrothen Nadeln vom Schmelzpunkt 147°. Bromisatin schmilzt bei 255°. Die Formel $C_8 H_3 Br (CH_3) NO_2$ verlangt:

	Gefunden	Berechnet
C	45.00	45.12 pCt.
H	2.50	2.77 »
Br	33.33	33.17 »

Der Körper löst sich schwerer in den oben genannten Lösungsmitteln als der nicht gebromte Aether.

Das Methylbromisatin geht von selbst in Methylbromisatoïd über, welches bei 230—231° schmilzt und sich ebenso verhält wie das genauer studirte Aethylbromisatoïd.

Aethylbromisatin.

Der in derselben Weise dargestellte Aethyläther unterscheidet sich von der Methylverbindung durch weit grössere Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln. Aus der heissen Benzollösung erhält man ihn in blutrothen, langen, prismatischen Nadeln vom Schmelzpunkt 107—109°. Die Formel $C_8 H_3 Br (C_2 H_5) NO_2$ verlangt:

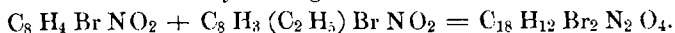
	Berechnet	Gefunden
C	47.24	47.30 pCt.
H	3.14	3.23 »
Br	31.50	31.61 »

Versetzt man eine alkoholische Lösung des Aethers mit wenig Kalilauge, so färbt sich die Flüssigkeit roth violett, auf Zusatz von mehr Alkali wird sie gelb unter Bildung von bromisatinsaurem Kali. Aehnlich verhält sich wässeriges Kali. Hieraus geht hervor, dass der Aether zuerst unter Bildung von Bromisatinkalium verseift und dann erst in bromisatinsaures Kali verwandelt wird.

Aethylbromisatoïd.

Obleich die gebromten Aether viel geringere Neigung zur Bildung von Isatoïden zeigen als die nicht gebromten, fallen sie doch auch bald dieser Umwandlung anheim, die mit der Zeit eine vollständige ist. Ein zu den obigen Analysen benutztes in einem Röhrchen

befindliches Präparat war nach 4 Wochen vollständig gelb geworden, während der Schmelzpunkt von 108° auf 245° gestiegen war. Am besten erhält man das Isatoïd durch Auflösen von frisch bereitetem Aether in Essigsäureanhydrid und Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur. Nach 2 Tagen hat sich eine beträchtliche Menge von orangegelben Nadeln ausgeschieden, welche aus reinem Isatoïd bestehen und nur mit Alkohol oder Aether abgewaschen zu werden brauchen. Die Analyse führte wie bei dem nicht gebromten Isatoïd zu einer Formel, welche durch Addition von je einem Molekül Bromisatin und Bromisatinäthyläther gebildet wird:



	Gefunden	Bromisatin	Berechnet für $C_{18} H_{12} Br_2 N_2 O_4$	Aethylbromisatin
C	45.11	42.48	45.0	47.24 pCt.
H	2.65	1.77	2.5	3.14 »
Br	33.81	35.39	33.33	31.50 »

Das Aethylbromisatoïd ist in allen Lösungsmitteln schwer, am leichtesten noch in heissem Alkohol und Aceton löslich, aus denen es in feinen Nadeln auskrystallisirt. Es schmilzt bei $244-245^{\circ}$ unter Zersetzung und Gasentwicklung. Beim Kochen mit verdünnter Kalilauge färbt sich die Flüssigkeit erst roth, dann gelb unter Bildung von bromisatinsäurem Kali. Die Substanz wird dagegen durch concentrirte Schwefelsäure nicht in Bromisatin übergeführt, da auf Zusatz von Benzol keine Blaufärbung eintritt. Hierdurch kann man sich auch leicht überzeugen, dass das bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf den Aether des Bromisatins erhaltene Isatoïd kein Acetylbromisatin enthält, da letzteres mit Leichtigkeit Indophenin bildet.

Acetylbromisatin.

Fünf Theile Bromisatin wurden mit 8 Theilen Essigsäureanhydrid 3 Stunden gekocht, und die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Krystalle aus Benzol umkrystallisirt. Das Acetylbromisatin wird so in centimeterlangen, strohgelben Prismen erhalten, die bei $170-172^{\circ}$ schmelzen. Von verdünnter Kalilauge wird dasselbe schon in der Kälte mit hellgelber Farbe gelöst, Säuren fällen aus dieser Lösung einen farblosen, krystallinischen, aus büschelförmig vereinigten Nadeln bestehenden Niederschlag, der sich ganz wie die Acetylisatinsäure Suida's verhält, und offenbar also Acetylbromisatinsäure ist. Dieser Körper schmilzt bei $178-180^{\circ}$ unter Gasentwicklung. In Bezug auf die Festigkeit, mit der die Acetylgruppe in diesen Körpern gebunden ist, muss hervorgehoben werden, dass, während kalte Kalilauge die Acetylgruppe aus Acetylbromisatin nicht entfernt, dies durch con-

centrirte Schwefelsäure sofort bewirkt wird, wie man sich leicht durch die Indopheninreaktion überzeugen kann. In der Acetylbromisatinsäure sitzt dagegen die Acetylgruppe fester, da concentrirte Schwefelsäure damit nicht die Indopheninreaktion giebt.

Acetylbromisatin verlangt für die Zusammensetzung $C_{10}H_6BrNO_3$:

	Berechnet	Gefunden
C	45.68	45.17 pCt.
H	2.2	2.5 »
Br	29.9	29.5 »

Isobutylbromisatoid.

Zur genaueren Feststellung der Formel der Isatoide wurde auch noch das Isobutylbromisatoid dargestellt. Da der Aether schlecht krystallisirt, wurde das mit Benzol erhaltene Extrakt direkt mit Essigsäureanhydrid in der Kälte behandelt. Man erhielt so Krystalle, welche der Aethylverbindung vollständig gleichen, bei 210^0 schmelzen und folgende Zahlen geben:

	Gefunden	Bromisatin	Berechnet für Isobutylbromisatin + Bromisatin	Isobutylbromisatin
C	46.78	42.48	47.24	51.06 pCt.
H	3.13	1.77	3.15	4.25 »
Br	31.52	35.39	31.49	28.36 »

Aus den Analysen der gebromten Isatoidäther ergibt sich als wahrscheinlichste Formel eine Addition von einem Molekül Isatin und einem Molekül Isatinäther, wofür auch die für ein derartiges Condensationsprodukt verhältnissmässig leichte Löslichkeit spricht. Das nicht gebromte Methylisatoid macht dagegen durch schwere Löslichkeit und geringeres Krystallisationsvermögen den Eindruck einer complicirteren Verbindung. Was die Constitution der Isatoidverbindungen betrifft, so schliessen sie sich an das Isathyd an, beständig gegen Säuren, sogar gegen concentrirte Schwefelsäure, unbeständig gegen Alkalien. Aethylbromisatoid liefert in alkoholischer Lösung mit wenig Kali und dann mit Wasser und kohlensaurem Natron versetzt einen rothen Niederschlag, der ein vergängliches dem Isatinkalium entsprechendes Salz zu sein scheint. Bei längerer Behandlung mit Alkalien wird nur bromisatinsaures Salz erhalten. Was die Art und Weise der Entstehung der Isatoide betrifft, so wäre die einfachste Annahme, dass Feuchtigkeit eine theilweise Verseifung und dadurch eine Condensation verursachte, indessen müssen darüber noch genauere Versuche angestellt werden. Dasselbe gilt von der Wirkung des Essigsäureanhydrids auf die Aether, welche ohne einen Gehalt des Anhydrides an Essigsäure schwer zu erklären sein dürfte.

§ III. Die Aether des Dibromisatins.

Die Aether des Dibromisatins unterscheiden sich von denen des Isatins und des Monobromisatins wesentlich dadurch, dass ihnen die Fähigkeit abgeht Isatoide zu bilden, indem sie sich weder bei der Aufbewahrung noch bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid verändern.

Darstellung des Dibromisatins.

Hofmann, welcher sich zuletzt mit dem Dibromisatin beschäftigt hat ¹⁾, stellt diesen Körper durch Uebergiessen von Bromisatin mit Brom und längere Digestion im Sonnenlichte dar. Einfacher ist folgendes Verfahren. Man versetzt eine bei Wasserbadtemperatur gesättigte Lösung von Bromisatin in Eisessig mit etwa der doppelten Menge Brom als nöthig ist, um Dibromisatin zu bilden, und erwärmt dann noch etwa 15—20 Stunden. Beim Erkalten scheidet sich das Dibromisatin in orangefarbenen Nadeln ab, die zur Reinigung am besten in das schwerlösliche Kalisalz der Dibromisatinsäure verwandelt werden. Das Dibromisatin aus Alkohol unkrystallisirt schmilzt bei 250°.

Die Analyse ergab:

	Berechnet für $C_8 H_3 Br_2 N O_2$	Gefunden
C	36.0	36.04 pCt.
H	2.1	2.4 »
Br	52.87	52.45 »

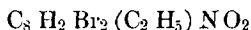
Auffallend ist, dass während die Einführung des ersten Bromatoms in das Isatin den Schmelzpunkt erhöht und die Löslichkeit verringert, die des zweiten den umgekehrten Effect hat, indem das Dibromisatin 5° niedriger schmilzt und sehr viel leichter löslich ist als das Monobromisatin. Offenbar rührt dies von dem Umstande her, dass das erste Brom in die Parastellung bezogen auf den Stickstoff tritt, während das zweite die Orthostellung einnimmt. Die Wirkung des Broms in der Orthostellung äussert sich ferner auch darin, dass die Dibromisatinsäure sehr viel beständiger ist als die Monobromisatinsäure. Das Dibromisatinkalium ist blau violett, in Wasser sehr schwer löslich und sehr beständig. Das dibromisatinsäure Kali krystallisirt in sehr schwer in Wasser löslichen, strohgelben Nadeln. Das Silbersalz des Dibromisatins nach der beschriebenen Methode dargestellt ist ein braunviolettes Pulver.

	Berechnet für $C_8 H_2 Br_2 Ag NO_2$	Gefunden
Ag	26.45	25.9 pCt.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 53. 47.

Aethyldibromisatin.

Die Darstellung dieses Aethers ist wegen seiner vollständigen Beständigkeit viel leichter als die der früher beschriebenen. Man verfährt sonst nach derselben Methode, nur ist es wegen der leichten Löslichkeit in Benzol zweckmässig das Benzolextrakt aus Alkohol umzukrystallisiren. So erhält man den Aether in blutrothen, kugeligen Krystallaggregaten, welche durch Verlust von Krystallalkohol schnell matt werden. Der Körper schmilzt bei 87--89°, also etwa 20 Grade niedriger als der Monobromäther. Ebenso ist seine Löslichkeit in den gewöhnlichen Lösungsmitteln viel grösser. Die Formel



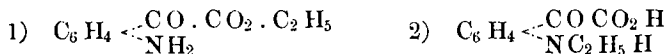
verlangt:

	Berechnet	Gefunden
C	36.0	35.68 pCt.
H	2.1	2.45 »
Br	48.0	47.82 »

Behandelt man den Aether mit 5 procentiger Kalilauge in der Kälte, so verwandelt er sich in ein blauviolettes Pulver, welches aus Dibromisatinkalium besteht, und nach und nach ohne in Lösung zu gehen in die gelben Krystalle des dibromisatinsäuren Kalis übergeht. Säuren scheiden aus demselben Dibromisatinsäure ab, welche sich von selbst in einigen Tagen in das bei 250° schmelzende Dibromisatin verwandelt.

Dibromisatinsäureäthyläther.

Die Aether der Isatinsäure verdienen eine besondere Beachtung bei dem Studium der Isatinäther. Die Isatinsäure kann der Theorie nach 2 verschiedene Aethylderivate geben:



den Aether der Isatinsäure und die Aethylisatinsäure. Der erstere lässt sich sowohl von dem ungebromten als auch von den gebromten Isatinen mit Leichtigkeit darstellen durch Behandlung des isatinsäuren Silbers mit Jodäthyl. Dagegen gelang es bisher nicht nach der Griess'schen Methode die Aethylisatinsäure darzustellen.

Die Aether der Isatinsäure bilden gelbe Krystalle. Der Aethyläther der Dibromisatinsäure krystallisirt aus Benzol in gelben Tafeln, die bei 105° schmelzen, und ist leicht löslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln.

Die Formel $C_8 H_4 Br_2 (C_2 H_5) N O_3$ verlangt:

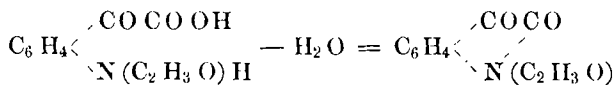
	Berechnet	Gefunden
C	34.18	34.11 pCt.
H	2.56	2.75 »

Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt geht er in Dibromisatin und nicht in den Aether desselben über. Alkalien, sowie Säuren verseifen ihn leicht beim Erwärmen.

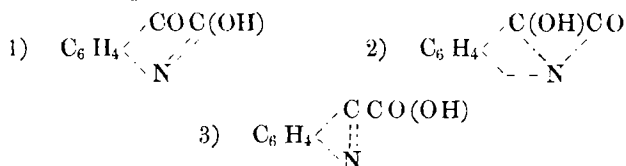
§ IV. Theoretisches.

Acetylisatin wird von Kalilauge unter Bildung von acetylisatinsaurem Kali gelöst. Aethylisatin liefert erst Isatinkalium und dann isatinsaures Kali. Es geht hieraus hervor, dass das Aethyl eine andere Stellung einnehmen muss als das Acetyl, und zwar dass es an ein Sauerstoffatom gebunden sein muss, da das Acetyl am Stickstoff sitzt. Dem Acetyl- und dem Aethylisatin liegen daher zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung $C_8 H_5 N O_2$ zu Grunde, und es fragt sich, welche von den beiden mit dem gewöhnlichen Isatin identisch ist. Die Entscheidung ist sehr leicht zu treffen. Das Aethylisatin giebt nämlich durch eine einfache Verseifung Isatinkalium und besitzt dieselbe Farbe wie das Isatin; das Acetylisatin geht dagegen sofort in acetylisatinsaures Kali über und ist hellgelb gefärbt; also entspricht das Aethylisatin dem freien Isatin.

Ueber die Constitution des Acetylisatins kann kein Zweifel herrschen, da ein Körper, der durch Wasserverlust aus einer Acetamidophenylglyoxyssäure entsteht und keine Säure ist, nur eine Formel haben kann:



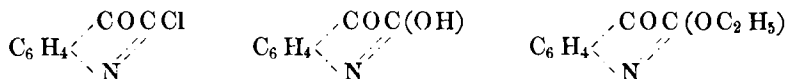
Für das Aethylisatin und somit auch für das Isatin sind indessen drei Formeln möglich:



Formel 3) enthält eine Carboxylgruppe mit einem sauerstofffreien Rest verbunden und trägt daher nicht dem ketonartigen Verhalten des Isatins Rechnung. Formel 2) stimmt nicht mit der Indigobildung aus Isatinchlorid überein, es bleibt daher Formel 1) als Ausdruck der Constitution des Isatins übrig.

Diese Formel lässt das Isatin nicht als ein inneres Amid der Phenylglyoxyssäure erscheinen, sondern als eine Phenylglyoxyssäure, in der das Sauerstoffatom des Carboxyls durch die ihrer Natur nach eher negative als positive Gruppe $\equiv N \text{---} C_6 H_4 \dots$ ersetzt ist, was mit dem Verhalten dieser Substanz völlig übereinstimmt. Ebenso erklärt sich dadurch der früher so schwer verständliche Umstand,

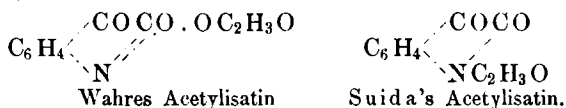
dass das Isatinchlorid roth gefärbt und äusserst reaktionsfähig ist. Vergleicht man dasselbe nämlich mit dem Isatin und dem Aether desselben:



so zeigt sich, dass bei Anwendung der neuen Isatinformel die den eigenthümlichen Charakter des Isatins bedingende Gruppierung in allen 3 Verbindungen die gleiche ist.

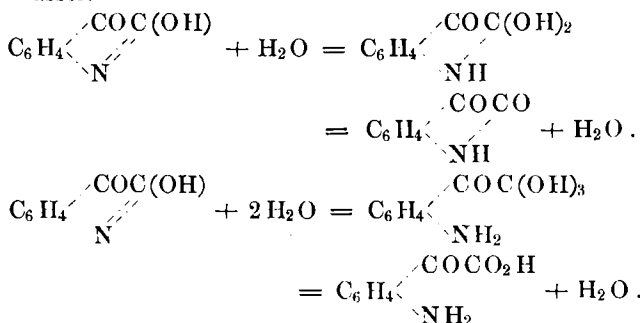
Die nahe Beziehung des Isatinäthers zu dem Isatinchlorid äussert sich ferner in dem Verhalten desselben gegen Reduktionsmittel, da es unter denselben Bedingungen in Indigo übergeführt werden kann. Löst man einen Aether des Isatins oder des ein- oder zweifach gebromten in Alkohol auf, so bildet sich auf Zusatz von etwas alkoholischem Schwefelammon bei Luftzutritt sofort Indigo respektive ein Bromindigo. Da Isatin sich nicht so verhält, so beruht die Indigo-bildung offenbar auf einer Festlegung der Hydroxylgruppe entweder durch Ersatz mittelst Chlor oder durch Aetherificirung. Zum genaueren Verständniss dieser Reaction sind indessen noch weitere Versuche nöthig.

Aus den vorstehenden Betrachtungen ergibt sich, dass die wahre Acetylverbindung des Isatins, welche noch nicht dargestellt ist, für den Fall der Existenzfähigkeit isomer mit dem Acetylisatin Suida's sein würde:

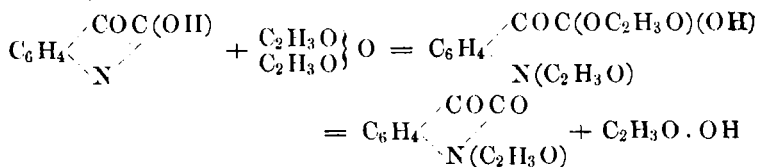


Die Bildung des letzteren aus dem Isatin erklärt sich übrigens in einfachster Weise.

Der Uebergang des Isatins in Isatinsäure kann nämlich in 2 Phasen zerlegt werden, wenn man erst ein und dann zwei Moleküle Wasser sich hinzuaddirt denkt unter gleichzeitiger Abspaltung von einem Molekül Wasser.

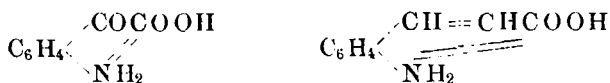


Bei Anwendung von Essigsäureanhydrid addirt sich dasselbe wie Wasser, aber nur mit einem Molekül:



Das Acetylisatin Suida's ist also ein Produkt, welches zwischen Isatin und Isatinsäure in der Mitte liegt, es besitzt nicht mehr die rothe Farbe des Isatins und zeigt auch nicht die grosse Reaktionsfähigkeit desselben, wenn nicht durch Verseifung die Muttersubstanz regenerirt wird. Ob die dem Acetylisatin zu Grunde liegende Substanz, das Isatin Kekulé's, im freien Zustande existenzfähig ist, muss vorläufig dahingestellt bleiben.

Sehr beachtenswerth ist endlich der Umstand, dass die Constitution des Isatins hiernach eine Uebereinstimmung mit der des Carbostyrils zeigt, von dem Hr. Friedländer im Verein mit den Hrn. Ostermaier und Weinberg durch eine mit dieser Arbeit im hiesigen Laboratorium gleichzeitig ausgeführte Untersuchung nachgewiesen hat, dass es nicht ein inneres Amid der Orthoamidozimmtsäure, sondern ein Oxychinolin ist. Beide Substanzen leiten sich daher in gleicher Weise von den betreffenden Amidosäuren her:



Der Unterschied zwischen dieser Art der Wasserabspaltung und der bei der gewöhnlichen Amidbildung stattfindenden macht es wünschenswerth, eine Bezeichnung dafür einzuführen. Wir schlagen vor, das Acetylisatin als ein acetylirtes »Lactam« der Isatinsäure, und das Isatin als ein »Lactim« dieser Säure zu bezeichnen. Es soll damit ausgedrückt werden, dass diese Körper einerseits zur Klasse der lactonartigen Verbindungen gehören, und andererseits, dass die Wasserabspaltung zwischen der Amid- und der Carboxylgruppe bei den Lactamen in dem Sinne der gewöhnlichen Amid-, bei den Lactimen hingegen im Sinne der Inidbildung vor sich geht.

Ob Dioxindol und Oxindol zur Klasse der Lactame oder Lactime gehören, soll durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.