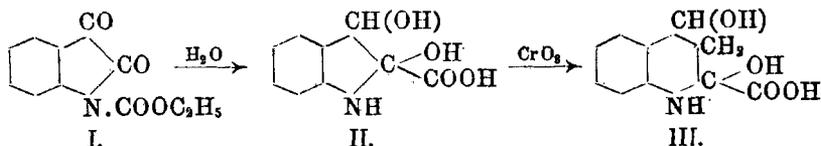


30. A. Hantzsch: Über die angeblichen Synthesen vermittels Isatin-*N*-kohlen säureester.

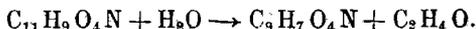
(Eingegangen am 22. November 1923.)

Durch meinen Nachweis der Nichtexistenz sämtlicher von G. Heller angeblich entdeckten zahlreichen neuen Isomeren in der Isatin-Reihe ist auch mein Zweifel an der Richtigkeit einer anderen Arbeit G. Hellers erweckt worden, die derselbe unter dem Titel: »Synthesen in der Isatin-Reihe«¹⁾ publiziert hat, zumal da dieselbe verschiedene Widersprüche an sich, aber auch mit allbekannten Tatsachen enthält. Diese Zweifel haben sich durchweg als berechtigt erwiesen; es handelt sich hierbei nicht um Synthesen, sondern um Aufspaltung und Abbau des im Isatin enthaltenen Fünfringes.

Nach G. Heller soll Isatin-*N*-kohlen säureester (I) beim Verseifen und auch beim Erhitzen mit absol. Alkohol 4 H-Atome aufnehmen und in α, β -Dioxy-dihydroindol- α -carbonsäure (II) bzw. deren Ester übergehen, indem sich aus dem abgespaltenen Alkohol gleichzeitig Aldehyd bildet. Diese Säure soll alsdann durch Chromsäure-Gemisch in eine α, γ -Dioxy-tetrahydrochinolin- α -carbonsäure (III) übergeführt werden. Zunächst vermag G. Heller bei der Bildung der Säure (II) die Herkunft der



4 H-Atome nicht zu erklären; denn diese entsteht bei der Verseifung in rein wäßriger Lösung nahezu quantitativ. Da hierbei aber aus 1 Mol. des Isatin-*N*-kohlen säureesters nur 1 Mol. Alkohol frei wird, so müßte der durch Verseifung abgespaltenen Alkohol, wenn er 4 H-Atome liefern soll, in Essigsäure übergehen, oder die neue Säure dürfte nur in einer Ausbeute bis zu 50% entstehen. Beides ist nicht der Fall. Tatsächlich werden nur 2 H-Atome aufgenommen, und die Reaktion verläuft im Sinne der Gleichung:

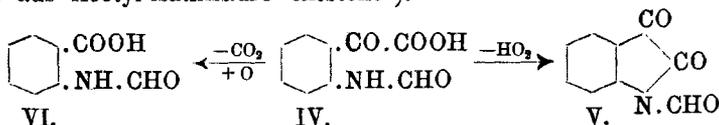


Auffällig ist ferner, daß die so entstandene Säure beim Erhitzen ein »lacton-artiges« Anhydrid bilden und sich aus diesem unter Wasseraufnahme regenerieren soll. Das Merkwürdigste ist aber, daß in das angebliche Dihydro-indol-Derivat (II) durch die Einwirkung von saurer Bichromat-Lösung in der Hitze, eine CH_2 -Gruppe in den Ring eintreten und so eine Carbonsäure des Tetrahydrochinolins von der Formel III entstehen soll, die durch Abspaltung von 2 Mol. Wasser angeblich in Chinaldinsäure übergeführt worden ist. Daß in dem oxydierend wirkenden Chromsäure-Gemisch eine solche Synthese stattfinden könne, wird allgemein für kaum möglich gehalten werden. Danach war es gerechtfertigt, alle diese Angaben G. Hellers auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Hierbei ist es gelungen, diese und noch andere Widersprüche der Arbeit G. Hellers zu beseitigen und ihrer Absonderlichkeiten zu entkleiden. Alle diese Stoffe besitzen ganz andere, viel einfachere Konstitution; sie enthalten weder einen reduzierten Indol-

¹⁾ Heller, B. 51, 425 [1918].

Ring, noch einen synthetisierten Chinolin-Ring, sie sind überhaupt nicht durch Ringsynthesen aus Isatin-*N*-kohlen säureester, sondern durch Aufspaltung bzw. Oxydation des Isatin-Ringes gebildet und auch nicht komplizierter zusammengesetzt, sondern einfache Derivate der Isatinsäure bzw. Anthranilsäure.

Die sog. α, β -Dioxy-dihydroindol- α -carbonsäure (II) ist nichts anderes als Formyl-isatinsäure (IV), und das durch Erhitzen daraus entstehende »lacton-artige« Anhydrid nichts anderes als das bisher noch unbekannte *N*-Formyl-isatin (V). Und endlich ist die durch Erhitzen mit Chromsäure-Gemisch nach G. Heller unter der rätselhaften Einführung einer (garnicht vorhandenen) CH_2 -Gruppe entstehende hydroxylierte Hydrochinolin-carbonsäure (III) von der empirischen Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ nichts anderes als die bisher auch noch unbekannte Formyl-anthranilsäure (VI) von der empirischen Formel $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$, die sich ganz normal durch Oxydation der Formyl-isatinsäure bildet, analog wie Acetyl-anthranilsäure aus Acetyl-isatinsäure entsteht²⁾.



Damit fällt der einzige »Nachweis«, den G. Heller für die merkwürdige Synthese seines angeblichen Chinolin-Derivates angeführt hat, daß es durch Wasser-Abspaltung mittels Jodwasserstoff und Phosphor in Chinaldinsäure übergehen soll, ohne weiteres, auch ohne der Natur des angeblich mit Chinaldinsäure identifizierten Stoffes weiter nachzugehen, als gleichfalls unrichtig dahin. Die eigentümliche Bildung der Formyl-isatinsäure (IV) aus Isatin-*N*-kohlen säureester (I) unter Aufnahme von Wasser und Abspaltung von Acetaldehyd dürfte wohl am besten unter Berücksichtigung der Beobachtung von Kalb³⁾ zu erklären sein, daß Indoxanthinsäure-ester sich leicht umwandelt in Dioxindol-carbonsäure-ester, unter Wanderung der Carboxylgruppe an das β -Kohlenstoffatom. Analog wird auch die COOC_2H_5 -Gruppe des Isatin-*N*-kohlen säureesters vom Stickstoff an das β -Kohlenstoffatom wandern, gleichzeitig aber der Isatin-Ring zwischen den beiden Carboxylen aufgespalten werden und hierdurch primär ein dem Ausgangsester isomeres instabiles Isocyan säure-Derivat $\text{CO}:\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ bilden, das spontan, vielleicht im Momente der Wanderung und nach Verseifung der Carboxygruppe, den Alkohol nach Wieland zu Aldehyd dehydriert, um durch Aufnahme von 2 H-Atomen in Formyl-isatinsäure überzugehen. Diese auffallende Eigenschaft der Isocyangruppe, sogar in wäßriger Lösung reduzierend zu wirken, dürfte davon herrühren, daß diese Reaktion als eine intramolekulare, wegen der größeren Nähe des Alkylrestes, vor der extramolekularen Anlagerung des Wassers bevorzugt wird.

Die wahre Konstitution der oben angeführten Stoffe ergibt sich aus Folgendem: Die Verbindung $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}$ (nach G. Heller angeblich $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$) ist als Formyl-isatinsäure erwiesen worden, weil sie sich in alkalischer Lösung in ameisensaures und isatinsaures Salz spaltet und zwar glatt, während Acetyl-isatin bekanntlich beim Erhitzen in alkalischer Lösung

²⁾ E. v. Meyer und Bellmann, J. pr. [2] 33, 31 [1886].

³⁾ Kalb, B. 44, 1459 [1911].

nur zum Teil in isatinsaures Salz übergeht, aber überwiegend mit Hilfe der Acetylgruppe unter Wasseraustritt und Ringschluß in α -Oxy-chinolin- γ -carbonsäure⁴⁾ übergeht.

Das von G. Heller dargestellte und analysierte Phenyl-hydrazid seiner angeblichen Säure (II) ist kein Hydrazid, sondern ein Hydrazon. Hellers Beobachtung, daß es beim Erhitzen mit konz. Salzsäure selbst im Bombenrohr auf 120—130° nicht gespalten wird, stimmt auch besser überein mit der Auffassung der Verbindung als Hydrazon.

Daß das beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter Wasseraustritt gebildete »lacton-artige« Anhydrid Formyl-isatin ($C_9H_5O_3N$, V) ist, konnte allerdings nicht durch seine vergeblich versuchte Synthese aus Isatin und Ameisensäure, wohl aber durch seine außerordentliche optische Ähnlichkeit mit Acetyl-isatin bestätigt werden.

Aus der Konstitution dieser zwei Verbindungen erklärt sich auch die mit G. Hellers Formeln nicht zu vereinbarende Erfolglosigkeit seiner Versuche, das angebliche Dioxy-dihydroindol-Derivat (II) zu acetylieren oder zu benzoylieren, weil es eben gar keine alkoholischen Hydroxyle enthält.

Daß G. Hellers Oxydationsprodukt von II nicht Dioxy-tetrahydrochinolin- α -carbonsäure ($C_{10}H_{11}O_4N$, III) ist, sondern das Oxydationsprodukt der Formyl-isatinsäure, die bisher auch noch unbekanntes Formyl-anthranilsäure (VI) ist, ergibt sich zwar auch hier nicht durch die bisher nicht gelungene Synthese aus Ameisensäure und Anthranilsäure, wobei nach E. v. Meyer und Bellmann⁵⁾ ein dimolekulares Kondensationsprodukt entsteht, folgt aber aus G. Hellers eigenen Versuchen, wenn sie nur richtig interpretiert werden. Denn danach entsteht aus der angeblichen Verbindung III durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat eine nach G. Heller um 1 Mol. Wasser ärmere Verbindung vom Schmp. 184°. Nach G. Heller soll sie eine Oxy-dihydrochinaldinsäure sein, deren Konstitution er nicht aufzuklären versucht hat; tatsächlich ist sie identisch mit Acetyl-anthranilsäure, die durch Oxydation aus Acetyl-isatin⁶⁾ erhalten worden ist. Sie entsteht hier aus Formyl-anthranilsäure unter Verdrängen des Formyls durch Acetyl im Sinne der Gleichung:



Im Anschluß an seine Auffassung über die Bildung eines Chinolin-Ringes aus dem garnicht vorhandenen Indol-Ring glaubt G. Heller in einer längeren theoretischen Entwicklung der Carbäthoxygruppe seines sogen. Dihydroindol-Derivates eine ähnliche Wirkung zuschreiben zu sollen, wie sie den Enzymen zukommt und nennt deshalb die Bildung seines angeblichen Chinolin-Derivates eine »definierte enzymatische Synthese«. Diese gewagten Schlußfolgerungen fallen nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, wie zu erwarten, gleichfalls dahin.

Die in einer neueren Arbeit G. Hellers (B. 54, 1107 [1921]) beschriebenen Umwandlungsprodukte des Chlor- und Brom-isatin-carbonsäureesters, angeblich Halogenderivate seiner Verbindung (II), sind natürlich Halogenderivate der Formyl-isatinsäure (IV).

⁴⁾ Camps, Ar. 237, 688.

⁵⁾ E. v. Meyer und Bellmann, J. pr. [2] 33, 23 [1886].

⁶⁾ E. v. Meyer und Bellmann, J. pr. [2] 33, 31 [1886].

Beschreibung der Versuche.

Formyl-isatinsäure (IV)

wurde genau nach G. Hellers Vorschrift aus Isatin-*N*-kohlen säure-äthyl-ester durch Erwärmen mit Wasser oder durch Einwirkung von 50-proz. Schwefelsäure in der Kälte erhalten und kann durch Lösen in verd. Ammoniak und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt werden. Die Säure schmilzt nicht ganz scharf gegen 144°. Daß bei der Bildung von Formyl-isatinsäure aus Isatin-*N*-kohlen säure-ester tatsächlich Acetaldehyd entsteht, wurde bestätigt, indem nach G. Heller das Filtrat von der Schwefelsäure-Einwirkung destilliert und im Destillat Acetaldehyd nach Hantzsch⁷⁾ als weiße Trimercuriverbindung gefällt wurde. Als Formyl-isatinsäure wurde diese Verbindung durch ihre Spaltungsprodukte erwiesen. Kocht man sie nämlich einige Minuten in alkalischer Lösung und säuert dann mit Phosphorsäure an, so ist im Wasserdampf-Destillat reichlich Ameisensäure durch die Silber-Reaktion nachweisbar, während aus der zurückbleibenden roten Lösung nach dem Eindampfen Isatin auskrystallisiert.

Formyl-isatinsäure-äthylester entsteht glatt beim Erhitzen von Isatin-kohlen säure-ester mit absol. Alkohol und schmilzt bei 67°, wie Heller für seine entsprechende Verbindung angibt. Da er viel leichter rein zu erhalten ist als die zugehörige Säure, wurde er analysiert.

0.2465 g Sbst.: 0.5358 g CO₂, 0.1145 g H₂O. — 0.1460 g Sbst.: 0.3181 g CO₂, 0.0675 g H₂O. — 0.4653 g Sbst.: 24.4 ccm N (13.5°, 757 mm).

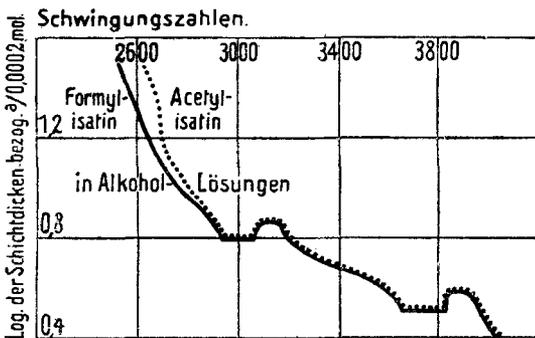
C₁₁H₁₁O₄N. Ber. C 59.71, H 5.03, N 6.33. Gef. C 59.3, 59.4, H 5.19, 5.18, N 6.22.

G. Heller hatte bei der Analyse des betreffenden Esters und der Säure Werte gefunden, die auf seine um 2 At. H reicheren Formeln stimmten. Die daselbst angegebenen Werte für Wasserstoff sind sogar oft noch höher als die hiernach berechneten.

Formyl-isatin (V)

entsteht beim Erhitzen von Formyl-isatinsäure im Ölbad auf 190° und zeigt nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin den von G. Heller für sein »lacton-artiges« Anhydrid angegebenen Schmp. 108°.

Die Versuche, das Formyl-isatin aus Isatin und Ameisensäure direkt mit Hilfe von wasserentziehenden Mitteln herzustellen, waren erfolglos; dafür zeigt die folgende Tafel, daß es mit Acetyl-isatin optisch nahezu identisch ist und auch danach in Übereinstimmung mit seiner Spaltung nur das analoge Formylderivat sein kann.



Formyl-anthranylsäure, G. Hellers angebliches Chinolin-Derivat der Formel III, wurde aus Formyl-isatinsäure in derselben Weise erhalten, wie Meyer und Bellmann⁸⁾ Acetyl-anthranilsäure aus Acetyl-isatinsäure erhielten, durch Oxydation mit K-Bichromat in saurer Lösung bei 60°. Sie scheidet sich nach dem Erkalten sofort ab, wurde 2-mal

⁷⁾ Hantzsch und Auld, B. 38, 2684 [1905].

⁸⁾ l. c.

aus Wasser und dann aus Ligroin umkrystallisiert und schmilzt bei 127°. Dieser Stoff ist also nicht, wie G. Heller annimmt, ein Aufbau-, sondern ein Abbauprodukt.

Acetyl-anthranilsäure,

Aus seiner »Dioxy-tetrahydrochinolin- α -carbonsäure« erhielt G. Heller durch Erhitzen mit 1 Tl. Natriumacetat und 10 Tln. Essigsäure-anhydrid über das Natriumsalz angeblich eine Säure, die 1 Mol. Wasser weniger enthält als die Ausgangssäure. Daß diese angebliche Oxy-dihydrochinaldinsäure vom Schmp. 184° nach der in dieser Arbeit erfolgten Richtigstellung von G. Hellers Formeln nichts anderes als Acetyl-anthranilsäure ist, die nach Verdrängen des Formyls durch Acetyl entsteht, ergab sich bei der Nacharbeit dieser Versuche; denn dieses Oxydationsprodukt vom Schmp. 184° gab mit Acetyl-anthranilsäure, die nach E. v. Meyer und Bellmann aus Acetyl-isatinsäure durch Oxydation mit Kaliumbichromat in saurer Lösung erhalten worden war, aber nach dem Umkrystallisieren nicht nach deren Angaben schon bei 180°, sondern nach Döbner und Miller⁹⁾ gleichfalls bei 184—185° schmolz, keine Schmelzpunktsdepression.

Formyl-anthranilsäure, $C_8H_7O_3N$, und Acetyl-anthranilsäure, $C_9H_9O_3N$, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer empirischen Formeln und ihrer procentualen Zusammensetzung erheblich von G. Hellers entsprechenden Verbindungen, der sogenannten α, γ -Dioxy-tetrahydrochinolin- α -carbonsäure, $C_{10}H_{11}O_4N$, und der Oxy-dihydrochinaldinsäure, $C_{10}H_9O_3N$. Bei der erstgenannten Verbindung und der entsprechenden G. Hellers ist namentlich der Stickstoff-Gehalt erheblich verschieden. Da aber in G. Hellers zugehörigen Analysen gerade der Wert für Stickstoff sehr gut auf seine Formel stimmt, wurde die Bestimmung wiederholt. Sie ergab fast genau den für Formyl-anthranilsäure, $C_8H_7O_3N$, stimmenden Prozentgehalt.

$C_8H_7O_3N$. Ber. N 8.49. Gef. N 8.53.

0.0890 g Subst.: 6.4 ccm N (13.8°, 758 mm).

$C_{10}H_{11}O_4N$. Ber. N 6.70.

Hellers drei Analysen, die nur 6.37, 6.75, 6.69% N ergeben und ihn zu der letzteren Formel geführt hatten, sind also unrichtig gewesen.

Die von G. Heller beobachtete, aber nicht erklärte, auffällige Erscheinung, daß sich die farblosen Krystalle seiner Verbindung II in Wasser und auch in wasserfreien Lösungsmitteln mit gelber Farbe auflösen, beruht darauf, daß sich die Formyl-isatinsäure leicht zu gelbem Formylisatin anhydriert, welches sich dann weiterhin bei Anwesenheit von Wasser z. T. in Isatin und Ameisensäure spaltet.

Nach langsamem Eindunsten einer Lösung von Formylisatinsäure in Chloroform konnten, außer den farblosen Krystallblättern der unveränderten Säure, auch gelbe Nadeln beobachtet werden, die sich, wie Formylisatin, sehr viel leichter in Äther oder Aceton lösen als Säure. Die Lösungen von Formylisatinsäure in Wasser oder wasserhaltigem Alkohol sind tiefer gelb als die in wasserfreien Lösungsmitteln, werden beim Stehen allmählich erst orange, dann rot und scheiden schließlich Isatin aus. Auch der unscharfe Schmelzpunkt der Formylisatinsäure ist dadurch zu erklären, daß beim Erhitzen unter Wasseraustritt etwas Formylisatin gebildet wird.

Hrn. Willy Schmidt spreche ich für seine umsichtige Mitwirkung bei dieser Arbeit meinen besten Dank aus.

⁹⁾ Döbner und Miller, B. 15, 3078 [1882].