

269. Fritz Mayer und Rudolf Schulze: Über das 4- und 6-Methyl-isatin.

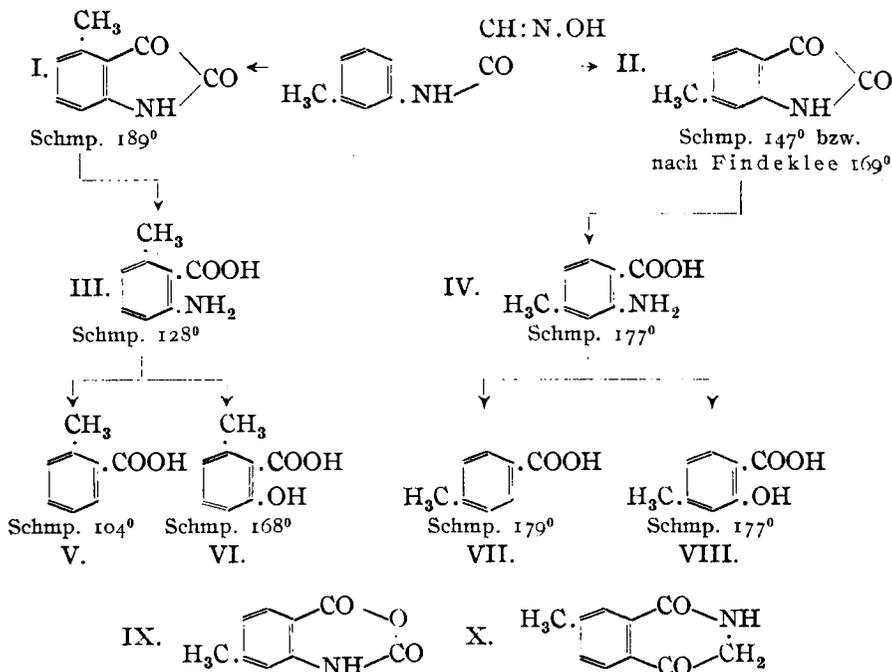
(Eingegangen am 20. Mai 1925.)

T. Sandmeyer gibt in seiner Untersuchung über die Darstellung von Isatinen¹⁾ aus Nitroso-acetaniliden an, daß sich bei der Verwendung von *m*-substituierten Benzol-Abkömmlingen Gemische der beiden möglichen stellungsisomeren Verbindungen bilden, deren Trennung er nicht versuchte. Da uns eine solche Aufgabe aus hier nicht näher zu erörternden Gründen interessierte, haben wir sie an dem einfachsten Beispiel des *m*-Toluidins zu lösen versucht. Von den beiden in Frage kommenden Methyl-isatinen hat W. Findeklee²⁾ das 6-Methyl-isatin über das 7-Methyl-4-oxyisocarbostryl (X) durch einen ringverengernden Vorgang erhalten, den Schmelzpunkt zu 169° bestimmt und die Konstitution auf einwandfreie Weise sichergestellt. R. Bauer³⁾ will die gleiche Verbindung aus Oxal-*m*-toluidid über das Imidchlorid erhalten haben, er gibt in der ersten Arbeit den Schmelzpunkt zu 165° und in der zweiten zu 182° an. Einen Identitätsbeweis mit der Findekleeschen Verbindung hat er nicht ausgeführt, dagegen die Oxydation seines Methyl-isatins zur *m*-Homo-isatosäure (Anhydrid der 1-Methyl-benzol-3-amino-ameisensäure-4-carbonsäure) (IX) beschrieben, die er andererseits nach der Vorschrift von Niementowski und Rozanski⁴⁾ durch Einwirkung von Chlor-ameisensäure-äthylester auf *m*-Homo-anthranilsäure erhalten hat. Er nimmt daher an, daß sein Methyl-isatin vom Schmp. 182° das 6-Methyl-isatin und die Angabe von Findeklee über den Schmelzpunkt entsprechend zu berichtigen sei.

Stellt man nun das Isatin-Gemisch aus der Isonitrosoacet-Verbindung des *m*-Toluidins mittels konz. Schwefelsäure dar, so ist der Schmelzpunkt des Gemisches, wie schon Sandmeyer a. a. O. angibt, etwa 143°. Es zeigt sich aber, daß man dieses Gemisch trennen kann, weil beim Eingießen des Reaktionsgemisches aus der Isonitrosoverbindung und Schwefelsäure in Wasser, wenn Kühlung vermieden wird, zuerst das 4-Methyl-isatin (I) ausfällt, welches abfiltriert werden kann. Aus dem Filtrat fällt dann nach einiger Zeit das 6-Methyl-isatin (II) aus. Beide Isomeren sind noch nicht rein. Ihr Reinheitsgrad wie ihre Konstitution läßt sich durch Abbau zu den entsprechenden, bereits bekannten Amino-carbonsäuren ermitteln, deren Konstitution durch Entaminierung und dadurch bewirkte Überführung in die Toluylsäuren wie auch durch Überführung in die Oxysäuren nochmals sichergestellt wurde. Danach ergibt sich das auf S. 1466 stehende Bild.

Die Aminosäuren verhalten sich ihrer Konstitution getreu bei der Veresterung verschieden, indem die aus dem 4-Methyl-isatin erhaltene 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure (III) sich mit Salzsäure und Äthylalkohol nicht verestern läßt, während die aus dem 6-Methyl-isatin erhaltene 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure (IV) sich verestert. Endlich zeigen die beiden Aminosäuren bei ihrer Gewinnung aus den Isatinen mittels Wasserstoffsuperoxyds in alkalischer Lösung ein ganz verschiedenes Verhalten. Die 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure (IV) fällt beim Ansäuern der Lösung aus und wird durch weiteren Zusatz von Natrium-

¹⁾ Helv. 2, 234 [1919].²⁾ B. 38, 3551 [1905].³⁾ B. 40, 2662 [1907], 42, 2116 [1909].⁴⁾ B. 22, 1675 [1889].



acetat völlig abgeschieden, dagegen ist die 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure (III) nur durch Fällung mit Kupferacetat in Form ihres Kupfersalzes abzuscheiden, aus dem sie leicht durch Zerlegung erhalten werden kann.

Durch diese Trennungsmethode ist es möglich, die Isatine bei der Aufarbeitung auf ihre Reinheit zu prüfen. Den höchsten Schmelzpunkt, welchen wir bei der Aufarbeitung des 4-Methyl-isatins erhielten, können wir zu 189° angeben. Ein solches Produkt gab bei der Oxydation nur reine 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure (III).

Bei dem 6-Methyl-isatin ist der Schmelzpunkt nicht höher als 147° (weich bei 140°) erhalten worden. Die Aufspaltung des Produktes ergab 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure neben etwas der isomeren Aminosäure. Bei vorsichtiger Schätzung enthält das Isatin noch etwa höchstens 10% des Isomeren.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, so scheint kein Zweifel, daß Findekleee das reine 6-Methyl-isatin in Händen hatte, und daß sein Schmelzpunkt von 169° der richtige ist (falls kein Schreibfehler vorliegt). Der von uns gefundene mit 147° erklärt sich aus der bisher nicht abtrennbaren Beimengung von 4-Methyl-isatin, die ihn empfindlich drückt.

R. Bauer will dagegen aus seinem Präparat vom Schmp. 182° die *m*-Homo-isatosäure (IX) erhalten haben und erteilt auf Grund dieses Befundes seinem Isatin die Konstitution des 6-Methyl-isatins, was mit der Findekleeeschen Angabe und unserer Untersuchung nicht zu vereinbaren ist. Die Nacharbeitung der Bauerschen Vorschrift hat ergeben, daß, wie nicht anders zu erwarten, beim Ringschluß 4- und 6-Methyl-isatin ebenfalls nebeneinander entstehen. Denn die Anwendung unserer Trennungsvorschrift auf sein Reaktionsprodukt ließ das Vorhandensein der beiden Aminosäuren

erkennen. Danach ist das Bauersche Isatin vom Schmp. 182° noch nicht ganz reines 4-Methyl-isatin und kein 6-Methyl-isatin. Aus seiner Arbeit ist nicht bestimmt ersichtlich, ob er überhaupt mit dem Präparat vom Schmp. 182° den Abbau zur Homo-isatosäure vorgenommen hat, oder wie wir fast glauben möchten, mit einem Rohprodukt. Offenbar ist ihm die Bildung der zweiten Homo-isatosäure, welche noch unbekannt ist, entgangen.

Durch unsere Untersuchung ist aber auch ein Weg gezeigt, wie man die beiden mehrfach genannten Aminosäuren aus *m*-Toluidin über die zum Isatin führende Reaktion gewinnen kann.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung und Trennung des 4- und 6-Methyl-isatins.

Von dem nach der Vorschrift von Sandmeyer dargestellten Isonitrosoacet-*m*-toluidid (durchschnittliche Ausbeute 53%) wurden je 13 g in konz. Schwefelsäure von 65° eingetragen, wobei die Temperatur nicht über 80° steigen darf (die Verarbeitung größerer Mengen beeinträchtigt die Ausbeute). Nach dem Erkalten wurde die Lösung in Wasser (120 ccm) gegossen. Nach 1½–3 Stdn. wurde filtriert (A). Das Filtrat wurde über Nacht stehengelassen und dann das weiter ausgefallene Isatin abfiltriert (B). A zeigte nach dem Trocknen auf dem Wasserbade den Schmp. 160–170° und ist von brauner Farbe. B besteht aus kleinen orangefarbigem Krystallblättchen und schmilzt bei 140–141°. Ausbeute an A 1 g, an B 3 g.

Durch mehrfaches Umkrystallisieren von A mittels Alkohols erhält man das 4-Methyl-isatin (I) in Form orangeroter Blättchen vom Schmp. 189° (Sintern ab etwa 175°). Die Aufspaltung mit Wasserstoffsperoxyd (siehe später) ergibt, daß das Präparat frei von der isomeren Verbindung ist.

0.1626 g Sbst.: 0.3988 g CO₂, 0.0622 g H₂O. — 0.1112 g Sbst.: 8.55 ccm N (21°, 755 mm).

C₉H₇O₂N (161.11). Ber. C 67.06, H 4.38, N 8.70. Gef. C 66.91, H 4.28, N 8.86.

Durch vielfaches Umkrystallisieren des Isatins B aus Äthylalkohol oder Essigester wurde ein Präparat vom Schmp. 147° erhalten, das ab 140° sintert (orangerote Blättchen). Das Isatin stellt jedoch noch nicht völlig reines 6-Methyl-isatin dar, wie die Aufspaltung mit Wasserstoffsperoxyd ergibt (siehe später).

0.1504 g Sbst.: 0.3686 g CO₂, 0.0601 g H₂O. — 0.1608 g Sbst.: 12.4 ccm N (20°, 755 mm).

C₉H₇O₂N (161.11). Ber. C 67.06, H 4.38, N 8.70. Gef. C 66.86, H 4.47, N 8.91.

Der Zeitpunkt der Trennung läßt sich erst nach einiger Übung richtig einhalten. Es fällt also zuerst ein vom Isomeren freies 4-Methyl-isatin und dann ein durch dieses noch verunreinigtes 6-Methyl-isatin aus. Der richtige Augenblick der Trennung ist gewöhnlich erkennbar an der Bildung orangefarbener Blättchen in der Reaktionsflüssigkeit. Ist der Zeitpunkt verpaßt, so ist in dem Rohprodukt von dem hochschmelzenden Isatin (A) zuviel enthalten, und man isoliert beim Umkrystallisieren statt des Isatins vom Schmp. 147° das vom Schmp. 189°.

Aufspaltung des 4-Methyl-isatins (A) zur 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure (III).

10 Teile des Isatins A vom Schmp. 189° wurden mit 90 Teilen Wasser und 30 Teilen Natronlauge (40° Bé.) kochend gelöst und 46 ccm 10-proz.

Wasserstoffsperoxyd-Lösung zutropfen lassen. Eine herausgenommene Probe gibt dann mit Salzsäure keine Fällung mehr. (Farbumschlag der Lösung von Violettbraun nach Gelbrot.) Nach dem Filtrieren der heißen Lösung wurde abgekühlt und mit Salzsäure kongosauer gestellt. Eine Fällung tritt nicht ein. Man erwärmt auf 70–80° und gibt eine heiße Lösung von 10 g Kupferacetat in Wasser zu. Der ausfallende hellgrüne Niederschlag wurde heiß abgesaugt, in kochendem Wasser aufgeschlämmt und sodann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Kupfersulfid abfiltrierte Lösung wurde auf dem Wasserbade eingedampft bis zur Ausscheidung brauner Öltröpfchen. Beim Erkalten krystallisierte die Aminosäure aus (Ausbeute 5 g). Farblose Nadeln (aus Methylalkohol) vom Schmp. 128°. (Literatur⁵): 125 bis 126°.)

0.1418 g Subst.: 0.3298 g CO₂, 0.0785 g H₂O.

C₈H₉O₂N (151.12). Ber. C 63.55, H 6.00. Gef. C 63.45, H 6.20.

Aus reiner Säure dargestelltes Kupfersalz gibt richtige Analysenzahlen für Kupfer.

Aufspaltung des 6-Methyl-isatins (B) zur 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure (IV).

5 g Isatin vom Schmp. 146° wurden mit 45 Teilen Wasser und 15 Teilen Natronlauge (40° Bé.) kochend gelöst und mit 23 ccm 10-proz. Wasserstoffsperoxyd-Lösung aufgespalten. Eine Probe gibt dann mit Salzsäure eine fast farblose Fällung. Nach dem Filtrieren wurde kalt kongosauer gestellt, wobei die Aminosäure ausfällt, deren Menge durch Zugabe von Natriumacetat vermehrt wird. Ausbeute 3 g vom Schmp. 170°. Aus dem Filtrat fällt Kupferacetat-Lösung eine geringe Menge des Kupfersalzes der anderen Aminosäure (etwa 0.2 g vom Roh-Schmp. 110°, der durch Umkrystallisieren auf 128° gebracht werden kann). Daraus geht hervor, daß noch etwa höchstens 10% 4-Methyl-isatin vorhanden waren. Die Säure vom Schmp. 170° wird durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt, Schmp. 177° (Literatur⁶): 177°).

0.1541 g Subst.: 0.3588 g CO₂, 0.0853 g H₂O. — 0.1568 g Subst.: 12.6 ccm N (17°, 766 mm).

C₉H₉O₂N (151.12). Ber. C 63.55, H 6.00, N 9.27. Gef. C 63.52, H 6.19, N 9.53.

Auch diese Säure gibt ein Kupfersalz, für das richtige Zahlen in der Kupferanalyse erhalten wurden.

Zu einer weiteren Aufspaltung wurden 30 g eines Roh-Isatins B vom Schmp. 140° verwandt (270 Teile Wasser, 90 Teile Natronlauge [40° Bé.], 140 ccm Wasserstoffsperoxyd-Lösung [10-proz.]). Mit Hilfe von Salzsäure und Natriumacetat (wie oben) wurden 11 g 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure abgetrennt, durch Fällen des Filtrats mit Kupferacetat 9 g 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure gewonnen. Stört man die beim Eingießen der schwefelsauren Reaktionslösungen in Wasser ausfallenden Krystallisationen nicht durch Trennung, sondern läßt beide Isatine durch Stehenlassen zusammen ausfallen, so kann man ebenfalls nach der Aufspaltung die Säuren auf die beschriebene Weise trennen, es leidet jedoch der Reinheitsgrad und die Ausbeute etwas.

Darstellung der beiden Methyl-isatine nach R. Bauer⁷).

Oxal-*m*-toluidid wurde durch Chlorierung in das Di-*m*-tolyl-oxalimidchlorid übergeführt und dieses durch Eintragen in warme konz. Schwefelsäure zum Isatin kondensiert. Durch Ausziehen der verdünnten schwefelsauren Lösung mit Essigester erhielt man 0.5 g Isatin, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei

⁵) C. 1919, III 163. ⁶) J. pr. [2] 40, 15 [1889].

⁷) B. 40, 2662 [1907], 42, 2116 [1909].

140—170° schmolz. Die Aufspaltung ergab eine kleine Menge Säure vom Schmp. 165—170°, die mit der 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure identisch ist. Die Fällung des Filtrats mit Kupferacetat gab etwas einer Säure vom Schmp. 110°, die mit der 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure identisch war. Damit dürfte nachgewiesen sein, daß auch nach R. Bauer ein Gemisch der Isatine entsteht.

Veresterung der beiden Aminosäuren.

1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure läßt sich durch Einleiten von Salzsäure in die siedende alkohol. Lösung verestern. Der Ester zeigt den Schmp. 44° und ergab, aus Alkohol umkrystallisiert, richtige Analysenzahlen. Die Veresterung der 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure auf diese Weise gelang nicht.

Wird der Ester der 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure diazotiert (4.5 g Ester, 30 ccm Wasser, 3.9 g konz. Schwefelsäure, 2 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser) und die so erhaltene Lösung in 250 ccm siedenden Alkohol bei Gegenwart von 5 g Kupferpulver einlaufen lassen, so erhält man nach der Aufarbeitung (Filtration, Abdestillieren des Alkohols, Ausäthern der rückständigen Lösung, Ausschütteln des Äther-Auszuges mit Natronlauge, Destillation des Äther-Rückstandes) den Ester der *p*-Toluylsäure vom Sdp. 231—232° (Literatur: 228° bzw. 235°), dessen Verseifung reine, bei 179° schmelzende *p*-Toluylsäure (VII) ergibt, deren richtige Zusammensetzung durch eine Analyse kontrolliert wurde, und die mit einem reinen Präparat von *p*-Toluylsäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gibt.

Diazotiert man die 1-Methyl-3-amino-benzol-4-carbonsäure unmittelbar (7.5 g Säure, 30 ccm Wasser, 7.7 g konz. Schwefelsäure, 3.5 g Natriumnitrit in 8 ccm Wasser), so kann man durch Verkochen der Diazolösung die 1-Methyl-3-oxy-benzol-4-carbonsäure (VIII) erhalten, welche nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol den mit der Literatur übereinstimmenden Schmp. 177° zeigt. Läßt man die Diazolösung der freien Säure in mit Kupferpulver versetzten siedenden Alkohol mit der Vorsicht eintropfen, daß der Diazolösung vor der Berührung mit dem Alkohol keine Gelegenheit zur Zersetzung durch vorzeitige Erwärmung gegeben ist, so erhält man ebenfalls wie oben *p*-Toluylsäure, die nach dem Umkrystallisieren den Schmp. 179° zeigt.

Wird die 1-Methyl-3-amino-benzol-2-carbonsäure diazotiert (7.5 g Säure, 30 ccm Wasser, 7.7 g konz. Schwefelsäure, 3.5 g Natriumnitrit in 8 ccm Wasser), so kann man durch Verkochen der Diazolösung die 1-Methyl-3-oxy-benzol-2-carbonsäure (VI) erhalten, welche den mit der Literatur⁸⁾ übereinstimmenden Schmp. 168° nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol zeigt. Läßt man die Diazolösung unter der oben angeführten Vorsichtsmaßregel gegen vorzeitige Zersetzung in mit Kupferpulver versetzten siedenden Alkohol tropfen, so krystallisiert aus der Lösung nach dem Abdestillieren des Alkohols *o*-Toluylsäure (V) aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den richtigen Schmelzpunkt 104° zeigt, deren Zusammensetzung durch eine Analyse kontrolliert wurde, und welche mit einem reinem Präparat von *o*-Toluylsäure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gibt.

Frankfurt a. M., im April 1925.

⁸⁾ C. 1915, II 1072.