

200 ccm Wasser, allmählich versetzt und dann mit Wasserdampf destilliert wurde, bis das Destillat klar übergang. Der Inhalt der Vorlage, der zahlreiche Öltröpfchen enthielt, wurde ausgeäthert, der Auszug mit Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand aus einem kleinen Kölbchen destilliert. Das übergegangene Öl erstarrte sofort beim Impfen mit etwas Benzophenon. Die Krystalle schmolzen bei 48° und gaben mit Benzophenon keine Depression. Ausbeute 0.1 g.

Die Mischung, die bei der Wasserdampf-Destillation im Kolben geblieben war, wurde mit etwas Bisulfit entfärbt, abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und 3-mal mit viel Äther extrahiert. Der Extrakt hinterließ nach dem Abdampfen 0.3 g einer halbkristallinen Masse. Diese wurde mit wenig verd. Natronlauge verrührt, filtriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Dabei fiel fast reine Benzoesäure (Schmp. 118°) aus.

Bei einem zweiten Versuch wurde mit der theoretischen Menge Permanganat, 1.1 g, gelöst in 100 ccm Wasser, oxydiert. Bei der Wasserdampf-Destillation erstarrten die übergegangenen Öltröpfchen sofort beim Impfen mit Benzophenon. Die Krystalle schmolzen bei 46°, die Ausbeute betrug aber nur 0.05 g. Die Ursache für diese geringe Ausbeute wurde darin gefunden, daß bei der Oxydation ein großer Teil der Substanz als alkali-unlösliches Harz ausfällt. Der Kolbenrückstand wurde zur Entfernung des Braunsteins mit Bisulfit und Salzsäure versetzt. Dabei blieben 0.6 g der harzigen Substanz zurück.

2. Oxydation mit Chromsäure: 0.5 g Substanz wurden in einem großen Rundkolben mit 10 ccm Eisessig zum Sieden erhitzt und 1.0 g Chromtrioxyd im Laufe von 5 Min. hinzugegeben. Der Kolbeninhalt wurde dann mit Wasser versetzt, mit 50-proz. Pottasche-Lösung alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Benzophenon erstarrte in der Vorlage von selbst zu schönen Krystallen vom Schmp. 46°. Ausbeute 0.20 g = 43% d. Th. Die theoretisch zu erwartende Menge Benzophenon aus 0.5 g Tetraphenyl-cyclobutandion-1.2 beträgt 0.47 g. Zu dieser Oxydation sind theoretisch 0.33 g Chromtrioxyd nötig. Der angewandte Überschuß von Chromtrioxyd betrug in unserem Versuch also 0.66 g. Oxydierte man 0.47 g Benzophenon mit 0.66 g Chromtrioxyd, so erhielt man nur 0.35 g Benzophenon zurück. Bei der Oxydation des dimeren Ketens unter den oben angewandten Bedingungen waren also höchstens 0.35 g Benzophenon zu erwarten. Darauf berechnet, betrug unsere tatsächliche Ausbeute 57% der Theorie.

Bei der Oxydation, von 0.5 g Sbst. mit 0.4 g Chromtrioxyd, unter sonst gleichen Bedingungen, wurden nur 0.15 g Benzophenon erhalten, bei der Oxydation von 0.39 g Sbst. mit 0.6 g Natriumbichromat 0.13 g Benzophenon, d. s. 36% d. Th.

145. Wolfgang Langenbeck: Über organische Katalysatoren, II.: Verstärkung der katalytischen Wirksamkeit des Isatins durch Kern-Substitution.

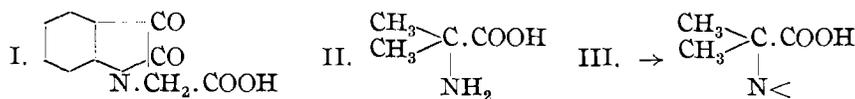
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Münster i. W.]
(Eingegangen am 19. März 1928.)

In der I. Mitteilung¹⁾ war berichtet worden, daß bei der Dehydrierung der Amino-säuren durch Sauerstoff oder Methylenblau das Isatin und einige seiner Derivate als Katalysatoren wirksam sind. In der

¹⁾ B. 60, 930 [1927].

vorliegenden Arbeit werden quantitative Versuche mitgeteilt über den Einfluß der Substitution auf die Aktivität des Isatins als Dehydrierungs-Katalysator.

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit diene ausschließlich die bequeme Messung der Entfärbungsgeschwindigkeit von Methylenblau unter vergleichbaren Bedingungen. Dabei ergab sich, daß Substitution des Imid-Wasserstoffatoms nur einen geringen Einfluß ausübt. Die Isatin-1-essigsäure (I), die neu dargestellt wurde, ist ein etwas schwächerer Katalysator, als das Isatin selbst. Dagegen wird durch Einführung von Halogen oder der Sulfogruppe in den Benzolkern des Isatins dessen Aktivität erhöht, wenn man äquimolekulare Lösungen vergleicht. Die folgende Tabelle enthält die experimentellen Ergebnisse.



Isatin-Derivat	g	Lsgs.- Mittel ccm	Alanin g	n_{100}° Methylen- blau ccm	Temp. (°)	Entfärb.- Zeit
Isatin	0.15	5	0.5	5	40	4.5 Stdn.
1-Isatin-essigsäure	0.20	5	0.5	5	40	6 „
Isatin	0.07	10	0.5	5	70	14.5 Min.
5-Brom-isatin	0.11	10	0.5	5	70	6 „
5-Brom-isatin	0.11	10	0.5	5	70	6 Min.
5.7-Dibrom-isatin	0.15	10	0.5	5	70	5 „
Isatin	0.073	10	0.5	5	70	13.5 Min.
5-Chlor-fsatin	0.090	10	0.5	5	70	5.5 „
Isatin	0.073	10	0.5	5	70	17 Min.
Isatin-sulfonsaures Kalium	0.141	10	0.5	5	70	7.5 „

Gewiß ist diese Steigerung der Aktivität durch Substitution bisher nur gering. Sie beweist aber, daß es grundsätzlich möglich ist, von einem Grundstoff ausgehend, zu aktiveren Präparaten zu gelangen.

Anhangsweise mögen Versuche mitgeteilt werden, die den Mechanismus der Streckerschen Reaktion betreffen²⁾. Die α -Amino-isobuttersäure (II) läßt sich mit Chinon — nicht aber mit Alloxan oder Isatin — zu Aceton, Kohlendioxyd und Ammoniak dehydrieren. Diese Dehydrierung kann nicht über eine α -Imino-säure verlaufen. Außer diesem bisher angenommenen Mechanismus³⁾ muß es also noch einen anderen

²⁾ Zur Theorie dieser Versuche vergl. das Autoreferat meines Vortrages auf der 89. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf, 1926 (Ztschr. angew. Chem. **39**, 1196 [1926]), ferner meine Habilitationsschrift, Münster 1928.

³⁾ O. Neubauer und H. Fischer, Ztschr. physiol. Chem. **67**, 230 [1910]; O. Neubauer und K. Fromherz, Ztschr. physiol. Chem. **70**, 326 [1911]; F. Knoop, Ztschr. physiol. Chem. **67**, 489 [1910]; F. Knoop und E. Kertess, Ztschr. physiol. Chem. **72**, 252 [1911]; H. Wieland und F. Bergel, A. **439**, 196 [1924]. — Über einen dritten Dehydrierungsweg vergl. M. Bergmann und F. Stern, A. **448**, 20 [1926].

Weg für die Dehydrierung von α -Amino-säuren geben, der wahrscheinlich über ein Radikal mit einwertigem Stickstoff (III) verläuft. Neuerdings konnte auch C. Neuberg⁴⁾ die α -Amino-isobuttersäure mit Hilfe von Methyl-glyoxal dehydrieren.

Beschreibung der Versuche.

I. Isatin-1-essigsäure.

15 g (0.1 Mol) Isatin wurden unter Erwärmen in 45 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und eine Lösung von 17 g wasser-freier Soda in 50 ccm Wasser hinzugegeben. Die Mischung wurde dann mit 15 g Chlor-essigsäure (0.15 Mol) versetzt und 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde sie mit konz. Salzsäure stark angesäuert und blieb einige Stunden in der Kälte stehen. Der ausgeschiedene Krystallbrei war eine Mischung von Isatin-essigsäure und unverändertem Isatin.

Um die Isatin-essigsäure herauszulösen, wurden die Krystalle mit 50 ccm 10-proz. Soda-Lösung einige Minuten bei Zimmer-Temperatur geschüttelt und abfiltriert, der Rückstand wurde nochmals mit 10 ccm Soda-Lösung behandelt und abgesaugt. Als Rückstand blieben 5 g unverändertes Isatin. Die vereinigten Filtrate wurden mit Salzsäure übersäuert, die ausgeschiedene Isatin-1-essigsäure wurde aus siedendem Wasser umkrystallisiert.

Ausbeute: 10 g reine Säure, das sind 72 % d. Th., wenn man das zurückgewonnene Isatin berücksichtigt.

Isatin-1-essigsäure bildet prächtige, gelbrote Nadeln vom Schmp. 206—207°. Als Derivat des Glykokolls besitzt sie ein gewisses physiologisches Interesse, besonders aber ist sie, wie das Beispiel des Isatin-essigsäure-*l*-menthylesters zeigt, sehr geeignet zur Verknüpfung des Isatins mit anderen Molekülen.

0.1303 g Sbst.: 0.2794 g CO₂, 0.0409 g H₂O. — 0.1251 g Sbst.: 0.2681 g CO₂, 0.0421 g H₂O. — 3.37 mg Sbst.: 0.202 ccm N (20°, 760 mm).

C₁₀H₇O₄N. Ber. C 58.53, H 3.44, N 6.83. Gef. C 58.49, 58.44, H 3.51, 3.77, N 6.98.

5-Nitro-isatin-1-essigsäure, durch Behandeln von Isatin-1-essigsäure mit Kaliumnitrat und konz. Schwefelsäure. Goldgelbe Nadeln, Schmp. 207°.

2.70 mg Sbst.: 0.265 ccm N (20°, 760 mm). — C₁₀H₆O₆N₂. Ber. N 11.20. Gef. N 11.43

Isatin-1-acetylchlorid, aus Isatin-1-essigsäure und Thionylchlorid. Strahlige Krystalle. Durch Behandeln mit konz. wäßrigem Ammoniak: Isatin-1-acetamid, kupferfarbene, flache Prismen, Schmp. gegen 260° unt. Zers.

2.70 mg Sbst.: 0.309 ccm N (16°, 764 mm). — C₁₀H₈O₃N₂. Ber. N 13.73. Gef. N 13.59.

Isatin-1-essigsäure-*l*-menthylester entstand beim Erhitzen von Isatin-1-acetylchlorid mit *l*-Menthol auf 130°. Lange, gelbe Nadeln aus verd. Alkohol, Schmp. 122°.

3.83 mg Sbst.: 0.139 ccm N (16°, 766 mm). — C₂₀H₂₄O₄N. Ber. N 4.12. Gef. N 4.35.

Die optische Aktivität des Esters ließ sich wegen der intensiven Farbe der Lösungen nicht feststellen. Das durch Verseifung daraus zurückgewonnene Menthol erwies sich aber noch als stark linksdrehend. Eine stereochemisch spezifische Wirkung des Katalysators auf Amino-säuren ließ sich bisher nicht sicher nachweisen.

⁴⁾ C. Neuberg und M. Kobel, Biochem. Ztschr. **188**, 197 [1927].

II. Aktivitäts-Messungen.

1. Versuch: Vergleich von Isatin und Isatin-1-essigsäure.

Lösung a): 0.20 g Isatin-essigsäure (0.001 Mol.) + 5 ccm Eisessig.

Lösung b): 0.15 g Isatin (0.001 Mol.) + 5 ccm Eisessig.

a) und b) wurden im Kohlendioxyd-Strom im gleichen Wasserbade auf 40° erwärmt und innerhalb $\pm 1^0$ auf dieser Temperatur gehalten. Dann wurden zu a) und b) je 5 ccm $n/_{100}$ -Methylenblau-Lösung (0.0005 Mol), in denen 0.5 g Alanin gelöst waren, mit der Pipette einfließen gelassen. Dieser Zeitpunkt wurde als Beginn der Reaktion notiert. Als Endpunkt galt die Zeit, wo die Lösung von blau über grün in gelbrot umschlug. Indessen ließ sich dieser Punkt nicht scharf angeben, in diesem Falle war eine Fehlergrenze von etwa ± 5 Min. nicht zu vermeiden. Es hat deshalb keinen Zweck, unter größeren Vorsichtsmaßregeln zu arbeiten. Immerhin genügt die Methode, um bei der präparativen Arbeit als Orientierungsmittel zu dienen.

Das Ergebnis war folgendes: a) war nach 6 Stdn., b) nach 4 $\frac{1}{2}$ Stdn. gelb. Die Isatin-essigsäure ist also etwas weniger aktiv als Isatin selbst.

2. Isatin-1-essigsäure und 5-Nitro-isatin-1-essigsäure.

a) 0.20 g Isatin-essigsäure + 5 ccm Eisessig.

b) 0.25 g Nitro-isatin-essigsäure + 5 ccm Eisessig.

Die Methode war dieselbe wie im ersten Versuch, nur war die Temperatur 70°. Durch die Abkürzung der Reaktionszeit ging auch die Fehlergrenze auf höchstens ± 1 Min. herunter.

a) war nach 12 Min. gelb, b) erschien bereits nach 10 Min. hellgrün, behielt aber diese Farbe noch nach 30 Min. Erst bei $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen auf 100° wurde die Lösung gelb.

Hier tritt also eine Komplikation ein. Offenbar wird das Leuko-methylenblau von der Nitrogruppe der Nitro-isatin-essigsäure zum Teil oxydiert, dabei wird die Nitrogruppe vielleicht zur Hydroxylamgruppe reduziert. Es entsteht ein Wettstreit zwischen der hydrierenden und dehydrierenden Wirkung der Nitro-isatin-essigsäure auf das Methylenblau. Genauer untersucht wurden diese Verhältnisse noch nicht.

3. Isatin und 5-Brom-isatin.

Das Brom-isatin wurde nach der Vorschrift von A. W. Hofmann⁵⁾ dargestellt. Es enthielt, wie die Analyse zeigte, kein Dibrom-isatin.

a) 0.07 g Isatin (0.0005 Mol.) + 10 ccm Eisessig.

b) 0.11 g Brom-isatin (0.0005 Mol.) + 10 ccm Eisessig.

Die Versuchsbedingungen waren dieselben wie in Versuch 2 ($t = 70^0$) a) war nach 14.5 Min., b) nach 6 Min. gelb. In äquimolekularen Lösungen ist also das Brom-isatin aktiver als Isatin selbst.

Der folgende Versuch zeigt, daß Methylenblau auf Isatyd und Dibrom-isatyd mit fast der gleichen Geschwindigkeit einwirkt, wie auf die Gemische: Alanin + Isatin und Alanin + Brom-isatin. Daraus folgt, daß die Hydrierung des Methylenblaus durch das Isatyd die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion bestimmt, also der langsamer verlaufende Vorgang ist.

a) 0.07 g Isatin + 0.5 g Alanin + 10 ccm Eisessig.

b) 0.11 g Brom-isatin + 0.5 g Alanin + 10 ccm Eisessig.

⁵⁾ A. 53, 40 [1845].

a) und b) wurden im siedenden Wasserbade so lange erhitzt, bis die anfängliche Dunkelfärbung sich wieder aufgehellt hatte, etwa 1 Stde. Dann waren das Isatin und Brom-isatin in die entsprechenden Isatyde verwandelt. Das Wasserbad wurde jetzt auf genau 70° abgekühlt und in jedes Gefäß 5 ccm $n/100$ -Methylenblau-Lösung mit der Pipette zufließen gelassen. a) war nach 11 Min., b) nach 4 Min. gelb.

4. 5-Brom-isatin und 5.7-Dibrom-isatin.

Dibrom-isatin wurde dargestellt nach den Angaben von A. v. Baeyer und Oekonomides⁶⁾ und zur Prüfung auf Reinheit analysiert.

a) 0.11 g Monobrom-isatin + 10 ccm Eisessig.

b) 0.15 g Dibrom-isatin + 10 ccm Eisessig.

Bedingungen wie in Versuch 2. a) war nach 6 Min., b) nach 5 Min. gelb. Dibrom-isatin ist also in äquimolekularen Lösungen nur wenig aktiver als Monobrom-isatin.

5. Isatin und 5-Chlor-isatin.

Chlor-isatin wurde dargestellt nach A. W. Hofmann⁷⁾ und zeigte den in der Literatur angegebenen Zers.-Pkt. 243°.

0.073 g Isatin (0.0005 Mol.) + 10 ccm Eisessig.

b) 0.090 g Chlor-isatin (0.0005 Mol.) + 10 ccm Eisessig.

a) war nach 13.5 Min., b) nach 5.5 Min. gelb.

6. Isatin und isatin-sulfonsaures Kalium.

Isatin-sulfonsaures Kalium wurde nach J. Martinet und O. Dornier⁸⁾ dargestellt und kam in luft-trocknem Zustande mit 1 Mol. Krystallwasser zur Anwendung.

a) 0.073 g Isatin (0.0005 Mol.) + 10 ccm 50-proz. Essigsäure.

b) 0.141 g isatin-sulfonsaures Kalium (0.0005 Mol.) + 10 ccm 50-proz. Essigsäure.

Bedingungen wie in Versuch 2. a) war nach 17 Min., b) nach 7.5 Min. gelb.

Anhang: Versuche über die Dehydrierung der α -Amino-isobuttersäure.

1. Qualitativer Nachweis von Kohlendioxyd, Aceton und Ammoniak bei der Einwirkung von Chinon auf α -Amino-isobuttersäure.

In einem Kolben mit Rückflußkühler wurden 1.0 g α -Amino-isobuttersäure in 30 ccm Wasser gelöst und 2.2 g Chinon hinzugegeben. An das obere Ende des Rückflußkühlers schloß sich ein Gaseinleitungsrohr an, das in Barytwasser tauchte. Durch den ganzen Apparat wurde ein langsamer Stickstoffstrom geleitet, der zuvor zur Entfernung von Kohlendioxyd mit Kalilauge gewaschen wurde.

In der Kälte erzeugte der Stickstoffstrom keine Trübung des Barytwassers. Wurde dagegen der Kolben, der die Lösung von Amino-isobuttersäure und Chinon enthielt, erhitzt, so zeigte sich kurz nach Beginn des Siedens eine starke Trübung des Barytwassers, und allmählich fiel eine größere Menge Bariumcarbonat aus. Nach Beendigung des Versuches roch das

⁶⁾ B. 15, 2098 [1882]. ⁷⁾ A. 53, 12 [1845].

⁸⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 172, 330 [1921].

Barytwasser stark nach Aceton, und beim Erhitzen färbten seine Dämpfe Lackmuspapier blau, ein Beweis, daß Ammoniak entstanden war.

In einem zweiten Versuch wurde das Aceton identifiziert. Statt des Barytwassers wurde eine essigsäure Lösung von *p*-Nitrophenyl-hydrazin vorgeschaltet. Während des Versuches fiel Aceton-*p*-Nitrophenyl-hydrazon aus. Es schmolz, wie in der Literatur angegeben⁹⁾, bei 148° und gab mit einem aus Aceton und *p*-Nitrophenyl-hydrazin dargestellten Präparat keine Schmelzpunkts-Depression.

Versuch bei Zimmer-Temperatur: 0.5 g α -Amino-isobuttersäure und 1.5 g Chinon wurden mit 30 ccm Wasser in einer Druckflasche, die mit Kohlendioxyd gefüllt war, geschüttelt. Die Temperatur betrug 22°. Nach 3–4 Tagen zeigte sich eine Rotfärbung, und nach einer Woche begann die Abscheidung von Chinhydron. Nach 14 Tagen wurde die Druckflasche geöffnet. Sie zeigte einen starken Überdruck von Kohlendioxyd. Nachdem das Chinon durch Schwefeldioxyd und einen Überschuß von Alkali reduziert worden war, zeigte die Lösung beim Erwärmen den charakteristischen Aceton-Geruch.

Isatin gab beim Erhitzen mit α -Amino-isobuttersäure kein Aceton, Alloxan nur Spuren.

2. Quantitative Bestimmung.

a) Aceton-Bestimmung: 0.147 g α -Amino-isobuttersäure, 2 g Chinon und 20 ccm Wasser wurden in einer Druckflasche 3 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Danach wurde die Flasche gut abgekühlt, der Inhalt mit 100 ccm Wasser in einen Destillierkolben gespült und durch einen Schlangenkühler zur Hälfte abdestilliert. Das Destillat wurde mit 10 ccm 2-n. Natronlauge und 1 g Jod versetzt. Das ausgeschiedene Jodoform wurde in einem Glassintertiegel abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Erhalten wurden 0.146 g Jodoform (statt 0.56 g), d. h. 26% d. Th. Durch einen Blindversuch wurde estgestellt, daß Chinon ohne Amino-isobuttersäure keine Spur Aceton liefert.

b) Kohlendioxyd- und Ammoniak-Bestimmung.

Die Apparatur war dieselbe wie in Versuch 1. Nur wurde zur Absorption des Ammoniaks eine Waschflasche mit 20 ccm n_{10} -Schwefelsäure vorgeschaltet. Daran schloß sich zur Trocknung des Gasstromes ein Chlorcalcium-Rohr und endlich ein Kaliapparat zur Absorption des Kohlendioxyds. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Ammoniak unter Zusatz von Kalilauge am absteigenden Kühler in die n_{10} -Schwefelsäure destilliert.

0.6755 g Amino-isobuttersäure + 2 g Chinon ergaben 0.1180 g CO₂ (= 35% d. Th.) und 3.8 ccm n_{10} -NH₃ (5.9% d. Th.). Das entstandene Ammoniak wird offenbar zum größten Teil zu sekundären Reaktionen verbraucht. Ammoniak reagiert ja mit Chinon¹⁰⁾. Der Überschuß des Kohlendioxyds (35%) über das Aceton (26%) beruht darauf, daß schon Chinon allein beim Erhitzen in wäßriger Lösung durch Zersetzung etwas Kohlendioxyd entwickelt.

⁹⁾ E. Bamberger und Sternicki, B. **26**, 1306 [1893].

¹⁰⁾ Th. Zincke, B. **16**, 1555 [1883].