

126. Wolfgang Langenbeck und Karl Weissenborn: Über organische Katalysatoren, XX. Mitteil.*): Künstliche Carboxylasen VI.**).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Greifswald.]

(Eingegangen am 13. März 1939.)

In den letzten Jahren haben künstliche Enzyme¹⁾ wesentlich zur Aufklärung der Wirkungen von natürlichen Enzymen beigetragen. Der Begriff des „Hauptvalenz-Katalysators“ hat sich in der Enzymchemie durchaus bewährt. Die Aufgaben der organischen Katalyse sind aber damit nicht erschöpft. Abgesehen davon, daß eine weitere Vermehrung und Aktivierung der Modellreaktionen sehr erwünscht ist, kann man das Gebiet auch von einer ganz anderen Seite her betrachten. Organische Katalysatoren haben gegenüber den Enzymen manche Vorzüge. Sie sind einfacher gebaut und ohne komplizierte kolloidale Träger wirksam. Infolgedessen können sie leicht in größeren Mengen hergestellt werden und sind im allgemeinen weniger empfindlich gegen Temperatur- und p_{H} -Einflüsse. Dazu kommt, daß für manche organische Katalysatoren unter den Enzymen überhaupt keine Analogen vorhanden sind. Die Möglichkeiten, die sich daraus für technische organische Katalysen ergeben, sind bisher kaum ausgenutzt worden. Vorbedingung dafür ist zunächst eine weitere wissenschaftliche Durchforschung und Vergrößerung des Gebietes in jeder nur denkbaren Richtung. Diesem Zweck dient auch die vorliegende Mitteilung.

In einer früheren Arbeit**) war gezeigt worden, daß die carboxylatische Aktivität des 3-Amino- α -naphthoxindols (I) zunimmt, wenn man in 6-Stellung eine Methylgruppe einführt. Etwas geringer, aber noch deutlich, ist die aktivierende Wirkung eines Methyls in 7-Stellung. Es lag deshalb nahe, in 6.7-Stellung noch einen kondensierten Ring anzugliedern, also das 6.7-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol (II) darzustellen. Die Messung dieses Katalysators ergab in Übereinstimmung mit der Erwartung, daß die carboxylatische Wirksamkeit gegenüber dem 6-Methyl-3-amino- α -naphthoxindol noch etwas zugenommen hatte (von $AW_{37} = 1.48$ auf $AW_{37} = 1.98^2)$). Das isomere 8.9-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol (IV) war dagegen eine deutlich schwächere Carboxylase. Auch das ist zu verstehen, da die Substitution in 8-Stellung (8-Methyl-3-amino- α -naphthoxindol) schon früher einen ungünstigen Einfluß gezeigt hatte. Allerdings konnte man das Ergebnis nicht mit voller Sicherheit voraussagen, da neben der Stellung auch die Natur des Substituenten ausschlaggebend ist³⁾.

Damit sind sämtliche Benzoderivate des 3-Amino- α -naphthoxindols dargestellt und gemessen worden⁴⁾, da das 7.8-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol (III)

*) XIX. Mitteil.: W. Langenbeck u. K. Hölscher, B. **71**, 1465 [1938].

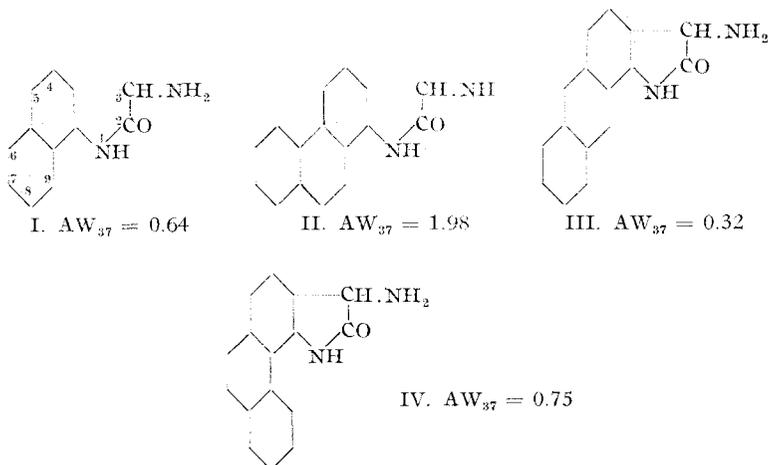
) V.: W. Langenbeck u. O. Gödde, B. **70, 669 [1937].

¹⁾ Dieser Ausdruck wurde seinerzeit gewählt, um Fermentmodelle herauszuheben, welche größenordnungsmäßig eine ähnliche Aktivität besitzen wie natürliche Enzyme, etwa in Analogie zu den üblichen Bezeichnungen „künstliche organische Farbstoffe“ oder „künstlicher Kautschuk“. (Vergl. W. Langenbeck, Forschungen und Fortschritte **12**, 241 [1936].) Ein „synthetisches Enzym“ würde dagegen ein synthetisch gewonnenes natürliches Enzym sein. Bisher kennt man nur „synthetische Cofermente“.

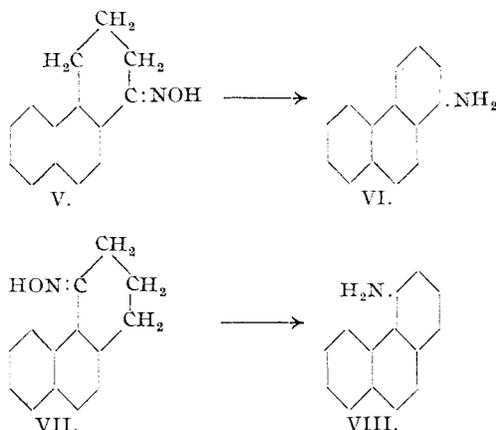
²⁾ AW_{37} = Aktivitätswert bei 37°. Vergl. A. **499**, 203 [1932]. Dort ist auch die Meßmethode beschrieben. ³⁾ Vergl. L. Weschky, Dissertat. Greifswald 1938.

⁴⁾ Tetrahydro-Derivv. dieser Verbb. finden sich in der Dissertat. von K. Weissenborn (Greifswald 1939). Diese Stoffe sind aber z. Tl. vielleicht noch nicht ganz einheitlich.

schon in einer früheren Arbeit beschrieben worden ist⁵⁾. Als Ausgangsmaterialien für die Darstellung der neuen Phenanthrenderivate benötigten wir 1-Amino-phenanthren und 4-Amino-phenanthren. 1-Amino-



phenanthren (VI) war bei Beginn dieser Arbeit noch nicht bekannt. Es ließ sich aber sehr bequem aus dem Oxim des 1-Keto-tetrahydro-phenanthrens⁶⁾ (V) durch Umlagerung mittels Essigsäure-anhydrids und Chlorwasserstoffs darstellen. Dies Verfahren ist von G. Schroeter⁷⁾ am Oxim des Tetralons und des 1-Keto-oktahydro-phenanthrens entdeckt worden. Wir fanden, daß es bei den Tetrahydro-phenanthrenketonen mit der gleichen Leichtigkeit vonstatten geht. Auch das 4-Keto-tetrahydro-phenanthren⁶⁾ ließ sich über das Oxim in 4-Amino-phenanthren (VIII) verwandeln.



⁵⁾ W. Langenbeck, F. Hellrung u. R. Jüttemann, A. **512**, 281 [1934]. Dort wurde die Verbindung als 3-Amino-(anthracen-oxindol) bezeichnet.

⁶⁾ R. D. Haworth, Journ. chem. Soc. London **1932**, 1125.

⁷⁾ B. **63**, 1316, 1319 [1930].

Inzwischen haben W. E. Bachmann und Mitarbb.⁸⁾ das 1-Amino-phenanthren auf zwei anderen Wegen dargestellt. Die hier beschriebene Anwendung der Schroeterschen Umlagerung ist aber wegen ihrer Einfachheit wohl vorzuziehen. 4-Amino-phenanthren soll nach J. Schmidt⁹⁾ einen Schmelzpunkt von 104—105° besitzen. Unsere Synthese, die von dem nach seiner Konstitution genau bekannten 4-Keto-tetrahydro-phenanthren ausgeht, ergab dagegen einen Stoff vom Schmp. 55°. Demnach muß es sich bei dem Amino-phenanthren von Schmidt um ein anderes Isomeres mit unbekannter Stellung der Aminogruppe oder um ein Gemisch handeln.

Zur Synthese der Amino-naphthoxindol-Derivate wurden die Amino-phenanthrene nach Martinet mit Mesoxalester kondensiert, analog wie wir es in früheren Arbeiten beschrieben haben.

Beschreibung der Versuche.

1-Amino-phenanthren: Das Oxim des 1-Keto-tetrahydro-phenanthrens¹⁰⁾ (Schmp. 167°) wurde in möglichst wenig Eisessig gelöst, mit etwas Essigsäure-anhydrid versetzt und in die Lösung bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet. Dann wurde im Wasserbade mehrere Stdn. auf 40° erwärmt. Die Lösung färbte sich allmählich dunkel, und schon während des Erwärmens krystallisierte ein Teil des Amin-chlorhydrats aus. Die Ausbeute betrug nach dem Aufarbeiten der Mutterlauge etwa 50% d. Th. Das Rohprodukt wurde mehrfach mit viel Wasser ausgekocht und abfiltriert. Aus den Filtraten fiel beim Abkühlen das reine 1-Amino-phenanthren-chlorhydrat in farblosen Blättchen aus.

Aus heißer wäßriger Lösung wurde durch Zusatz von Ammoniak die reine freie Base in Form farbloser Blättchen vom Schmp. 146° ausgefällt.

4-Amino-phenanthren: In derselben Weise wurde aus dem Oxim des 4-Keto-tetrahydro-phenanthrens das 4-Amino-phenanthren dargestellt. Die Ausbeute an rohem Chlorhydrat betrug etwa 35% d. Th. Die freie Base bildete farblose Blättchen vom Schmp. 55°.

2.718 mg Sbst.: 0.169 ccm N₂ (17°, 759 mm).

C₁₄H₁₁N. Ber. N 7.25. Gef. N 7.31.

6.7-Benzo- α -naphthdioxindol-carbonsäure-(3)-äthylester: Dargestellt durch Kondensation von 1-Amino-phenanthren mit der 1.5-fachen theoretischen Menge Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat in Eisessig bei Wasserbadtemperatur. Nach etwa 15 Min. fiel das rohe Kondensationsprodukt aus. Aus Alkohol gelbliche Prismen. Ausb. etwa 65% d. Theorie. Der Stoff besaß, wie alle im folgenden beschriebenen Verbindungen, keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei höheren Temperaturen trat allmählich Zersetzung ein.

2.817 mg Sbst.: 0.107 ccm N₂ (18°, 756 mm).

C₁₉H₁₅O₄N. Ber. N 4.36. Gef. N 4.43.

6.7-Benzo- α -naphthisatin: 6.7-Benzo- α -naphthdioxindol-carbonsäure-(3)-äthylester wurde mit 30-proz. Natronlauge 4 bis 5 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Farbe der Mischung ging dabei von Blaugrün allmählich in Gelb über. Nach Verdünnen mit Wasser und Zusatz von

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 857 [1936]; **59**, 420 [1937].

⁹⁾ B. **44**, 1502 [1911]; **55**, 1194 [1922].

¹⁰⁾ G. Schroeter, B. **62**, 657, 658 [1929].

Salzsäure in der Wärme krystallisierte das gesuchte Isatin aus. Aus Eisessig dunkelrote derbe Krystalle.

38.29 mg Sbst.: 108.99 mg CO₂, 12.74 mg H₂O. — 3.528 mg Sbst.: 0.173 ccm N₂ (20°, 761 mm).

C₁₆H₉O₂N. Ber. C 77.71, H 3.67, N 5.67. Gef. C 77.63, H 3.72, N 5.72.

6.7-Benzo- α -naphthisatin-oxim: Aus dem Isatin mit Hydroxylamin-chlorhydrat in Eisessig auf dem Wasserbade. Goldgelbe Nadeln.

4.104 mg Sbst.: 0.379 ccm N₂ (23°, 758 mm).

C₁₆H₁₀O₂N₂. Ber. N 10.69. Gef. N 10.62.

6.7-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol-chlorhydrat: Das Oxim wurde in einer Mischung von 3 Tln. Eisessig und 1 Tl. konz. Salzsäure aufgeschlämmt, mit einem mehrfachen Überschuß von ZinnII-chlorid versetzt und solange auf dem Wasserbade erhitzt, bis statt der gelben Krystalle des Oxims nur noch die farblosen Blättchen des Amin-chlorhydrats sichtbar waren (etwa 5 Stdn.). Die Krystalle wurden nach dem Absaugen mit Eisessig, Wasser und Aceton gewaschen.

3.428 mg Sbst.: 0.293 ccm N₂ (20°, 762 mm).

C₁₆H₁₃ON₂Cl. Ber. N 9.85. Gef. N 9.98.

Wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung erwies es sich bei der Messung als nötig, die Krystalle so fein als möglich zu verreiben und nur in kleinster Menge einzuwiegen. Sie wurden deshalb mit Glaspulver in genau bekanntem Gewichtsverhältnis (etwa 1:10) im Achatmörser staubfein gepulvert und in dieser Mischung in den Atmungsstrog gebracht. Bei der Messung gaben 16.5 γ Katalysator maximal 2.6 cmm CO₂ in 5 Minuten.

8.9 - Benzo- α -naphthdioxindol - carbonsäure - (3) - äthylester: 4-Amino-phenanthren wurde in möglichst wenig Eisessig gelöst und mit einem Überschuß von Mesoxalester-hydrat auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 30 Min. war die Reaktion beendet. Das Kondensationsprodukt wurde durch Zusatz von Wasser zur Ausscheidung gebracht. Aus Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle kleine, schwach rötliche Blättchen. Ausb. etwa 50% d. Theorie.

3.325 mg Sbst.: 0.121 ccm N₂ (19°, 758 mm).

C₁₉H₁₅O₄N. Ber. N 4.36. Gef. N 4.24.

8.9-Benzo- α -naphthisatin: Darstellung analog dem 6.7-Benzo- α -naphthisatin. Aus Eisessig hellrote Nadeln.

28.43 mg Sbst.: 81.16 mg CO₂, 9.60 mg H₂O. — 3.765 mg Sbst.: 0.183 ccm N₂ (17°, 762 mm).

C₁₆H₉O₂N. Ber. C 77.71, H 3.67, N 5.67. Gef. C 77.86, H 3.78, N 5.74.

8.9-Benzo- α -naphthisatin-oxim: Darstellung wie beim 6.7-Benzo- α -naphthisatin-oxim. Aus Eisessig gelbe Nadeln.

3.074 mg Sbst.: 0.276 ccm N₂ (18°, 769 mm).

C₁₆H₁₀O₂N₂. Ber. N 10.69. Gef. N 10.66.

8.9-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol-chlorhydrat: Darstellung wie beim 6.7-Benzo-3-amino- α -naphthoxindol-chlorhydrat. Farblose Blättchen.

3.871 mg Sbst.: 0.335 ccm N₂ (21°, 755 mm).

C₁₀H₁₃ON₂Cl. Ber. N 9.85. Gef. N 9.98.

Bei der Messung gaben 0.32 mg Katalysator 24.4 cmm CO₂ in 5 Minuten.