

### 93. Werner Dethloff und Hermann Mix: Organische Katalysatoren, XXIX. Mittell.\*): Künstliche Dehydrasen, IV. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 18. Juni 1949.)

Es wurden dargestellt: Diisatyl-(5.5') aus Benzidin, Chloral und Hydroxylamin und 6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') aus 6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') und Mesoxalester. Die atropisomeren Antipoden der an zweiter Stelle genannten Verbindung zeigten eine unterschiedliche Dehydrasenaktivität gegenüber *l*-Aminosäuren.

Von W. Langenbeck und Mitarbeitern<sup>1)</sup> war die Dehydrasenaktivität des Isatins entdeckt worden. Die katalytische Wirksamkeit dieser Dehydrasenmodelle ließ sich durch geeignete Substitution systematisch verstärken<sup>2)</sup>. Auf Anregung von Hrn. Prof. Langenbeck wurden jetzt Versuche zur Darstellung stereochemisch spezifischer Katalysatoren unternommen. Bisher ist nur ein Fall von optisch auswählend wirksamen Hauptvalenzkatalysatoren bekannt<sup>3)</sup>. Außerdem hatten Y. Shibata und Mitarbeiter<sup>4)</sup> bei optisch aktiven Kobaltkomplexen eine stereochemische Spezifität beobachtet, die auch nur durch Molekülasymmetrie hervorgerufen wurde. Da sich bisher bei optisch aktiven Fermentmodellen über die zweifellos bestehenden Wechselwirkungen zwischen den asymmetrischen C-Atomen und den aktiven Gruppen keine Voraussagen machen lassen, wurde versucht, zunächst einen atropisomeren Katalysator zu synthetisieren.

Als Ausgangsmaterial für ein atropisomeres Diisatyl erschien das 6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (VI) von Meisenheimer<sup>5)</sup> am geeignetsten. Es war zu erwarten, daß sich hieraus mit Hilfe einer der bekannten Isatinsynthesen ein Diisatyl gewinnen ließ. Da bisher noch keine Diisatyle in der Literatur beschrieben sind, wurde zunächst vom Benzidin (I) ausgehend das am leichtesten zugängliche Derivat dieser Reihe dargestellt. Nach der Sandmeyerschen Isatinsynthese<sup>6)</sup> entstand über das Zwischenprodukt II glatt das Diisatyl-(5.5') (III), das natürlich nicht optisch aktiv ist, weil es in den 2- und 6-Stellungen unsubstituiert ist. Es war gegenüber Methylenblau etwa doppelt so aktiv wie das Isatin; wenn man aber berücksichtigt, daß es mit beiden Isatinringen in die Reaktion eingreifen kann, so ergibt sich, daß tatsächlich keine Aktivitätssteigerung eingetreten ist.

Zur Darstellung des 6.6'-Dimethyl-diisatyls-(7.7') (VII) wurde *o*-Toluidin nach J. Meisenheimer und E. Hesse<sup>7)</sup> in das 3-Nitro-2-amino-toluol verwandelt, das nach den modifizierten Angaben von Ch. St. Gibson u. J. D. A.

\*) XXVIII. Mittell.: W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **61**, 186 [1949].

<sup>1)</sup> B. **60**, 930 [1927].

<sup>2)</sup> W. Langenbeck, B. **61**, 942 [1928]; W. Langenbeck, L. Weschky u. O. Gödde, B. **70**, 672 [1937]; W. Langenbeck u. L. Weschky, B. **70**, 1039 [1937].

<sup>3)</sup> W. Langenbeck u. G. Triem, B. **69**, 248 [1936].

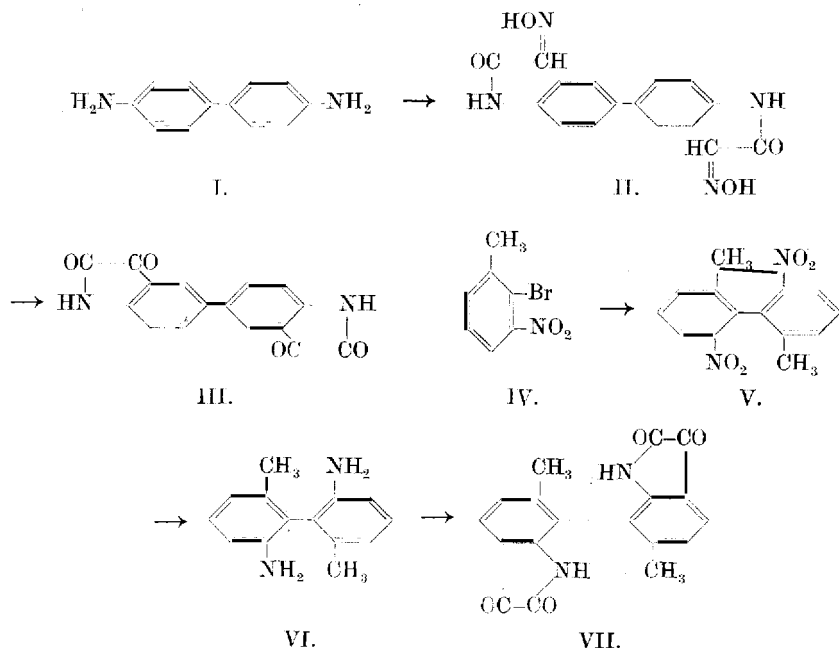
<sup>4)</sup> Y. Shibata u. R. Tsuchida, C. **1929** II, 2043; Y. Shibata; Y. Tanaka u. S. Goda, C. **1932** I, 532.

<sup>5)</sup> J. Meisenheimer u. M. Höring, B. **60**, 1425 [1927].

<sup>6)</sup> T. Sandmeyer, *Helv. chim. Acta* **2**, 234 [1919].

<sup>7)</sup> B. **52**, 1170 [1919].

Johnson<sup>8)</sup> und M. C. Gerling u. J. P. Wibaut<sup>9)</sup> 2-Brom-3-nitro-toluol (IV) lieferte. Entsprechend den Angaben über die Chlor- bzw. Jodverbindung<sup>10)</sup> reagierte unser Brom-Derivat glatt mit Kupferpulver zum 6.6'-Dinitro-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (V), das in Gegenwart von Palladium + Bariumsulfat zum entsprechenden Diamin VI hydriert wurde. Dessen (-)-Form wurde nach J. Meisenheimer u. M. Höring<sup>5)</sup> mit Hilfe von *d*-Weinsäure gewonnen. Wie schon Meisenheimer angibt, ist das Racemat bedeutend leichter löslich als die beiden Antipoden; dadurch war es möglich, durch mehrmaliges Umkrystallisieren der aus den Mutterlauge(n) der (-)-Form gewonnenen (+)-reichen Base auch den zweiten Antipoden rein zu isolieren. Aus dem 6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (Racemat, (-)- oder (+)-Verbindung) wurden schließlich nach M. J. Martinet<sup>11)</sup> mit Mesoxalester die entsprechenden 6.6'-Dimethyl-diisatyle-(7.7') (VII) erhalten; die als Zwischenprodukte auftretenden



Bis-[dioxindol-carbonsäureester] wurden nicht näher charakterisiert. Die beiden Diisatyl-Antipoden wurden aus Alkohol umkrystallisiert, bis sie die Drehung  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-637.5$  bzw.  $+625^{\circ}$  zeigten. Es ist anzunehmen, daß sich diese Drehung noch steigern läßt; doch mußte diese Reinheit ausreichen, falls überhaupt eine stereochemische Spezifität vorhanden war.

<sup>8)</sup> Journ. chem. Soc. London **1929**, 1243.

<sup>9)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas **53**, 1011 [1934].

<sup>10)</sup> F. Ullmann u. L. Frentzel, B. **38**, 727 [1905]; F. Ullmann u. J. Bielecki, B. **34**, 2174 [1901]; F. Ullmann, A. **332**, 38 [1904]; Shin-ichi Sako, C. **1937** I, 3793.

<sup>11)</sup> Ann. Chim. [9] **11**, 15 [1919].

Zur Bestimmung der Dehydrasenaktivität wurden mehrere unabhängige Meßreihen durchgeführt von denen in der Tafel nur eine wiedergegeben ist. Die absolute Aktivität war geringer als beim Diisatyl-(5.5') (III). Doch war, wie die in der Tafel aufgeführten Meßergebnisse zeigen, das (-)-6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') (VII) gegenüber *l*-Alanin aktiver als die (+)-Form; beim *l*-Asparagin war es umgekehrt. Die zahlreichen unabhängigen Messungen und auch die Umkehrung der Spezifität beim Wechsel der Aminosäuren beweisen, daß es gelungen ist, einen stereochemisch spezifischen Hauptvalenzkatalysator darzustellen. Trotz des außerordentlich hohen Drehvermögens der Katalysatoren war aber ihre Spezifität noch gering. Die Untersuchungen sollen nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt werden.

Tafel. Dehydrasenaktivität von (+)- u. (-)-6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') (VII) (in 71-proz. Pyridin,  $t = 40^{\circ}$ , Meßverfahren nach Langenbeck<sup>12)</sup>).

Mol Katalysator	Mol Methylenblau	Mol	Substrat	Entfärbungszeiten in Min.	
				(+)-Katalys.	(-)-Katalys.
2 · 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	2.25 · 10 <sup>-4</sup>	<i>l</i> -Alanin	19	18
1 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	35.5	33.5
0.5 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	62	58.5
5 · 10 <sup>-5</sup>	2 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	24.5	23.8
4 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	27	26.3
3 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	34	33
2 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	46.5	44.8
1 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	90	86
5 · 10 <sup>-5</sup>	4 · 10 <sup>-6</sup>	1.33 · 10 <sup>-4</sup>	<i>l</i> -Asparagin	6.5	7
2 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	13.8	14.8
1 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	24.5	26.5
0.5 · 10 <sup>-5</sup>	"	"	"	43	48

Kürzlich haben E. Giovannini u. P. Portmann<sup>13)</sup> die Isatin-carbonsäure-(6) auf einem neuen Wege, dessen letztes Zwischenprodukt, die 3-Amino-oxindol-carbonsäure-(6), schon von Langenbeck u. Mitarbeitern<sup>14)</sup> beschrieben ist, dargestellt und ihre Wirksamkeit wesentlich geringer gefunden als für die nach H. Waldmann<sup>15)</sup> erhaltene Säure angegeben ist<sup>13)</sup>. Wir haben nun festgestellt, daß die von Waldmann als Isatin-carbonsäure-(6) bezeichnete Verbindung überwiegend aus Isatin-carbonsäure-(4) besteht. Es wurde daraus mit Acetophenon in guter Ausbeute 2-Phenyl-chinolin-dicarbonsäure-(4.5)-anhydrid erhalten, nach Schmp. u. Misch-Schmp. identisch mit der von J. v. Braun u. G. Hahn<sup>16)</sup> aus der Isatin-carbonsäure-(4) erhaltenen Verbindung. So erklärt sich auch die hohe Aktivität der Waldmannschen Säure, die wir bestätigen können.

### Beschreibung der Versuche.

#### Diisatyl-(5.5').

Bis-isonitrosoacet-benzidid (II): 9.2 g Benzidin wurden in 60 ccm Wasser und 9 ccm Salzsäure (d 1.14) gelöst, mit 18 g Chloralhydrat in 240 ccm Wasser und 22 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ccm Wasser versetzt und langsam zum Sieden erhitzt. Schon aus der siedenden Lösung begann sich die Isonitrosoverbindung abzu-

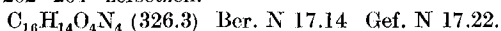
<sup>12)</sup> W. Langenbeck, L. Weschky u. O. Gödde, B. 70, 672 [1937].

<sup>13)</sup> Helv. chim. Acta 31, 1361–96 [1948].

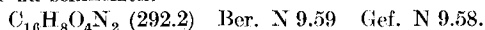
<sup>14)</sup> W. Langenbeck, R. Jüttemann u. F. Hellrung, A. 499, 201 [1932].

<sup>15)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 147, 338 [1937]. <sup>16)</sup> B. 56, 2343 [1923].

scheiden. Nach 15 Min. Kochen wurde erkalten gelassen und das graue Reaktionsprodukt abfiltriert. Aus viel Wasser blaßgelbe, scherbenartige Krystalle, die sich bei 198–200° rot färben und bei 202–204° zersetzen.



Diisatyl-(5.5') (III): 10 g der vorstehenden Isonitrosoverbindung wurden langsam in 50 ccm Schwefelsäure bei 50–60° eingeührt. Die tiefviolette Lösung wurde  $\frac{1}{2}$  Stde. auf 90–95° erwärmt und nach dem Erkalten in 200 g Eiswasser gegossen. Zur Reinigung wurde der abfiltrierte dunkelrote Niederschlag in verd. Natronlauge heiß gelöst und eben neutralisiert. Der gebildete braune Niederschlag wurde verworfen. Nach dem Ansäuern schied sich das Diisatyl-(5.5') in recht reiner Form ab. Zur Analyse wurde eine kleine Menge aus viel Dioxan umkrystallisiert; spitze, rotbraune Nadelchen, die sich bei 370° zersetzen, ohne zu schmelzen.



#### 6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') (VII).

2-Brom-3-nitro-toluol (IV): 25 g *o*-Nitro-toluidin<sup>7)</sup> in 150 ccm Wasser + 80 ccm Bromwasserstoff (48-proz.) fein verteilt, wurden bei –20° mit 11.5 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser diazotiert. Die filtrierte Diazoniumsalz-Lösung wurde unter Röhren in eine Kupfer(I)-bromid-Lösung mit mäßiger Geschwindigkeit einfließen gelassen ohne weiterzukühlen (die Kupfer(I)-bromid-Lösung wurde erhalten durch Kochen von 30 g Kupfersulfat in 200 ccm Wasser mit 12 g Kupferspänen und 30 g Kaliumbromid in 70 ccm Wasser + 110 ccm Bromwasserstoff (48-proz.)). Nach  $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das gelbe 2-Brom-3-nitro-toluol mit Wasserdampf übergetrieben. Ausb. 28 g (79% d.Th.); Schmp. 41°.

6.6'-Dinitro-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (V): In 43.2 g 2-Brom-3-nitro-toluol wurden zwischen 240 und 260° allmählich 30 g Kupferpulver eingetragen. Das Eintreten der Reaktion gab sich durch gelindes Sieden zu erkennen. Die Reaktion wurde notfalls durch Verdünnen mit trockenem Seesand gemäßigt. Zum Schluß ließ man die Temperatur während 5 bis 10 Min. auf 280° ansteigen. Nach dem Erkalten wurde mit Aceton ausgezogen, eingedampft und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 18.3 g (67.5% d.Th.); Schmp. 110°.

6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (VI): 10 g der Dinitroverbindung, in 100 ccm Eisessig gelöst, wurden unter Normalbedingungen in Ggw. von Palladium + Bariumsulfat (150 mg Pd als Hydroxyd auf 1.5 g BaSO<sub>4</sub>) hydriert. Ausb. fast quantitativ; Schmp. 136°.

Optisch aktives 6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') (VI): Die (–)-Verbindung wurde nach den Angaben von Meisenheimer und Höring<sup>8)</sup> mit Hilfe von *d*-Weinsäure erhalten; Schmp. 156°.  $[\alpha]_D^{25}$ : –34.8;  $[M]_D^{25}$ : –74° (*c* = 1.06; 0.3 *n* HCl).

Zur Gewinnung der (+)-Verbindung wurden die Mutterlaugen des (–)-Tartrats, die die (+)-Base schon angereichert enthielten, i. Vak. vom Alkohol befreit. Der Rückstand wurde in schwacher Salzsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt. Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol wurde das (+)-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl-(1.1') in fast der gleichen Reinheit erhalten wie der Antipode; Schmp. 155°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +34.3°;  $[M]_D^{25}$ : +73° (*c* = 1.06, 0.3 *n* HCl).

6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') (VII): 1 g Diamino-dimethyldiphenyl VI (Racemat, (+)- oder (–)-Form) in siedendem Eisessig (10 ccm) wurde im Laufe einer Stunde mit 4 g Mesoxalesterhydrat in 10 ccm Eisessig versetzt. Nach weiterem 1-stdg. Erhitzen wurde mit Wasserdampf destilliert. Die zurückgebliebene dunkelrote, zähe Masse des Bis-[dioxindolcarbonsäureestern] wurde ohne weitere Reinigung mit 50 ccm 3-proz. Natronlauge versetzt und unter Durchleiten von Luft 2–3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde während dieser Zeit klar und nahm eine rotbraune Färbung an. Nach dem Filtrieren und Ansäuern fiel zunächst die gelbe Isatinsäure aus, die sich aber schnell unter Ringschluß zum 6.6'-Dimethyl-diisatyl-(7.7') orangerot färbte; Ausb.

1.2–1.3 g (90%). In allen drei Fällen wurden große rote Krystalle erhalten, die sich bei 390–400° zersetzen.

(+)-Form:  $[\alpha]_D^{25} +625^\circ$ ,  $[M]_D^{25} +2000^\circ$  (c=0.08; Pyridin)

(-)-Form:  $[\alpha]_D^{25} -637.5^\circ$ ,  $[M]_D^{25} -2040^\circ$  (c=0.08; Pyridin).

$C_{18}H_{12}O_4N_2$  (320.3) Ber. N 8.75 Gef. N 8.74 (Racemat), 8.65 ((+)-Form), 8.47 ((-)-Form).

Darstellung von 2-Phenyl-quinolin-dicarbonensäure-(4.5)-anhydrid aus Isatin-carbonsäure-(4) und der Isatincarbonensäure von Waldmann.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von H. Waldmann<sup>15)</sup> für die entsprechende Dicarbonensäure-(4.8): 1 g Isatin-carbonsäure-(4) (dargest. nach J. v. Braun<sup>16)</sup>) (a) bzw. 1 g einer nach H. Waldmann<sup>15)</sup> dargestellten Isatincarbonensäure (b), 1.2 g Acetophenon, 6.5 ccm Alkohol und 3.5 ccm 33-proz. Kalilauge wurden auf dem Wasserbad 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wurde mit Wasser verdünnt und mit  $n/4$  HCl vorsichtig angesäuert. Die Niederschläge lieferten durch langsame Vakuumsublimation bei 210° oder durch Umkrystallisieren aus Eisessig gelbe Nadeln, die identisch waren mit der von J. v. Braun<sup>16)</sup> erhaltenen Verbindung. Schmp. aus a und aus b 226–227°; Misch-Schmp. der Verbindungen aus a + b 226–227°.

#### Berichtigungen.

Jahrg. 82 [1949], Heft 3, S. 255 i. d. Tafel, 3. Formel v. o. lies „ $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot$  usw.“ statt „ $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot$  usw.“; Heft 4/5, S. 334, Zeile 16 u. 32 v. o., S. 335, Zeile 12 v. u., und S. 336, Zeile 8 v. o. lies „6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin“ statt „6-Oxy-2.3.5-triamino-pyrimidin“.