

Bei der Polymerisation des Styrols entstehen die Konfigurationen I und II mit gleicher Wahrscheinlichkeit, so dass in einer fertigen Polystyrolmolekel Stücke in Zickzackform mit Stücken in der gedrängten Form abwechseln werden. Die Zickzackstücke können durch Zugbeanspruchung beim Strömen der Lösungen nicht mehr verlängert werden¹⁾, wohl aber die gedrängten Teile.

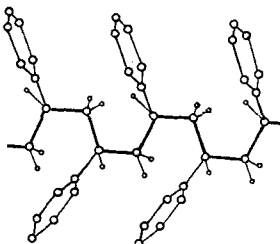


Fig. 3.

Die Verlängerung erfolgt offenbar erst, wenn die Zugbeanspruchung eine gewisse Grenze überschreitet, nämlich dann, wenn sie grösser geworden ist als die innermolekulare Anziehung durch die *van der Waals'schen* Kräfte. Es scheint uns naheliegend, die eingangs erwähnten optischen Effekte als eine Bestätigung der theoretischen Betrachtungen von *de Boer* anzusehen.

Das untersuchte Polystyrol stammt aus dem Freiburger Laboratorium, und wir sind Herrn Prof. *H. Staudinger* für dessen Überlassung zu grossem Dank verpflichtet.

Bern, Chemisches Laboratorium der Universität, organische Abt.
Strasbourg, Laboratoire de Mécanique des fluides et Ecole
Nationale du Pétrole.

162. Über die Darstellung des Amino-isatins und einiger Derivate

von *M. Hartmann* und *L. Panizzon*.

(30. X. 36.)

Durch die Arbeiten von *Erdmann*, *Baeyer*, *Sandmeyer*, *Heller* und anderen Autoren ist die Chemie des Isatins sehr umfangreich geworden; doch blieb ein einfaches Isatinderivat unbekannt, das Amino-isatin, sicher eine in mancher Hinsicht interessante Substanz. Seine Synthese zu versuchen war der Zweck unserer Arbeit.

Versuche, die wir anstellten, um direkt zum Dimethyl-amino-isatin zu gelangen, nach der Methode von *Sandmeyer*²⁾ aus *m*-Amino-dimethyl-anilin und Hydroxylamin-sulfat über den Isonitrosokörper,

¹⁾ Ausser durch Deformation des Tetraederwinkels.

²⁾ Helv. 2, 234 (1919).

ergaben Schwierigkeiten schon bei der Bildung der letztgenannten Substanz; auch die Methode über das entsprechende Thiocarbanilid führte zu keinem positiven Ergebnis. Wir versuchten deshalb, ausgehend von einem Nitro-isatin, durch Reduktion zum Amino-isatin zu gelangen. Schon im Jahre 1924 erhielten *Rupe* und *Stöcklin*¹⁾ durch Einwirkung von konz. Salpetersäure auf Isatin in konz. Schwefelsäure das 5-Nitro-isatin²⁾ und im Jahre 1926 *Rupe* und *Apotheker*³⁾ durch Hydrierung desselben mit Nickel und Wasserstoff eine farblose Substanz, die, wie sie selbst annehmen und wie wir bestätigen können, kein Amino-isatin, sondern Amino-dioxindol darstellt. Bei der katalytischen Hydrierung werden nämlich nicht nur 6 Wasserstoff-Atome aufgenommen, sondern 8, da gleichzeitig auch die Keto-Gruppe zu einer Alkohol-Gruppe reduziert wird.

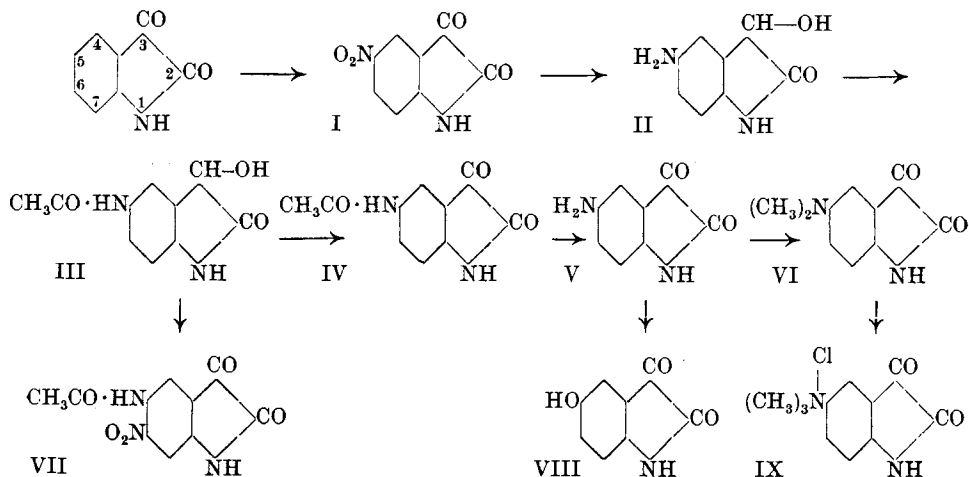
Es gelang uns dann, die Bedingungen und die Mittel herauszufinden, die die Darstellung des Amino-isatins durch Oxydation des Amino-dioxindols ermöglichten. Gerade die Bedingungen sind hier nicht ganz die geläufigen, und das ist vielleicht der Grund, weshalb die Darstellung dieser einfachen Verbindung bisher nicht gelungen ist. Um das Amino-dioxindol schonend oxydieren zu können, haben wir die Aminogruppe durch Acetylierung geschützt. Das so gewonnene Acetamino-dioxindol konnte mit Chromtrioxyd und Essigsäure leicht zum Acetamino-isatin oxydiert werden, ohne dass eine Ringsprengung stattfand; das ist um so auffälliger, als es gerade durch Oxydation mit Chromtrioxyd *Rupe* gelang, das Nitro-isatin in die Nitro-isatosäure überzuführen. Die Oxydation des Acetamino-dioxindols kann auch mit anderen Oxydationsmitteln bewerkstelligt werden, doch ist der Verlauf dann schwerer zu lenken und zu kontrollieren; so findet z. B. mit konz. Salpetersäure gleichzeitig auch Nitrierung statt. Die Verseifung des Acetamino-isatins erfolgt nicht sehr leicht. Am besten eignet sich 30-proz. Schwefelsäure. Das hat noch den Vorteil, dass beim Abkühlen der Lösung das Sulfat des Amino-isatins sich quantitativ abscheidet. Aus dem Sulfat erhält man durch Zugabe von Natriumacetat das freie 5-Amino-isatin als dunkelgefärbte Substanz, die sich in den meisten Lösungsmitteln schwer löst. Aus dem 5-Amino-isatin wurde durch Methylierung das 5-Dimethyl-amino-isatin dargestellt, und durch Diazotieren und Verkochen wurde das 5-Oxy-isatin erhalten. Die Methylierung von 5-Amino-isatin verlief nicht sehr leicht. Beim Arbeiten mit äquivalenten Mengen Ameisensäure und Formaldehyd fand keine Methylierung statt, sondern man erhielt komplizierte Kondensationsprodukte. Auch die Anwendung von Paraformaldehyd und konz. Ameisensäure führte

¹⁾ Helv. 7, 566 (1924); siehe auch *Rupe* und *Kersten*, Helv. 9, 578 (1926).

²⁾ Für die Ortsbezeichnung dieses Nitro-isatins vgl. *H. Rupe* und *P. Bohny*, Helv. 19, 1315 (1936), Fussnote 1.

³⁾ Helv. 9, 1054 (1926).

nicht zum Ziel. Besser eignete sich das Arbeiten mit einem Überschuss der beiden Reagentien in Gegenwart von Wasser. Die quar-
 tären Salze des 5-Dimethyl-amino-isatins sind gelb gefärbt; das
 Chlormethylat ist leicht löslich in Wasser.



Experimenteller Teil.

Katalytische Reduktion von 5-Nitro-isatin.

Das 5-Nitro-isatin (I) wurde nach der Vorschrift von *Rupe* und *Stöcklin*¹⁾ durch Einwirkung von konz. Salpetersäure auf eine Lösung von Isatin in konz. Schwefelsäure bei niedriger Temperatur hergestellt. Diese Methode eignet sich auch für grössere Ansätze und liefert ein reines Produkt (Smp. 248°, aus Propanol).

Bei der Hydrierung des 5-Nitro-isatins mit Nickel und Wasserstoff zeigte es sich, dass, wie auch *Rupe*²⁾ angibt, die Anwesenheit von Wasser für einen guten Verlauf der Reduktion notwendig ist. Die Menge Nickelkatalysator kann aber ohne weiteres auf die Hälfte der zu hydrierenden Substanz vermindert werden. Für grosse Ansätze arbeiteten wir unter Druck und bei gewöhnlicher Temperatur, unter Anwendung von wenig Alkohol als Lösungsmittel (das Dreifache der angewandten Substanz); nach der Reduktion wurde die Masse abfiltriert und der Rückstand, Katalysator + hydrierte Substanz, mit dem 10-fachen Volumen Wasser ausgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich dann das 5-Amino-dioxindol (II) in farblosen Krystallen aus. Diese Verarbeitung wird in einer Kohlendioxydatmosphäre ausgeführt. Bei einer kleinen Zugabe von Natriumbisulfit kann man die Substanz sehr gut aus Wasser umkrystallisieren (Smp. 212°).

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Helv. 9, 1054 (1926).

5-Acetamino-dioxindol (III).

Das Amino-dioxindol lässt sich leicht mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von Wasser acetylieren. Das Acetamino-dioxindol ist weiss, wenig löslich und viel beständiger als die Aminoverbindung. Beim Aufbewahren färbt es sich langsam schwach rötlich. Der Schmelzpunkt der aus Wasser umkrystallisierten Substanz liegt bei 260°.

Oxydation von 5-Acetamino-dioxindol.

Einwirkung von konz. Salpetersäure. Zu 200 cm³ konz. Salpetersäure (ca. 68-proz.) werden bei 0° 20 g 6-Acetamino-dioxindol in kleinen Portionen zugegeben. Die Temperatur steigt auf ca. 10° und die Lösung färbt sich rot; nach einer halben Stunde wird die Lösung auf Eis gegossen, die ausfallende Substanz abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die Verbindung ist schön krystallisiert, besitzt eine prächtig rote Farbe und lässt sich aus viel Wasser oder aus Ameisensäure umkrystallisieren. Bei kleinen Ansätzen erhält man oft die gleiche Substanz, aber in einer gelbbraunen Modifikation; erst beim Umkrystallisieren aus Wasser schlägt die Farbe in Rot um. Smp. 261°. Wie die Analyse zeigt, stellt aber diese Substanz nicht das Acetamino-isatin, sondern ein Nitroderivat desselben dar. Die Salpetersäure hat die Alkoholgruppe oxydiert, aber gleichzeitig die Substanz nitriert (VII).

4,064 mg Subst. gaben 7,17 mg CO₂ und 1,10 mg H₂O
 3,269 mg Subst. gaben 0,485 cm³ N₂ (22°, 754 mm)
 C₁₀H₇O₅N₃ Ber. C 48,19 H 2,83 N 16,88%
 (249) Gef. „ 48,12 „ 2,96 „ 17,03%

Einwirkung von Chromsäure. Herstellung von 5-Acetamino-isatin (IV). Nach wiederholten Versuchen erwies sich die folgende Arbeitsweise als die beste: 20 g Acetamino-dioxindol werden in 120 cm³ 70-proz. Essigsäure suspendiert und auf 90° erhitzt. Dazu wird langsam und unter Rühren eine Lösung von 14 g Chromtrioxyd in 30 cm³ Wasser zugetropft. Die Temperatur steigt auf 100—110°; zum Schluss wird sie während einer halben Stunde bei 90° gehalten. Beim Abkühlen scheiden sich dann in reiner Form schöne, dunkelrote Krystallnadeln ab, die, aus Eisessig umkrystallisiert, den Smp. 286° zeigen. Ausbeute ca. 15 g.

4,336 mg Subst. gaben 9,260 mg CO₂ und 1,615 mg H₂O
 3,781 mg Subst. gaben 0,437 cm³ N₂ (23°, 755 mm)
 C₁₀H₈O₃N₂ Ber. C 58,81 H 3,95 N 13,72%
 (204) Gef. „ 58,24 „ 4,17 „ 13,24%

Aus viel Wasser krystallisiert das 5-Acetamino-isatin mit 2 Mol Krystallwasser.

3,351 mg Subst. gaben 0,336 cm³ N₂ (24°, 754 mm)
 C₁₀H₈O₃N₂ + 2 H₂O Ber. N 11,67 Gef. N 11,43%

Verseifung von 5-Acetamino-isatin zum 5-Amino-isatin (V).

Die Verseifung der Acetylgruppe verlangt bei dieser Verbindung eine stärkere Säurekonzentration als man für solche Versuche gewöhnlich anwendet. 20 g Acetamino-isatin werden in 200 cm³ 30-proz. Schwefelsäure unter Rühren ca. 1 Stunde gekocht. Dabei geht die Substanz mit gelbbrauner Farbe in Lösung. Beim Abkühlen krystallisiert das gelbe Sulfat des Amino-isatins in sehr guter Ausbeute aus und kann nach dem Abnutschen mit Aceton von der noch anhaftenden Schwefelsäure befreit und getrocknet werden (24 g).

1,5430 g Subst. gaben 1,4110 g BaSO₄
 C₈H₆O₂N₂·H₂SO₄ Ber. H₂SO₄ 37,7 Gef. H₂SO₄ 38,4%

Zu einer Suspension von 24 g Amino-isatin-sulfat in 50 cm³ Wasser wird eine wässrige Lösung von 25 g Natriumacetat zugegeben und gut durchgemischt, bis alle gelben Körnchen verschwunden sind. Gleichzeitig fällt das Amino-isatin als dunkelbraun bis schwarz gefärbte Substanz aus. Ausbeute 14 g. Wenn man in verdünnterer Lösung arbeitet, erhält man es in kleinen schwarzen Krystallen mit metallischem Glanz. Das Amino-isatin ist schwer löslich in Wasser, in Aceton, in Alkohol und in Äther; es lässt sich aber aus Butylalkohol umkrystallisieren. Es löst sich in verdünnten Mineralsäuren zu den entsprechenden Salzen mit schwach gelber Farbe, in konz. Ameisensäure und konz. Schwefelsäure mit dunkelroter Farbe. Mit verdünnter Natronlauge gibt das Amino-isatin die für Isatin typische Reaktion: eine vorübergehende rotviolette Färbung; mit Ammoniak erhält man eine anhaltende violette Färbung. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 360°.

4,211 mg Subst. gaben 9,10 mg CO₂ und 1,40 mg H₂O
 3,019 mg Subst. gaben 0,447 cm³ N₂ (26°, 751 mm)
 C₈H₆O₂N₂ Ber. C 59,24 H 3,73 N 17,28%
 (162) Gef. „ 58,95 „ 3,72 „ 16,70%

5-Dimethyl-amino-isatin (VI).

Zu 5 g 5-Amino-isatin werden 15 cm³ Formaldehydlösung von 40% Gehalt und 10 cm³ Ameisensäure (100-proz.) zugegeben und die Mischung auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei findet eine lebhaftere Kohlendioxydentwicklung statt. Sobald diese aufhört, wird die Lösung verdünnt, im Vakuum eingedampft, in wenig verdünnter Salzsäure aufgenommen, wenn nötig von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und mit Natriumacetat versetzt. Das 5-Dimethyl-amino-isatin fällt als fein krystallisierte, dunkelviolette Substanz aus. Die Farbe variiert aber, wie beim 5-Amino-isatin, von Dunkelbraun-Braunrot bis Schwarz und hängt vom Feinheits- und Reinheitsgrad der Substanz ab. Mit Natronlauge erhält man auch hier die vorübergehende rote Färbung. Der Schmelzpunkt liegt bei etwa 215°.

4,187 mg Subst. gaben 9,535 mg CO₂ und 2,140 mg H₂O
 2,998 mg Subst. gaben 0,365 cm³ N₂ (24°, 754 mm)
 C₁₀H₁₀O₂N₂ Ber. C 63,13 H 5,30 N 14,73%
 (190) Gef. „ 62,11 „ 5,72 „ 13,88%

5-Dimethyl-amino-isatin-jodmethylat und -chlormethylat (IX).

9 g 5-Dimethyl-amino-isatin werden in einem Bombenrohr mit 50—60 cm³ trockenem Aceton und 5 cm³ Methyljodid versetzt und während 6 Stunden auf 90° erhitzt. Das Jodmethylat ist gelb gefärbt, schwer löslich in kaltem Wasser und kaltem Alkohol; es kann aus Wasser umkrystallisiert werden: Smp. 247—249° unter Zersetzung. Durch Umsetzen mit Silberchlorid in wässriger Suspension und Eindampfen im Vakuum der abfiltrierten Lösung erhält man das lösliche Chlormethylat. Seine Löslichkeit in Wasser beträgt ca. 10 %; Smp. 250° unter Zersetzung.

Diazotieren und Verkochen von 5-Amino-isatin.

Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 3,2 g 5-Amino-isatin und 6 cm³ konz. Salzsäure in 200 cm³ Wasser werden 20 cm³ n. Natriumnitrit-Lösung unter Rühren zugetropft. Die so hergestellte Diazolösung ist gelb gefärbt und kuppelt leicht mit R-Salz unter Bildung eines roten Farbstoffes. Zur Umwandlung in das 5-Oxyisatin wird die Diazolösung über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und hierauf langsam erwärmt. Es scheidet sich nach und nach die Oxyverbindung aus, deren Ausfallen durch ein 1-stündiges Sieden vervollständigt wird. Das so erhaltene 5-Oxyisatin (2,2 g) ist braunrot gefärbt und unlöslich in verdünnten Säuren und in den meisten Lösungsmitteln. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 360°.

3,988 mg Subst. gaben 8,615 mg CO₂ und 1,130 mg H₂O
 4,130 mg Subst. gaben 0,329 cm³ N₂ (21°, 756 mm)
 C₈H₅O₃N Ber. C 58,88 H 3,10 N 8,59%
 (163) Gef. „ 58,92 „ 3,17 „ 9,20%¹⁾

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ Oxy-isatin, wie übrigens auch Amino- und Dimethyl-amino-isatin sind schwer ganz rein zu erhalten.