

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Deutschen Universität
Prag

Über Isatincarbonsäuren

Von Hans Waldmann

(Eingegangen am 14. Dezember 1936)

Von den fünf möglichen Isatincarbonsäuren wurden bisher die Isatin-4-carbonsäure, die Isatin-7-carbonsäure und die Isatin-N-carbonsäure näher beschrieben. Die Isatin-4-carbonsäure haben v. Braun und Hahn¹⁾ durch Reduktion von Nitrophthalonsäure mit Ferrosulfat und Alkali erhalten. Die Isatin-7-carbonsäure ist von Sandmeyer²⁾ nach seiner Methode dargestellt worden, die darauf fußt, daß man aus einem aromatischen Amin, in diesem Falle Anthranilsäure, Chloralhydrat und Hydroxylamin die Isonitroso-acetverbindung herstellt, die mit konz. Schwefelsäure das Isatin liefert. Sandmeyer beschreibt die Isatin-7-carbonsäure als gelbbraune Substanz vom Schmp. 235°. Späterhin wiederholten Rupe und Guggenbühl³⁾ diese Kondensation und erhielten die gleiche Isatincarbonsäure. Sie zeigte alle typischen Reaktionen des Isatins, unterscheidet sich jedoch von diesem nach den genannten Autoren in ihrem Verhalten gegen Alkalien. Während Isatin in alkalischer Lösung zu farbloser Isatinsäure aufgespalten wird, „löst sich Isatin-7-carbonsäure mit braungelber Farbe in Alkalien. Selbst bei längerem Erwärmen der alkalischen Lösung tritt nur leichte Aufhellung ein“. Offenbar handelte es sich um kein völlig reines Produkt. Für die Isatin-7-carbonsäure gelang diese Reinigung durch Verseifung ihres Esters. Außer durch direkte Veresterung³⁾ der Isatin-7-carbonsäure wurde der Ester auch durch Kondensation des Methylesters

¹⁾ Ber. 56, 2343 (1923). ²⁾ Helv. chim. Acta 2, 234 (1919).

³⁾ Helv. chim. Acta 10, 926 (1927).

der Isonitrosoacet-antranilsäure gewonnen, der aus Anthranilsäuremethylester nach der Methode von Sandmeyer leicht zu erhalten ist. Die so gereinigte Isatin-7-carbonsäure zeigt den Schmp. 276—277° (Lit. 235°). In kaltem Alkali löst sie sich mit blutroter Farbe, die nach kurzer Zeit vollkommen verschwindet. Mit Acetophenon kondensiert sich die Isatin-7-carbonsäure bei Gegenwart von Alkali mit derselben Leichtigkeit wie das Isatin zu 2-Phenyl-chinolin-4,8-dicarbonsäure (8-Athophan-carbonsäure). Weiterhin wurde die Sandmeyersche Isatinsynthese auf p- und m-Aminobenzoësäure übertragen. Während die Reinigung der Isatin-7-carbonsäure über ihren Ester leicht zu bewerkstelligen ist (man kann das nach dem Ringschluß vorliegende Rohisatin direkt zur Veresterung verwenden), ist dies bei der Isatin-5-carbonsäure nicht der Fall. Die Schwierigkeit der Reinigung des Rohproduktes der Isatin-5-carbonsäure liegt darin, daß es durch das Oxim der Isatin-5-carbonsäure verunreinigt ist. Die Oximierung der Isatin-carbonsäure wird durch hydrolytische Spaltung¹⁾ der Isonitroso-verbindung bewirkt, die in Hydroxylaminsulfat und das entsprechende Amin zerfällt. Diese Spaltung verläuft im Falle der Isatin-7-carbonsäure weniger leicht als es bei der Isatin-5-carbonsäure der Fall ist. Zu völlig reiner Isatin-5-carbonsäure gelangt man aber, wenn man das Gemisch aus Isatin-5-carbonsäure und seinem Oxim mit Zinkstaub und verdünnter Essigsäure in der Kälte zu Hydroisatincarbonsäure und Amino-oxindolcarbonsäure reduziert und durch Oxydationsmittel zur Isatin-5-carbonsäure aufoxidiert. Mit Acetophenon gibt sie Athophan-6-carbonsäure, die isomer ist mit der aus Isatin-7-carbonsäure erhaltenen. Bei Verwendung von m-Aminobenzoësäure kann die Sandmeyersche Synthese zu 4- und 6-Isatincarbonsäure führen. Bis jetzt konnte nur die noch unbekannte Isatin-6-carbonsäure isoliert werden.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Isonitrosokörper

Isonitrosoacet-antranilsäuremethylester: 31,5 g Anthranilsäuremethylester wurden mit 1400 g Wasser, 35 g Chloralhydrat,

¹⁾ Wibaut u. Geerling, Rec. trav. chim. 50, 41 (1931).

54 g Hydroxylaminsulfat und 25 g konz. Schwefelsäure rasch zum Sieden erhitzt. Bereits zu Beginn des Siedens fällt das Kondensationsprodukt als weißes Krystallpulver aus. Nach 8 Minuten ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wurde filtriert und getrocknet.

Stickstoffbestimmung des nicht weiter umkristallisierten Produktes vom Schmp. 180°:

0,0264 g Subst.: 3,02 ccm N (21°, 738 mm).

$C_{10}H_{10}O_4N_2$ Ber. N 12,6 Gef. N 12,9

Isonitrosoacet-p-aminobenzoësäure: 39 g p-Aminobenzoësäure wurden in 1900 g Wasser aufgeschlämmt, mit 33 g konz. Schwefelsäure versetzt und gut verrieben. Das schwefelsaure Salz geht, nachdem man 47 g Chloralhydrat und 56 g Hydroxylaminsulfat zugesetzt hat, beim Erhitzen in Lösung. Schon aus der siedenden Lösung scheidet sich das Isonitrosoproduct ab. Nach 8 Minuten Kochen wurde filtriert. Der nicht weiter gereinigte Isonitrosokörper schmilzt noch nicht bei 310°.

0,0531 g Subst.: 6,27 ccm N (19°, 739 mm).

$C_9H_8O_4N_2$ Ber. N 13,5 Gef. N 13,4

Ganz analog wurden erhalten: Isonitrosoacet-p-aminobenzoësäuremethylester vom Schmp. 231° (analysiert) und die Isonitrosoverbindung aus m-Aminobenzoësäure, Schmp. 228°; feine weiße Nadeln (analysiert).

Isatin-7-carbonsäure

Isatin-7-carbonsäuremethylester: In 190 g auf 70° erwärmte konz. Schwefelsäure wurden unter Röhren vorsichtig 38 g Isonitrosoacet-o-aminobenzoësäuremethylester in kleinen Portionen eingetragen, so daß die Temperatur 75° nicht überschreitet. Nachdem alles mit dunkelroter Farbe in Lösung gegangen war, wurde noch 10 Minuten auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in 800 g Wasser gegossen und abfiltriert, mit Wasser gut ausgewaschen und getrocknet. Eventuell wird noch mit Bicarbonatlösung digeriert. Aus Chloroform lange gelbe Nadeln vom Schmp. 192°.

0,0320 g Subst.: 1,99 ccm N (24°, 735 mm).

$C_{10}H_8O_4N$ Ber. N 6,8 Gef. N 6,9

Oder man kocht zur Darstellung des Esters die Isatin-7-carbonsäure mit der 10-fachen Menge alkoholischer Salzsäure. Aufarbeitung wie bei H. Rupe und G. Guggenbühl (a. a. O.) angegeben.

Isatin-7-carbonsäuremethylester wurde mit alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler während 5 Stunden erhitzt. So dann wurde der Alkohol auf dem Wasserbad abgedampft, mit Salzsäure angesäuert, filtriert und der noch feuchte Rückstand mit kalter Natriumbicarbonatlösung behandelt, wobei die Isatin-7-carbonsäure mit orangeroter Farbe in Lösung ging. Aus dem Filtrat wurde die Isatin-7-carbonsäure durch Ansäuern erhalten. Aus Wasser orangefarbige derbe Krystalle vom Schmp. 276 bis 277°. Aus Pyridin orangegelbe breite Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt. Das Verhalten gegen Alkali wurde bereits oben angeführt.

0,0410 g Subst.: 2,6 ccm N (21°, 741 mm).

$C_9H_5O_4N$ Ber. N 7,3 Gef. N 7,2

2-Phenyl-chinolin-4,8-dicarbonsäure

2,1 g Isatin-7-carbonsäure, 2,5 g Acetophenon, 13 ccm Alkohol und 7 ccm 33%ige Kalilauge wurden 6 Stunden lang auf dem Wasserbade rückfließend erhitzt. Dann wurde der Alkohol weggedampft, mit Wasser verdünnt und vorsichtig mit sehr verdünnter Salzsäure angesäuert. Aus Nitrobenzol gelblich weiße Krystalle, die bei 310° noch nicht schmelzen.

0,0272 g Subst.: 1,19 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{17}H_{11}O_4N$ Ber. N 4,8 Gef. N 4,9

Isatin-5-carbonsäure

In 285 g konz. Schwefelsäure wurden bei 70—75° innerhalb 15 Minuten 57 g Isonitrosoacet-p-aminobenzoesäuremethylester unter Röhren eingetragen. Nachher wurde noch 10 Minuten bei 95° gehalten. Die blutrote Lösung wurde abgekühlt und in 1140 g Eiswasser eingegossen. Nach dem Erkalten wurde filtriert. Aus dem zunächst dunkelrot gefärbten Filtrat fällt nach längerem Stehen ein orangefarbiger Niederschlag (Oxim), der nach dem Abfiltrieren mit dem Rückstand des ersten Filtrates vereinigt wurde. Dieses Gemisch aus Isatin-5-carbonsäure und seinem Oxim wurde in der eben notwendigen

Menge verdünnter Sodalösung gelöst, die dunkelrote Lösung mit verdünnter Essigsäure angesäuert und solange mit Zinkstaub unter Schütteln versetzt, bis die leicht oxydable Lösung farblos geworden ist. Das Filtrat wurde mit Eisenchlorid und Salzsäure aufoxidiert und auf dem Wasserbade eingeengt. Nach dem Erkalten krystallisiert die Isatin-5-carbonsäure. Aus Wasser orangegelbe derbe Krystalle, die bei 292—293° u. Zers. schmelzen. Die Lösung in kaltem Alkali ist zunächst dunkelrot und wird rasch farblos.

Außerdem wurde die reine Isatin-5-carbonsäure auch noch durch Verseifen ihres Esters erhalten, analog wie bei der Isatin-7-carbonsäure bereits ausgeführt wurde.

0,0248 g Subst.: 1,62 ccm N (23°, 740 ccm).

$C_9H_5O_4N$ Ber. N 7,3 Gef. N 7,3

Isatin-5-carbonsäuremethylester

4,5 g Isatin-5-carbonsäure wurden mit 45 g methylalkoholischer Salzsäure gekocht. Nach 15 Minuten fällt bereits der Ester allmählich aus. Die Reaktion ist nach einer weiteren Stunde beendet. Der Ester wurde abfiltriert und mit kalter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, wobei nicht veresterte Säure in Lösung ging. Lange gelbe Nadeln aus Pyridin vom Schmp. 264°.

0,0291 g Subst.: 1,78 ccm N (24°, 735 mm).

$C_{10}H_7O_4N$ Ber. N 6,8 Gef. N 6,8

Isatin-5-carbonsäure- β -oxim bildet gelbe Krystalle, die unter vorhergehender Sinterung sich bei 282° zersetzen. Das entsprechende Esteroxim zeigt einen Zersetzungspunkt von 280°.

2-Phenyl-chinolin-4,6-dicarbonsäure

Analog der Darstellung der Atophan-8-carbonsäure. Aus Nitrobenzol farblose Krystalle, die bei 310° noch nicht schmelzen.

0,0253 g Subst.: 1,11 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{17}H_{11}O_4N$ Ber. N 4,8 Gef. N 4,9

Isatin-6-carbonsäure

In 50 g auf 80—85° erwärmte konz. Schwefelsäure wurden unter Röhren 10 g Isonitrosoacet-m-aminobenzoesäure in kleinen

Portionen eingetragen. Dann wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde bei 95° gerührt. Nach dem Verdünnen mit 200 ccm Eiswasser wurde filtriert, wobei nur ein geringer Rückstand verblieb. Das dunkelrote Filtrat schied nach 64 Stunden einen Niederschlag aus, von dem abfiltriert wurde. Nach weiteren 24 Stunden fiel die Isatin-6-carbonsäure als gelbbrauner, grob krystallinischer Niederschlag aus. Nach weiterem Stehen fällt aus diesem Filtrat hauptsächlich die Oximverbindung aus. Die Isatin-6-carbonsäure ist nach dem Umkristallisieren aus Wasser bereits rein. Prächtige orangefarbige Krystalle, die bei 292° u. Zers. schmelzen.

0,0142 g Subst.: 0,88 ccm N (15° , 758 mm).

$C_9H_5O_4N$ Ber. N 7,3 Gef. N 7,2

Isatin-6-carbonsäuremethylester

Durch 5-stündiges Kochen mit der 10-fachen Menge methylalkoholischer Salzsäure. Die Aufarbeitung war analog der beim Isatin-7-carbonsäuremethylester angegebenen. Aus Pyridin prächtige orangegelbe Nadeln vom Schmp. 209° .

0,0213 g Subst.: 1,27 ccm N (17° , 747 mm).

$C_{10}H_7O_4N$ Ber. N 6,8 Gef. N 6,9