

Mitteilung aus dem Institut für chemische Technologie der Technischen Hochschule und der Universität Breslau

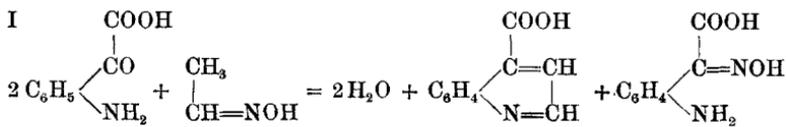
Synthese des 5-Methoxy-isatins

Von Erwin Ferber und Gotthard Schmolke

(Eingegangen am 21. März 1940)

Wegen des Interesses, welches der Chininsäure als wesentlichem Bestandteil des Chininmoleküls zukommt, hat es nicht an Versuchen gefehlt, einen Weg zur billigen Herstellung dieser Säure zu finden. Nach Abschluß eigener dahingehender Versuche¹⁾ erschien die Arbeit von E. Thielepape u. A. Fulde²⁾, die eine zusammenfassende Literaturangabe sowie einen neuen Weg zur Herstellung der Chininsäure gibt. Trotzdem möchten wir kurz unsere schon einige Zeit zurückliegende Arbeit hier wiedergeben.

Nach Arbeiten von J. Pfitzinger³⁾ ist es möglich, durch Kondensation von Isatin mit Acetaldoxim bzw. Aceton im alkalischen Medium Cinchoninsäure (I) bzw. α -Methyl-cinchoninsäure (II) herzustellen. Bei der Nacharbeitung erhielten wir von der Cinchoninsäure 23,6%, von der α -Methyl-cinchoninsäure 73,3% Ausbeute (bez. auf Isatin). Das Acetaldoxim wurde nach J. Petraczek⁴⁾ und H. Wieland⁵⁾ hergestellt.



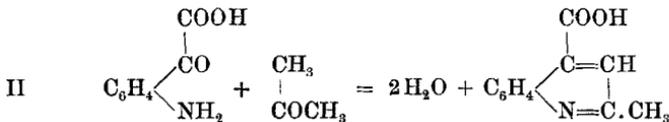
¹⁾ Dipl.-Arbeit G. Schmolke, Techn. Hochschule Breslau, 1938.

²⁾ E. Thielepape u. A. Fulde, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1432 (1939).

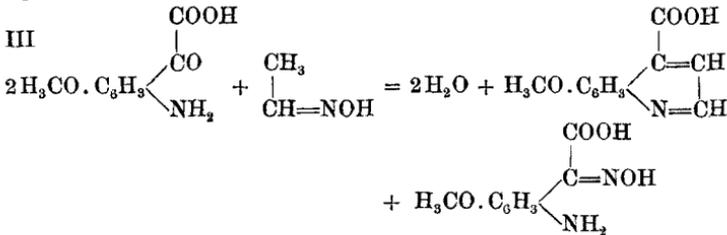
³⁾ J. Pfitzinger, J. prakt. Chem. (2) **56**, 283 (1897); **66**, 263 (1902).

⁴⁾ J. Petraczek, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2784 (1882).

⁵⁾ H. Wieland, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1677, Anm. 1 (1907).



In gleicher Weise müßte es möglich sein, über das 5-Methoxy-isatin und Acetaldoxim zur Chininsäure (III) zu gelangen:



Diese Aufgabe steht und fällt mit der Möglichkeit, das 5-Methoxy-isatin in guter Ausbeute herzustellen.

Folgende Verfahren sind bekannt:

1. Patent der Firma Kalle & Co.¹⁾ Man behandelt 6-Nitro-3-methoxy-benzaldehyd mit Blausäure, verseift das entstandene Cyanhydrin zur entsprechenden Mandelsäure, reduziert diese mit Zinkstaub und Sodalösung oder Ammoniak zum Hydroxylaminderivat, versetzt mit einer Mineralsäure und führt das gewonnene Reaktionsprodukt in 5-Methoxy-isatin über durch Schmelzen, Kochen mit Essigsäureanhydrid oder Erwärmen mit Sodalösung. (Versuchsbeschreibungen mit Zahlenangaben fehlen; Ausbeuten offenbar nur gering.)

2. Oxydation des aus dem Methoxy-5-nitro-2-benzaldehyd mit Aceton entstandenen 5,5'-Dimethoxy-indigos²⁾.

3. Kondensation des Oxalimidchlorids mit konz. Schwefelsäure zu 5-Methoxy-isatin³⁾ (Ausbeute sehr gering, nur als Phenylhydrazon nachzuweisen).

4. Kondensation von p-Anisidin mit Mesoxalsäure-äthylester in essigsaurer Lösung zu p-Methoxy-dioxindol-carbon-

¹⁾ Kalle & Co., DRP. 184693, 184694; C. 1909, II, 2055; Frdl. 10, 523; vgl. auch Beilstein (4) XXI, 606.

²⁾ P. Friedländer, S. Bruckner u. G. Deutsch, Liebigs Ann. Chem. 388, 44 (1912).

³⁾ R. Bauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2650 (1907); 42, 2112 (1909).

säure-äthylester (Ausbeute 33—37%), Verseifen des Esters mit Alkalien zu p-Methoxy-indol. Dieses läßt sich mit Eisenchlorid in salzsaurer Lösung zu 5-Methoxy-isatin oxydieren¹⁾.

Diese Verfahren sind aber, entweder was die Ausgangssubstanzen anbetrifft teuer, oder umständlich in ihrer Durchführung und liefern nur geringe Ausbeuten. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, auf einem anderen Weg zum 5-Methoxyisatin zu gelangen. Dabei stellte schon T. Sandmeyer²⁾ fest, daß die Reaktion, bei der durch Wechselwirkung zwischen Arylaminen, Chloralhydrat und Hydroxylamin-monosulfonsäure Isonitroso-acetanilide entstehen, die durch Erwärmen mit konz. Schwefelsäure in die entsprechenden Isatine übergehen, sich nicht in allen Fällen durchführen läßt, u. a. auch nicht beim p-Anisidin.

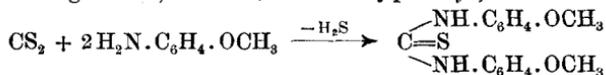
Auch J. Martinet³⁾, der zahlreiche Untersuchungen über den Indolringschluß anstellte, gelang es nicht, aus dem p-Anisidin durch Ringschluß zum 5-Methoxyisatin zu kommen.

Weiter kündigten J. Pfitzinger⁴⁾ und R. Bauer⁵⁾ vor längerer Zeit Arbeiten über dieses Thema an, die aber bisher nicht erschienen sind.

J. Halberkann⁶⁾ erklärt alle diese negativen Ergebnisse damit, daß die zum Stickstoff in p-Stellung befindliche Äthergruppe ein sterisches Hindernis bilde.

Dessen ungeachtet nahmen wir die Synthese des 5-Methoxyisatins in Angriff. Bei unserem Versuch lehnten wir uns an das bekannte Verfahren von Sandmeyer zur Herstellung von Isatin an, wie es im wesentlichen in den Patenten der Firma Rudolf Geigy & Co.⁷⁾ niedergelegt ist. Unsere Synthese sollte folgenden Verlauf nehmen:

I. Herstellung des N,N'-Bis-(4-methoxyphenyl)-thioharnstoffs



¹⁾ J. Halberkann, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, II, 3079 (1921).

²⁾ T. Sandmeyer, Helv. chim. Acta **2**, 234 (1909).

³⁾ J. Martinet, Ann. Chim. (9) **11**, 15 u. 24.

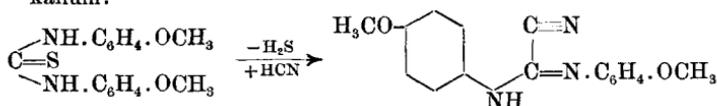
⁴⁾ J. Pfitzinger, J. prakt. Chem. (2) **66**, 264 (1902).

⁵⁾ R. Bauer, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2113 (1909).

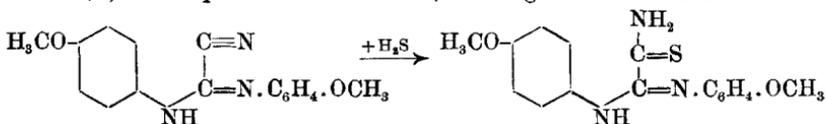
⁶⁾ J. Halberkann, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, II, 3079 (1921).

⁷⁾ DRP. 115169, 113979, 113980, 113981.

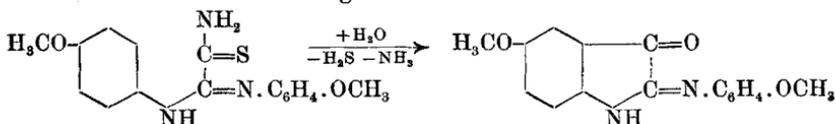
- II. Überführung des Thioharnstoffs in Oxalsäure-nitril-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) mittels basischem Bleicarbonat und Cyankalium:



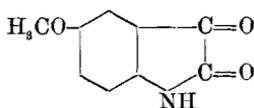
- III. Überführung der Hydrocyanverbindung in Thioxalsäure-amid-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) durch gelbes Schwefelammon:



- IV. Überführung des Thioamids in das 5-Methoxy-isatin- α -p-anisidid durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure:



- V. Verkochen mit verd. Mineralsäure zum 5-Methoxy-isatin:



Die erste Stufe, der N,N'-Bis-(4-methoxy-phenyl)-thioharnstoff, wurde nach der Vorschrift von Gattermann-Wieland¹⁾ wie das gewöhnliche Thiocarbamid dargestellt. Die Ausbeute war gut; der Körper besaß die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften.

Die zweite Stufe, die gleichzeitige Entschwefelung und Umsetzung mit HCN, verlief glatt, wobei sich als bestes Entschwefelungsmittel basisches Bleicarbonat bewährte. Der entstandene Körper ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

In der dritten Stufe traten bereits erhebliche Schwierigkeiten auf. Mit der in dem Patent von Geigy angegebenen Ammonsulfidlösung setzte selbst nach 3-tägigem Rühren bei Zimmertemperatur keine merkliche Reaktion ein. Der Versuch wurde so abgeändert, daß die fein gepulverte Substanz längere

¹⁾ L. Gattermann, Die Praxis des organischen Chemikers, 24. Aufl. Verlag Walter de Gruyter u. Co. (1936), S. 179.

Zeit mit einer hoch konzentrierten, wäßrigen Ammonsulfid-lösung bei 45° gerührt wurde. Das krystalline Reaktionsprodukt wurde scharf abgesaugt, ausgewaschen und in 1%-iger Salzsäure gelöst. Das entstandene Thioamid ging in Lösung und wurde aus dieser durch NH_3 wieder ausgefällt. Auch dieser Körper ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Die größten Schwierigkeiten traten bei dem Ringschluß mit konz. Schwefelsäure auf. Das zunächst entstehende Anilid ist erheblich in Wasser löslich, so daß alle Versuche, es zu isolieren, fehlschlagen. Es wurde schließlich folgender Weg eingeschlagen: Nach der Kondensation mit konz. Schwefelsäure wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, der ausgeschiedene Schwefel durch Filtration durch ein Glasfilter abgetrennt und das Reaktionsprodukt sofort auf so viel Eis gegossen, daß nach dem Auftauen die Schwefelsäure im Verhältnis 1:3 verdünnt wurde. Anschließend wurde das entstandene Anilid sofort zum 5-Methoxy-isatin verkocht. Die Ausbeute betrug jedoch nur 6,0%. Es ist aber zu erwarten, daß bei Anwendung von rauchender Schwefelsäure, wie es Wieland, Semper und Gmelin¹⁾ bei der Darstellung des p-Methoxy- α -isatoxims getan haben, die Ausbeute sich steigern läßt.

Versuchsteil

N,N'-Bis-(4-methoxyphenyl)-thioharnstoff (I)

250 g p-Anisidin wurden mit 250 g Schwefelkohlenstoff, 250 g Alkohol und 50 g Kaliumhydroxyd 4½ Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad in mäßigem Sieden gehalten. Überschüssiger Schwefelkohlenstoff und Alkohol wurden abdestilliert, der Rückstand in kaltem Wasser aufgenommen und filtriert. Die Krystallmasse wurde mit Wasser und wenig Alkohol gewaschen. Aus Alkohol umkrystallisiert: feine weiße, etwas bläulichige Nadelchen. Ausbeute 190 g (65,5% d. Th.) Schmelzp. 188°.

Oxalsäure-nitril-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) (II)

133 g des Thioharnstoffs wurden zu einer Paste, die aus 42 g KCN, 120 ccm Wasser und 177 g basischem Bleicarbonat bestand, hinzugegeben, mit 300 g Alkohol verdünnt und etwa

¹⁾ H. Wieland, L. Semper u. E. Gmelin, Liebigs Ann. Chem. 367, 76 (1909).

2 Stunden unter lebhaftem Rühren auf 50—60° erwärmt. Das Bleicarbonat färbte sich schnell schwarz, und nach einiger Zeit begannen sich grobe Nadelchen von gelber Farbe auszuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion, die daran erkannt wurde, daß eine Probe der Reaktionslösung frisches Bleicarbonat beim Kochen nicht mehr schwarz färbte, wurde abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde mit warmem Benzol ausgelaugt. Aus dem heißen Benzol schieden sich feine, ineinander verfilzte Nadelchen ab. Ausbeute 96 g (73,5% d. Th.), Schmelzp. 157°.

10,558 mg Subst.: 1,295 ccm N₂ (18°, 758 mm).

C₁₆H₁₅O₂N₃ Ber. N 14,96 Gef. N 14,35

0,0238 g Subst. + 0,6497 g Campher: $\Delta = 5^\circ$.

C₁₆H₁₅O₂N₃ Ber. Mol.-Gew. 281 Gef. Mol.-Gew. 294

Thioxalsäure-amid-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) (III)

Die zur Umsetzung notwendige wäßrige Ammonsulfidlösung wurde folgendermaßen bereitet: 1760 g NH₃ (35%-ig) wurden mit 168 g H₂S gesättigt und darin noch 98 g Schwefel gelöst.

10 g Hydrocyanverbindung wurden fein gepulvert, mit 50 ccm der gelben Schwefelammonlösung versetzt und bei 45° 6 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Wasser gewaschen, der krystalline Rückstand in 1%-iger Salzsäure gelöst und das Thioamid aus dem Filtrat mit Ammoniak wieder ausgefällt. Ausbeute 4,5 g (40,2% d. Th.), Schmelzpunkt 147° u. Zers.

Die praktische Ausbeute beträgt jedoch 100%, da der Rückstand nicht umgesetzte Ausgangssubstanz ist, die zum nächsten Versuch wieder verwendet werden kann.

Das Thioamid liefert, aus Alkohol umkrystallisiert, goldgelbe Prismen, die in Benzol und verd. Salzsäure gut löslich, in Alkohol und Äther wenig löslich sind.

113,15 mg Subst.: 82,10 mg BaSO₄.

C₁₈H₁₇O₂N₃S Ber. S 10,17 Gef. S 9,96.

5-Methoxy-isatin (IV u. V)

10 g Thioamid werden nach und nach in 50 g konz. Schwefelsäure bei 65° eingetragen. Nachdem etwa die Hälfte

der Menge eingetragen war, trat unter Erwärmung lebhaftere Reaktion ein, wobei unter Aufschäumen Schwefeldioxyd entweicht. Der Rest der Substanz wurde, nachdem die Temperatur wieder auf 65° zurückgegangen war, nach und nach zugegeben. Zum Schluß wurde kurze Zeit auf 75° erwärmt, wobei beim Umrühren noch etwas Schwefeldioxyd entwich. Während der Reaktion schlug die Farbe von einem trüben Graubraun in ein intensives Rot um. Nachdem der Reaktionsbrei abgekühlt war, wurde der ausgeschiedene Schwefel abgesaugt und das Filtrat unter gutem Umrühren auf 150 g fein gestoßenes Eis gegossen. Nach dem Auftauen wurde die Lösung langsam bis zum Sieden erhitzt. Bereits bei einer Temperatur von $30\text{--}40^{\circ}$ schied sich eine klebrige harzige Masse ab. Nach Erreichung der Siedetemperatur machte sich Krystallbildung bemerkbar. Hierauf wurde 10 Minuten im Sieden gehalten und nach dem Erkalten filtriert. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, mit Tierkohle gekocht und heiß filtriert. Beim Abkühlen schied sich aus dem rotvioletten Filtrat das 5-Methoxyisatin in langen dünnen Nadeln aus. Durch weiteres Auskochen des Rückstandes, sowie aus dem neutralisierten sauren Filtrat der Verkochung wurden noch weitere geringe Mengen gewonnen. Das 5-Methoxyisatin ist in Wasser etwa 1:100 löslich, in schwachen Säuren steigt die Löslichkeit beträchtlich an. Ausbeute 0,34 g (6,05% d. Th.), Schmelzp. 201° .

Einige Kryställchen, in konz. Schwefelsäure gelöst, gaben, mit thiophenhaltigem Benzol geschüttelt, eine intensive blaugrüne Färbung, die bei Zugabe von einem Tropfen Wasser an der Eintropfstelle in ein leuchtendes Himmelblau umschlug.

Zur weiteren Charakterisierung wurde aus essigsaurer Lösung das Phenylhydrazon dargestellt. Es fiel als gelber flockiger Niederschlag aus und wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Die feinen dunkelgelben Nadeln des Hydrazons schmolzen, wie in der Literatur angegeben, bei 219° .