

Über organische Katalysatoren. XXXVII¹⁾

Künstliche Dehydrasen. VII²⁾

Von W. LANGENBECK, K. RÜHLMANN, H. H. REIF und F. STOLZE

Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Phenyl-, Styryl-, Indolo- und Cumarono-Isatine wurden hergestellt und ihre katalytische Aktivität bei der Dehydrierung der α -Aminosäuren geprüft. Mit Dimethylformamid als Lösungsmittel konnte die Wirkung der neuen Katalysatoren verstärkt werden. Durch Verwendung von Lösungsmittelgemischen gelang es, die Geschwindigkeit der Reaktion weiter zu steigern.

α -Aminosäuren lassen sich mit Isatin, das nach einem Hauptvalenzmechanismus als Wasserstoffüberträger wirkt, katalytisch zu Aldehyd, Ammoniak und Kohlendioxyd dehydrieren³⁾.

Versuche zur Steigerung der Aktivität des Isatins durch Substituenten führten zu den hochwirksamen Isatincarbonsäuren⁴⁾. Da die Variationsmöglichkeiten am Phenylrest des Isatins gering sind, griffen W. LANGENBECK und Mitarbeiter zu höher kondensierten Ringsystemen. Zunächst wurden die drei isomeren Naphthisatine geprüft⁵⁾. In Weiterführung der eingeschlagenen Richtung wurden nun Phenyl-, Styryl-, Indolo- und Cumarono-Isatine hergestellt. Der Übergang von Phenyl- oder Styryl-Isatinen zu Indolo- oder Cumarono-Isatinen sollte die Wirkung der Substituenten steigern, da wir vermuteten, daß die Elektronenverschiebung durch den ebenen Bau der heterocyclischen Ringe

¹⁾ XXXVI. Mittel.: H. MIX, W. TITTELBACH-HELMRICH u. W. LANGENBECK, Chem. Ber. **89**, 69 (1956).

²⁾ VI. Mittel.: H. MIX, Liebigs Ann. Chem. **592**, 146 (1955).

³⁾ Zusammenfassungen in a) W. LANGENBECK, Die org. Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1949; b) W. LANGENBECK, Erg. Enzymforsch. **2**, 314 (1933); c) H. MIX, W. LANGENBECK, Erg. Enzymforsch. **13**, 207 (1954).

⁴⁾ W. LANGENBECK, L. WESCHKY, O. GÖDDE, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 672 (1937).

⁵⁾ W. DETHLOFF u. K. SCHREIBER, Ber. dtsch. chem. Ges. **83**, 157 (1949).

erleichtert würde. Trotzdem gelang es auf diesem Wege nicht, über die Aktivität des Isatins hinauszukommen.

Die Darstellung der neuen Fermentmodelle ging in allen Fällen von den Aminen aus, die nach MARTINET⁶⁾ mit Mesoxalester in die entsprechenden Isatine übergeführt wurden. Beim Diphenylenoxyd gelang es so, alle theoretisch möglichen Isomeren zu erhalten. Der Ringschluß, ausgehend vom 2- oder 3-Amin sollte zu Isomeregemischen führen. In der Tat waren die Produkte auch durch häufige fraktionierte Umfällung nicht kristallin zu erhalten. Es gelang jedoch, die Isomeren chromatographisch zu trennen. Um die Möglichkeit der Aktivierung durch Substituenten prüfen zu können, wurden zusätzlich einige Carboxylderivate der Cumarono-Isatine hergestellt. Vom Carbazol konnten vier isomere Isatine erhalten werden. In einem Fall wurde das N-Wasserstoff-Atom durch eine CH_3 -Gruppe ersetzt, um über die Wirksamkeit der NH-Gruppe des Carbazols Aufschluß zu bekommen. Die Synthesen der Phenylisatine gingen vom m- und p-Aminodiphenyl aus, die der Styryl-Isatine vom m- und p-Aminostilben.

Zur Aufklärung der Struktur der gewonnenen Stoffe wurden einige der Isatine in alkalischer Lösung mit H_2O_2 zu den entsprechenden Anthranilsäuren oxydiert⁷⁾. Die Aminogruppen wurden diazotiert und mit Alkohol verkocht. Durch Identifizierung der so erhaltenen Carbonsäuren konnte einwandfrei die Konstitution der Isatine bewiesen werden.

Da die Aktivität der höher kondensierten Ringsysteme durchweg geringer als die des Grundkörpers Isatin war, konnte man einen Einfluß der Molekülgröße vermuten, der sich dem der Reaktionsfähigkeit der CO-Gruppe überlagert. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden die Redoxpotentiale als Maß für die Polarität der Katalysatoren polarographisch bestimmt und mit der Dehydraseaktivität verglichen⁸⁾.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß bei ähnlicher Molekülgröße und -form die Dehydraseaktivität mit zunehmendem Redoxpotential steigt, während bei Stoffen von gleichem Redoxpotential ein Anwachsen der Molekülgröße ein Absinken der Aktivität zur Folge hat. Reaktionskinetisch war das zu erwarten, da die Molekülgröße in den sterischen Faktor der Aktionskonstante der ARRHENIUSSchen Gleichung eingeht.

Wie schon frühere Arbeiten zeigten¹⁾, hängt die Geschwindigkeit der Aminosäuren-Dehydrierung nicht allein von den Katalysatoren, sondern auch vom Reaktionsmedium, d. h. von den verwendeten Lö-

⁶⁾ J. MARTINET, Ann. Chim. (9) **11**, 15 (1919); (9) **11**, 85 (1919).

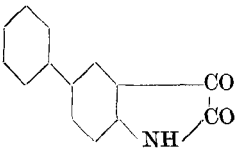
⁷⁾ Kalle u. Co., DRP. 375 616 (1924); Chem. Zbl. **1924**, I 966.

⁸⁾ Vgl. auch H. CASSEBAUM, Z. Elektrochem. **58**, 515 (1954).

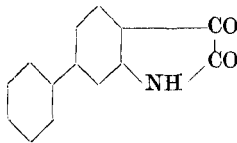
Tabelle 1
Dehydraseaktivität von Isatinderivaten
Temperatur: 40°

Isatinderivat	Mol Kataly- sator	Redox- pot.	Entfärbungszeit (Min.) in wäbr.	
			Pyridin	Dimethyl- formamid
Isatin	$2 \cdot 10^{-5}$	+0,15	45	35
5-Phenylisatin (I)	$2 \cdot 10^{-5}$	+0,24	45	
6-Phenylisatin (II)	$2 \cdot 10^{-5}$	+0,25	45	
6-Styrylisatin (IV)	$2 \cdot 10^{-5}$	+0,23	65	
5-Styrylisatin (III)	$2 \cdot 10^{-5}$	+0,21	70	
Isatin	10^{-4}	+0,15	10	10,25
Indolo-2',3':5,6-isatin (V) ?	10^{-4}		28	20
1-Methyl-(indolo-2',3':5,6-isatin) (Va) ?	10^{-4}		25	19
Indolo-3',2':6,7-isatin (VI) ?	10^{-4}		33	23
Indolo-3',2':5,6-isatin (VII) ?	10^{-4}		157	70
Cumarono-3',2':6,7-isatin (VIII)	10^{-4}	+0,28	20	12
Cumarono-2',3':5,6-isatin (IX)	10^{-4}	+0,26	20	12
Cumarono-3',2':4,5-isatin (X)	10^{-4}	+0,25	22	12
Cumarono-3',2':5,6-isatin (XI)	10^{-4}	+0,22	30	16
Cumarono-2',3':4,5-isatin (XII)	10^{-4}	+0,21	44	19
Cumarono-2',3':6,7-isatin (XIII)	10^{-4}	+0,20	43	17
6'-Carboxy-(Cumarono-3',2':4,5-isatin) (XVa) ?	10^{-4}	+0,26		15
5'-Carboxy-(Cumarono-3',2':5,6-isatin (XVI b) ?	10^{-4}	+0,25		17
6'-Carboxy-(Cumarono-2',3':5,6-isatin) (XV b) ?	10^{-4}	+0,24		17
(Cumarono-2',3':4,5-isatin)carbonsr.-7(XIV)	10^{-4}	+0,23		17
5'-Carboxy-(Cumarono-2',3':4,5-isatin) (XVI a) ?	10^{-4}	+0,20		22

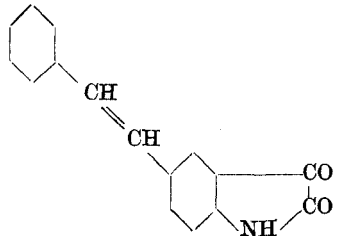
Formeln:



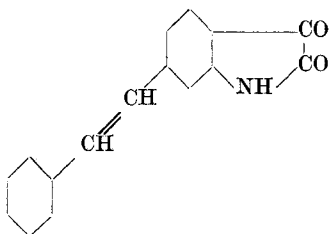
I



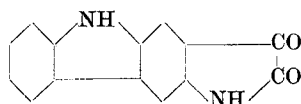
II



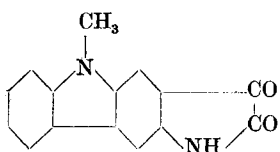
III



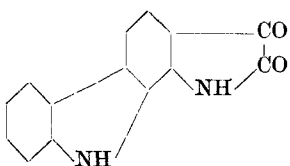
IV



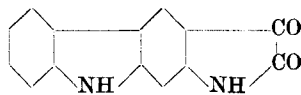
V?



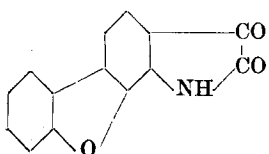
Va?



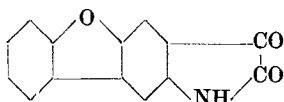
VI?



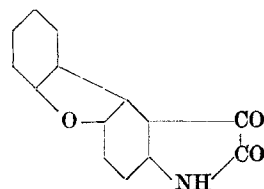
VII?



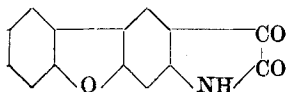
VIII



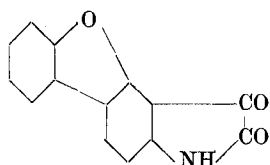
IX



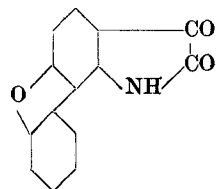
X



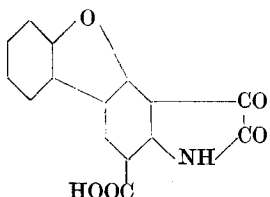
XI



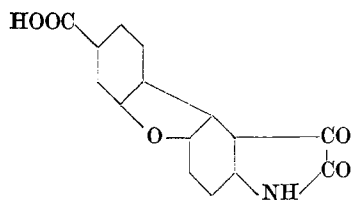
XII



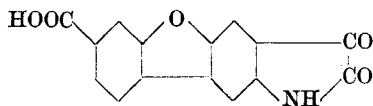
XIII



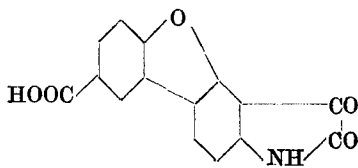
XIV



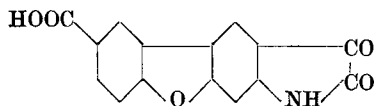
XVa?



XVb ?



XVIa ?



XVIb ?

sungsmitteln ab. So beschleunigte Pyridin den zeitlichen Ablauf der Aminosäuren-Dehydrierung außerordentlich. Auf Grund von Lösungsschwierigkeiten bei einigen der untersuchten Stoffe wurde nun Pyridin durch Dimethylformamid ersetzt. Durch diesen Wechsel wurde die Aktivität der Katalysatoren nochmals beträchtlich gesteigert.

Tabelle 2

Beschleunigung der Aminosäuren-Dehydrierung durch Dimethylformamid
Temperatur: 40°

Isatinderivat	Katal. Konz.	Entfärbungszeiten (Min.) in wäßrigem	
		Pyridin	Dimethyl- formamid
Isatin	10^{-4}	10	10,25
Isatin	$2 \cdot 10^{-5}$	45	35
5,7-Dibromisatin	10^{-4}	15	10
6-Styrylisatin	10^{-4}	15	12
Indolo-3',2'-6,7-isatin	10^{-4}	33	23
Cumarono-3',2'-6,7-isatin	10^{-4}	20	12
Cumarono-3',2'-5,6-isatin	10^{-4}	30	16
Isatin-4-carbonsäure	10^{-5}	25	6

Isatin in einer Konzentration von 10^{-4} Mol wird durch Dimethylformamid gegenüber Pyridin nicht aktiviert. Beim Dibromisatin beträgt der Unterschied der Entfärbungszeiten schon 5 Minuten und bei den Isatinen des Diphenylenoxydes 8–14 Minuten.

Ob von Dimethylformamid und Pyridin — wie wir vermuteten — zwei verschiedene Reaktionen beschleunigt werden, sollten Versuche mit Lösungsmittelgemischen erweisen. In der Tat wurden in allen Fällen, in denen basische Lösungsmittel mit Dimethylformamid gemischt

wurden, Minima der Entfärbungszeit festgestellt. An diesen Punkten verlief also die Gesamtreaktion am schnellsten.

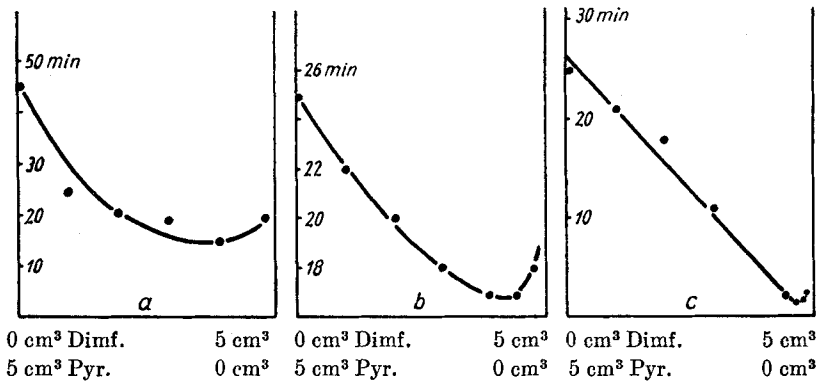


Abb. 1. Entfärbungszeiten verschiedener Katalysatoren in Gemischen wechselnder Zusammensetzung aus Pyridin-Dimethylformamid. a) Cumar.-2',3':4,5-Isatin 10^{-4} Mol, b) Ind.-2',3':5,6-Isatin 10^{-4} Mol, c) Isatin-4-carbonsäure $2 \cdot 10^{-5}$ Mol

Die Minima wurden stets bei geringen Zugaben der basischen Lösungsmittel zu Dimethylformamid erreicht. Die Wirkung der Protonenaffinität des tertiären Amins macht sich also stärker bemerkbar als die Wirkung des Dimethylformamids. Bei der Isatincarbonsäure und dem Cumarono-Isatin liegt das Minimum besonders weit rechts.

Tabelle 3

Beschleunigende Wirkung von Säureamiden auf die Dehydrierung von α -Aminosäuren

Katalysator: $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Isatin-4-carbonsäure; Temperatur: 40°

Organisches Lösungsmittel	Entfärbungszeit (Sec.)	
	Substrat A	Substrat B ⁹⁾
2 cm ³ Triäthylamin, 3 cm ³ Alkohol	50	100
2 cm ³ Triäthylamin, 2 cm ³ Dimethylformamid 1 cm ³ Alkohol	15	30
2 cm ³ Triäthylamin, 2 cm ³ Diäthylformamid 1 cm ³ Alkohol	40	
2 cm ³ Triäthylamin, 2 cm ³ Methylformamid 1 cm ³ Alkohol	20	
2 cm ³ Triäthylamin, 2 cm ³ Diäthylacetamid, 1 cm ³ Alkohol	35	
1 cm ³ Triäthylamin, 3 cm ³ Dimethylformamid 1 cm ³ Alkohol		30

⁹⁾ Substrat B enthielt halb so viel Alanin wie Substrat A.

Um die Wirkungsweise des Dimethylformamids zu klären, wurden die Versuche mit anderen Säureamiden wiederholt. Stets zeigte sich ein ähnlicher Einfluß. Er dürfte also auf die Amidgruppe des Lösungsmittels zurückzuführen sein, wobei aber zu beachten ist, daß er beim Dimethylformamid bei weitem am stärksten ist.

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

I. Darstellung der Isatine

Gleiche Mengen Amin und Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat wurden in der 10fachen Menge Eisessig gelöst und 3–4 Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung dunkelrot oder dunkelbraun. Die Hauptmenge Essigsäure und gebildetes Äthylacetat wurde mit Wasserdampf abgetrieben und die Reaktionslösung mit verdünnter Kalilauge im Überschuß versetzt. Hierbei schlug die Farbe von rot über violett nach gelb um. Zur Oxydation wurde anschließend 3–5 Stunden auf einem siedenden Wasserbad Luft durch die alkalische Lösung gesaugt. Dann wurde filtriert, mit destilliertem Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das Isatin fiel dabei in roten bis braun-violetten Nadeln aus.

II. Strukturaufklärung

1 g Isatin-Derivat wurde in verdünnter NaOH gelöst und die klare Lösung auf 10° abgekühlt. Nach Zusatz von einigen cm³ H₂O₂ wurde unter häufigem Umrühren die Temperatur etwa 1½ Stunden lang auf 10–15° gehalten. Allmählich trat Aufhellung und Trübung der Lösung ein. Nach beendeter Oxydation wurde mit HCl schwach angesäuert. Dabei fiel als blaßgelber Niederschlag die Aminocarbonsäure aus. Die aus Essigsäure umkristallisierte Aminocarbonsäure wurde getrocknet, in 50 cm³ Äthanol gelöst, mit 1,5 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und bei 3–5° mit Äthylnitrit diazotiert. Dabei färbte sich die Lösung zunächst dunkel, hellte sich dann rasch wieder auf und gegen Ende der Zugabe fiel ein hellgelber Niederschlag aus. Beim Verkochen auf dem Wasserbad ging der Niederschlag wieder in Lösung. Dabei entwickelte sich lebhaft Stickstoff. Die klare braune Lösung wurde eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierte ein dunkler Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert wurde.

5-Phenylisatin (I): Aus p-Aminodiphenyl (Schmp. 53°) wurden dunkelrote Nadeln (Alkohol) vom Schmp. 208–210° (Zers.) erhalten. Ausbeute: 21%.

N ber. 6,28; gef. 6,28.

6-Phenylisatin (II): Aus 3,2 g m-Aminodiphenyl, das nach bekannten Methoden¹¹⁾ aus Nitranilin gewonnen wurde, wurden 2,3 g (34,5%) 6-Phenylisatin in Form orangebrauner Nadeln erhalten. Schmp. 235° (Zers.).

N ber. 6,28; gef. 6,48.

Die Strukturaufklärung führte über die 3-Amino-diphenylcarbonsäure-(4), Schmp. 227° zur 4-Phenylbenzoesäure vom Schmp. 224°¹²⁾.

¹⁰⁾ Ausführliche experimentelle Einzelheiten in: K. RÜHLMANN, Diss. Halle 1956; H. H. REIF, Diplomarbeit Halle 1953; F. STOLZE, Diplomarbeit Halle 1954.

¹¹⁾ F. FICHTER, A. SULZBERGER, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 882 (1904).

¹²⁾ C. LIEBERMANN, M. ZSUFFA, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 857 (1911).

5-Styryl-Isatin (III): Aus 2 g p-Aminostilben wurden 1,5 g (53%) dunkelrote Kristalle vom Schmp. 264–66° erhalten.

N ber. 5,62; gef. 5,45.

6-Styryl-Isatin (IV): Aus m-Nitranilin und Zimtsäure wurde m-Nitrostilben und daraus durch Reduktion mit SnCl_2 das m-Aminostilben hergestellt¹³⁾. Der Ringschluß ergab aus 2 g m-Aminostilben 2 g (71%) braune Nadeln, die bei 261–265° (Zers.) schmolzen.

N ber. 5,62; gef. 5,50.

Die Strukturaufklärung führte zunächst zur 3-Amino-stilbencarbonsäure-(4) (Schmp. 215–218°, Zers., N ber. 5,85; gef. 6,10) und durch Oxydation ihres Acetylierungsproduktes mit KMnO_4 zur Acetamino-terephthalsäure. Schmp. 298°¹⁴⁾, Schmp. des mit Diazomethan gewonnenen Acetamino-terephthalsäure-dimethylesters 167°¹⁴⁾.

Indolo-2',3':5,6-isatin (V): 18 g 3-Aminocarbazol lieferten nach der Reinigung 5,5 g braunviolette Nadeln, die über 360° schmolzen.

N ber. 11,86; gef. 11,97.

1'-Methyl-(indolo-2',3'-5,6-isatin) (Va): Aus 3-Nitrocarbazol wurde durch Methylierung und Reduktion mit SnCl_2 das N-Methyl-3-amino-carbazol gewonnen¹⁵⁾. 7 g dieses Produktes ergaben 9 g Rohisatin, das zur Reinigung chromatographiert wurde. Als Lösungsmittel wurde n-Butanol verwendet, als Adsorptionsmittel diente „ Al_2O_3 für chromatographische Zwecke“ der VVB Pharma (Apolda). Es bildeten sich drei Zonen aus, von denen die zweite, hellbraune, das Isatin enthielt, das nach der Elution mit verdünnter KOH aus Alkohol—Wasser in braunvioletten Nadeln vom Schmp. 323–324° auskristallisierte.

N ber. 11,19; gef. 10,87.

Indolo-3',2':6,7-isatin (VI): Aus 6,5 g 1-Aminocarbazol¹⁶⁾ konnten nach der chromatographischen Reinigung, bei der die erste Schicht Verunreinigungen und die zweite das Isatin enthielt, 2,4 g rotbraune Nadelchen vom Schmp. 333–338° erhalten werden.

N ber. 11,86; gef. 11,72.

Indolo-3',2':5,6-isatin (VII): Aus 17 g 2-Aminocarbazol¹⁷⁾ wurden 15,5 g Rohisatin erhalten. Bei der chromatographischen Trennung enthielt wiederum die zweite Schicht das gesuchte Isatin, das ziegelrote Nadeln vom Schmp. über 360° bildete.

N ber. 11,86; gef. 12,09.

Die Struktur der Indoloisatine wurde nicht aufgeklärt, da die Substanzmengen zu gering waren.

Cumarono-3',2':6,7-isatin (VIII): Das über eine quecksilberorganische Verbindung¹⁸⁾ gewonnene 1-Bromdiphenylenoxyd konnte mit Kupfer-I-chlorid und Ammoniak im Einschlußrohr in das 1-Amin¹⁹⁾ übergeführt werden. Aus 1,8 g dieses Amins wurden nach Umkristallisation aus Dimethylformamid—Wasser 1,3 g (57%) leuchtend rote Nadeln vom Schmp. 230–231° isoliert.

N ber. 5,92; gef. 5,88.

¹³⁾ F. BERGMANN, D. SCHAPIRO, J. org. Chem. **12**, 57 (1947).

¹⁴⁾ P. CAHN-SPEYER, Mh. Chem. **28**, 814 (1907).

¹⁵⁾ H. LINDEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 555 (1924).

¹⁶⁾ G. T. MORGAN, J. G. MITCHELL, J. chem. Soc. [London] **1931**, 3282.

¹⁷⁾ A. BLANK, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 306 (1891).

¹⁸⁾ H. GILMAN, R. V. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1415 (1934).

¹⁹⁾ H. GILMAN, P. R. VAN ESS, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1365 (1939).

Cumarono-2',3':5,6-isatin (IX) und

Cumarono-3',2':4,5-isatin (X): Die Ausbeute war geringer als beim 2-Amin. Aus 7 g 3-Amin gelang es nur, 3,5 g Rohisatin zu gewinnen. Zur Trennung der theoretisch zu erwartenden Isomeren wurde aus n-Butanol an Aluminiumoxyd chromatographiert. Für etwa 10 g Substanz wurde eine Säule von 60 cm Länge und 7 cm Durchmesser gebraucht. Die einzelnen, mit einem Gemisch von Dimethylformamid—Butanol (1:2) entwickelten Schichten wurden getrennt ausgetragen und mit verdünnter Natronlauge eluiert. Darauf wurde mit Salzsäure angesäuert und die einzelnen Fraktionen aus Dimethylformamid—Wasser umkristallisiert. Von den vier entstandenen Schichten ließen sich die beiden mittleren kristallin gewinnen. Die beiden äußeren wurden nicht näher untersucht. Die obere Schicht ergab rote Nadeln vom Schmp. 288°, Ausbeute 2 g (16%).

N ber. 5,9; gef. 6,03.

Die untere Schicht lieferte ebenfalls rote Nadeln vom Schmp. 275°, Ausbeute 1,3 g (10%).

N ber. 5,9; gef. 6,00.

Der Abbauersuch des Isatins der oberen Schicht ergab eine Diphenylenoxyd-carbonsäure, die bei 230° schmolz. Da Misch-Schmelzpunkte mit den Carbonsäuren, die die Carboxylgruppe in 1-, 2- und 3-Stellung trugen, sämtlich Depressionen ergaben, konnte es sich bei dem Abbauprodukt nur um die Diphenylenoxyd-4-carbonsäure handeln, die nach H. GILMAN¹⁹⁾ einen Schmelzpunkt von 232—233° besitzt. Bei dem Isatin der oberen Schicht handelt es sich demnach um das Cumarono-3',2':4,5-isatin. Das Isatin der unteren Schicht ist also das Cumarono-2',3':5,6-isatin.

Cumarono-3',2':5,6-isatin (XI) und

Cumarono-2',3':4,5-isatin (XII): Das durch Reduktion des 2-Nitro-diphenylenoxydes mit Na₂S · 9 H₂O²⁰⁾ gewonnene rote Rohamin wurde zur Reinigung aus benzolischer Lösung an Al₂O₃ chromatographiert. Das danach farblose Amin wurde nach MARTINET umgesetzt. Die Substanz, die unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben chromatographiert wurde, trennte sich in vier Schichten, von denen die beiden mittleren kristallisierte Isatine lieferten.

Obere Schicht: Rote Nadeln vom Schmp. 297—298°, Ausbeute 4 g (30%).

N ber. 5,9; gef. 5,96.

Untere Schicht: Rote Nadeln vom Schmp. 270°, Ausbeute 1,2 g (9%).

N ber. 5,9; gef. 6,01.

Die Strukturaufklärung des Isatins der oberen Schicht ergab eine Aminocarbonsäure vom Schmp. 196° (N ber. 6,2; gef. 6,07), ein Diazoniumsalz, das bei 162° stürmische Zersetzung erlitt und schließlich eine Carbonsäure vom Schmp. 208°.

Ein Misch-Schmelzpunkt mit einer auf anderem Wege¹⁸⁾ gewonnenen Diphenylenoxyd-1-carbonsäure ergab keine Depression. Das in größerer Menge angefallene Isatin aus der oberen Schicht ist demnach das Cumarono-2',3':4,5-isatin, während die untere Schicht das Cumarono-3',2':5,6-isatin enthielt.

Cumarono-2',3':6,7-isatin (XIII): 2 g 4-Amino-diphenylenoxyd¹⁸⁾ ergaben 1,75 g (66%) rohes Isatin. Nach der chromatographischen Reinigung wurden 0,9 g reines Isatin gewonnen, das in dunkelroten Rhomben kristallisierte. Schmp. 285°.

N ber. 5,9; gef. 5,76.

²⁰⁾ G. NEUGEBAUER, Diss. Jena 1941.

2-Amino-Diphenylenoxyd-3-carbonsäure: Aus dem 3-Acetylamo-diphenylenoxyd²¹⁾ konnte über Nitrierung²²⁾, Diazotierung und Umsatz mit Kupfer-I-Cyanid das 2-Nitro-3-nitril erhalten werden, das durch dreitägiges Kochen mit methanolischer KOH verseift wurde. Die Ausbeute an 2-Nitro-3-carbonsäure betrug 70%, Schmp. 237°.

N ber. 5,5; gef. 5,43.

10 g Nitrocarbonsäure wurden in einer Lösung von 140 g Eisen-II-sulfat in 240 cm³ Wasser in einem mit Luftkühler und Rührer versehenen Kolben suspendiert. Zu der Suspension, die bei 90° heftig turbiniert wurde, wurden 25 cm³ Ammoniak zugesetzt und nach Maßgabe der Farbänderung noch dreimal je 10 cm³ Ammoniak zugefügt. Dann wurde weiter gerührt, bis alles Fe(II) in Fe(III) übergegangen war. Beim Ansäuern mit HCl bildete sich ein weißer, feinkristalliner Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Zur Reinigung wurde die Säure in Ammoniak gelöst und mit Essigsäure gefällt. Die freie Aminocarbonsäure wurde dann nochmals aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 90%.

N ber. 6,2; gef. 6,40.

Cumarono-2',3':4,5-isatin-7-carbonsäure (XIV): Das Isatin wurde nach MARTINET hergestellt. Zur Reinigung wurde hier an Al₂O₃ in Butanol-Dimethylformamid (1:1) chromatographiert. Die zweite, kristalline Schicht wurde aus Dimethylformamid mit einer Ausbeute von 11% erhalten. Schmp.: bis 360° nicht geschmolzen.

N ber. 5,0; gef. 5,14.

Diphenylenoxyd-3-amino-7-carbonsäure: Durch Nitrierung des Diphenylenoxyd-2-carbonsäure-methylesters (Ausbeute 63%) und Verseifung des Nitrocarbonsäureesters mit einem Gemisch von Essigsäure und konz. HCl wurde die 3-Nitro-7-carbonsäure²³⁾ erhalten, die mit Eisen-II-sulfat reduziert wurde.

N ber. 6,2; gef. 6,41.

6'-Carboxy-(Cumarono-3',2':4,5-isatin) (XVa)? und

6'-Carboxy-(Cumarono-2',3':5,6-isatin) (XVb)? Das aus der 3-Amino-7-carbonsäure hergestellte Isatin wurde zur Trennung der Isomeren aus Dimethylformamid-Butanol (1:1) an Al₂O₃ chromatographiert. Die sich bildenden Schichten wurden mit Butanol-Dimethylformamid (1:2) entwickelt, getrennt ausgetragen und mit warmer verdünnter NaOH eluiert. Beim Ansäuern wurden die Isatin-carbonsäuren erhalten, die aus Dimethylformamid umkristallisiert werden konnten. Von den vier entstandenen Schichten gelang es, die beiden unteren kristallin zu gewinnen.

Obere Schicht: Rote Nadeln, die bis 360° nicht schmolzen.

N ber. 5,0; gef. 5,07.

Untere Schicht: Rote Nadeln, Schmp.: bis 360° nicht geschmolzen.

N ber. 5,0; gef. 5,11.

Eine Strukturaufklärung wurde in diesem Falle nicht durchgeführt, da nur geringe Substanzmengen erhalten wurden und die zu erwartenden Dicarbonsäuren nicht bekannt waren.

Diphenylenoxyd-2-amino-6-carbonsäure: Aus 2-Nitrodiphenylenoxyd wurde nach FRIEDEL-CRAFTS mit 82% Ausbeute das 2-Nitro-6-acetyl-diphenylenoxyd²³⁾ gewonnen, das mit CrO₃ in Essigsäure zur 2-Nitro-6-carbonsäure oxydiert wurde (Ausbeute

²¹⁾ W. BORSCHKE, W. BOTHE, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1941 (1908).

²²⁾ F. BRUMBERG, Diss. Göttingen 1925.

²³⁾ H. GILMAN, P. T. PARKER, J. C. BAILIE, G. E. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2836 (1939).

72%, N ber. 5,5, gef. 5,44). Die Reduktion mit $\text{Fe}(\text{OH})_2$ verlief mit einer Ausbeute von 78%.

N ber. 6,2; gef. 6,2.

5'-Carboxy-(Cumaron-2',3':4,5-isatin) (XVIa)? und

5'-Carboxy-(Cumaron-3',2':5,6-isatin) (XVIb)? Ringschluß und Aufarbeitung wurden nach den gleichen Methoden wie bei den 6'-Carboxyderivaten durchgeführt. Die Schmelzpunkte beider Isomeren lagen über 360°.

Eine Strukturklärung wurde aus den oben erwähnten Gründen nicht durchgeführt.

Obere Schicht: Hellrote Nadeln, N ber. 5,0; gef. 4,96;

untere Schicht: rote Nadeln, N ber. 5,0; gef. 4,96.

Meßmethoden

Redoxpotentiale. Für die Aufnahme der Polarogramme wurde ein Leybold-Polarograph „Modell 35“ verwendet. Als Elektrolysegefäß diente eine Massen-Elektrode, als Gegenelektrode eine gesättigte Kalomelektrode. Die Lösungen der Isatinderivate enthielten etwa 2 mg Substanz in 5 cm³ Alkohol. Dieser Lösung wurden 3,5 cm³ Wasser und 1 cm³ einer Standardlösung zugesetzt, die $\frac{1}{10}$ Mol Lithiumchlorid, $\frac{1}{10}$ Mol Na-Acetat und $\frac{1}{10}$ Mol Eisessig enthielt. Das Lithiumchlorid diente als Leitsalz, während das Na-Acetat-Eisigsäure-Paar als Puffer einen p_H-Wert von 4,7 gewährleisten sollte. Zur Maximaldämpfung wurden noch 0,5 cm³ einer Lösung von 200 mg Gelatine in 100 cm³ Wasser zugegeben.

Katalytische Aktivität: Die Bestimmung wurde nach der Methode von W. LANGENBECK mit Methylenblau durchgeführt³⁾. Die Substratlösung enthielt als Standardlösung (in Tabelle 3, Substrat A) 2 g d,l-Alanin, 0,3737 g Methylenblau nach Merck (nicht entwässert) und 10 cm³ Eisessig verdünnt mit aqua dest. auf 100 cm³. Substrat B in Tabelle 3 enthielt bei sonst gleichen Mengen nur 1 g d,l Alanin. In die Meßröhrchen wurde der Katalysator eingewogen, in 5 cm³ organischem Lösungsmittel gelöst, mit gereinigtem²⁴⁾ Stickstoff gespült und auf Temperaturkonstanz (40°) gebracht. Dann wurden 2 cm³ der Substratlösung zugegeben und die Zeit bis zur Entfärbung des Methylenblaus gemessen.

²⁴⁾ F. R. MAYER, H. RONGE, Ang. Chem. 52, 637 (1939).

Halle (Saale), Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei der Redaktion eingegangen am 8. Juni 1956.