

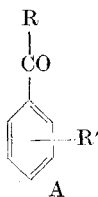
Beziehungen zwischen Konstitution und α -Aminosäure-dehydrogenasewirkung von Isatinen¹⁾

Von HEINZ CASSEBAUM²⁾ und KLAUS LIEDEL

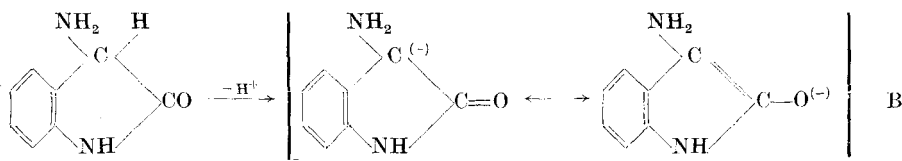
Inhaltsübersicht

Die Abhängigkeit der Dehydrogenasewirkung substituierter Isatine von polaren und sterischen Effekten, der Existenz von intramolekularen H-Brückenbindungen sowie dem Einfluß des Lösungsmittels wird untersucht.

Der Substituenteneinfluß bei der Bildungsgeschwindigkeit SCHIFF-scher Basen von Verbindungen des Typs A ist nach neueren Ergebnissen stark von der Natur der Gruppe R und den Reaktionsbedingungen ab-



hängig³⁾. In Übereinstimmung damit wurde bei der Messung der Dehydrogenasewirkung substituierter Isatine in Wasser⁴⁾ ein anderes Ergebnis erhalten als in wäßrigem Pyridin⁵⁾, obwohl in beiden Fällen die Bildung der SCHIFFSchen Basen als langsamste Teilreaktion angesehen wird. Wir haben deshalb die Dehydrogenasewirkung der substituierten Isatine nochmals in Essigsäure, also unter einer Bedingung vermessen, wo B die langsamste Teilreaktion ist.



¹⁾ Vgl. K. LIEDEL, Dipl.-Arb. Halle/S. 1959.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: VEB Fahlberg-List, Magdeburg-SO.

³⁾ J. D. DICKINSON u. C. EABORN, J. chem. Soc. (London) **1959**, 3036.

⁴⁾ D. G. O'SULLIVAN u. P. W. SADLER, Arch. Biochem. Biophysics **66**, 243 (1957).

⁵⁾ H. CASSEBAUM, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **62**, 426, 436 (1958).

Auch für diese Reaktion ist Parallelität mit polaren Größen, wie z. B. dem Redoxpotential, anzunehmen. Dies ist in der Tat aus Tabelle 1a zu ersehen. Darüber hinaus ist die Beziehung klarer ausgeprägt als bei den Messungen in wäßrigem Pyridin. Auch hier bewirkt ein Substituent in 4-Stellung sterische Hinderung (vgl. Tab. 1b).

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß bei den in 4-Stellung substituierten Isatinen sterische Effekte die Dehydrogenasewirkung in wäßrigem Pyridin bestimmen, sobald der van der WAALSsche Radius des Substituenten etwa die Größe von 1,3 bis 1,4 Å übersteigt⁵⁾. Die Inaktivität des 4-Aminoisatins liegt in dem polaren Effekt der NH₂-Gruppe begründet, und beim Hydroxyisatin spielt vielleicht auch eine intramolekulare H-Brückenbindung⁶⁾ eine Rolle.

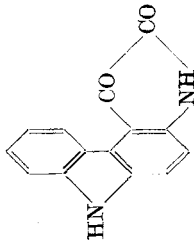
Tabelle 1
Parallelität von Redoxpotential und Dehydrogenasewirkung in essigsaurer Lösung⁶⁾ von substituierten Isatinen

	Redoxpotent. ⁵⁾ V	Entfärbungs- zeit ⁶⁾ Min.
6-Methoxyisatin	+ 0,03	42
6-Methylisatin	+ 0,10	16
6-Fluorisatin	+ 0,11	11,5
Isatin	+ 0,15	11,5
5-Methylisatin	+ 0,15	10,0
5-Methoxyisatin	+ 0,15	8,0
5-Fluorisatin	+ 0,21	5,0
6-Chlorisatin	+ 0,24	5,5
6-Bromisatin	+ 0,27	4,5
5-Chlorisatin	+ 0,29	5,5
5-Phenylisatin	+ 0,29	8,0
6-Jodisatin	+ 0,29	4,5
5-Bromisatin	+ 0,29	4,5
5-Jodisatin	+ 0,34	4,0
4-Methylisatin	+ 0,08	> 240
4-Fluor-7-methylisatin	+ 0,18	9,5
4-Chlorisatin	+ 0,19	19
4-Bromisatin	+ 0,19	23
4-Jodisatin	+ 0,20	37

⁶⁾ W. LANGENBECK, „Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten“, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg-Göttingen 1949.

Tabelle 2

Vergleich von sterischen und polaren Größen mit der Dehydrogenasewirkung in wäßrigen Pyrin⁶⁾ 4-substituierter Isatine

	Sterische Größen ⁷⁾¹⁾		Entfärbungszeit ⁵⁾⁶⁾		Redoxpotent. V	Polare Größen ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	
	sterisch. Parameter (Taft) E _s	VAN DER WAALS-RADIUS r Å	Alanin Min.	Glycin Min.		Hammett- σ -Konst. für p-Stellung ⁺	Taft- σ^* -Konst. für o-Stellung ⁺
Isatin	—	1,2 ++)	10	4.	+ 0,15	\pm 0,00	\pm 0,00
4-Fluor-7-methylisatin	+ 0,45	1,35	41	5	+ 0,18	+ 0,062	+ 0,24
4-Hydroxyisatin	—	1,4 ++)	73	—	—	— 0,357	—
4-Aminoisatin	—	1,5 ++)	> 300	—	—	— 0,660	—
4-Chlorisatin	+ 0,18	1,8	113	14	+ 0,19	+ 0,227	+ 0,20
	—	1,85	> 300	—	+ 0,25 ⁹⁾	+ 0,009	—
4-Bromisatin	+ 0,01	1,95	> 300	19	+ 0,19	+ 0,232	+ 0,21
4-Methylisatin	\pm 0,00	2,0	> 300	94	+ 0,08	— 0,170	— 0,17
4-Jodisatin	— 0,20	2,15	> 300	51	+ 0,20	+ 0,276	+ 0,21
4-Nitroisatin	— 0,71	—	> 300	280	—	+ 0,778	+ 0,78

¹⁾ der Substituenten in der 4-Stellung. ++) VAN DER WAALS-RADIUS von H, O bzw. N.

⁷⁾ J. HINE, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Comp. Inc. 1956; R. W. TAFT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4231 (1953).

⁸⁾ H. H. JAFFÉ, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

⁹⁾ Vgl. W. LANGENBECK, K. RÜHLMANN, H. H. REIF u. F. STOLZE, J. prakt. Chem. (4), **4**, 136 (1956).

Tabelle 3

Redoxpotential und Dehydrogenasewirkung^{10) 11)} von Amiden der 7-Methylisatin-4-carbonsäure^{10) 11)}

	Redoxpotent. V	Entfärbungs- zeit ^{10) 11)} Min.	
x-amid	+ 0,14	1002	} keine intramolekulare H-Brückenbindung
Isatin	+ 0,15	59	
x-piperidid	+ 0,15	325	
x-dipropylamid	+ 0,16	353	
x-dibutylamid	+ 0,19	149	
7-Methylisatin-4-carbonsäure	+ 0,26	4,5	} intramolekulare H-Brückenbindung vorhanden
x-äthylamid	+ 0,27	46	
y-alaninäthylester	+ 0,28	51	
x-anilid	+ 0,28	97,5	
x-propylamid	+ 0,28	50	
x-nonylamid	+ 0,34	51	

x = 7-Methylisatin-4-carbonsäure-

y = N-(7-Methylisatin-4-carbonyl)-

Besonders gut ist bei den 4-Halogenisatinen die sterische Mesomeriebehinderung der β -CO-Gruppe mit dem Benzolkern quantitativ verfolgbar⁵⁾. Die Differenz der Redoxpotentiale der entsprechenden 4- und 6-substituierten Isatine (ΔE_0) steigt – wie erwartet – mit wachsendem VAN DER WAALSschen Radius r^7).

	F	Cl	Br	J
ΔE_0 (V)	- 0,06	+ 0,05	+ 0,09	+ 0,14
r (Å)	1,35	1,8	1,95	2,15

Es existieren unterschiedliche Ansichten darüber, ob im 7-Methylisatin-4-carbonsäureamid eine intramolekulare H-Brückenbindung vorhanden ist^{5) 10) 11)}. Mit den Meßergebnissen in Tabelle 3 werden unsere früheren Resultate⁵⁾ bestätigt, die nur den Schluß erlauben, daß wegen der deutlichen sterischen Mesomeriebehinderung bei der CO · NH₂-Gruppe, wie bei den Amiden vom Typ CO · NR'R''¹¹⁾, keine intramolekulare H-Brückenbindung besteht.

Im Gegensatz zu den übrigen kernsubstituierten Isatincarbonsäuren ist die polarographische Stufe der Isatin-4-carbonsäure unter vergleichbaren Bedingungen extrem niedrig, so daß zur Erzielung einer normalen

¹⁰⁾ P. W. SADLER, H. MIX u. H. W. KRAUSE, J. chem. Soc. (London) **1959**, 667.¹¹⁾ H. MIX, H. W. KRAUSE u. J. REIHSIG, J. prakt. Chem. (4), **6**, 174 (1958).

hohen Stufe die Konzentration auf das 5–10fache erhöht werden muß. 7-Methyl-isatin-4-carbonsäureamid zeigt schon unter den normalen Meßbedingungen eine hohe, steile polarographische Stufe¹⁾.

Die in der Literatur¹¹⁾ als Isatin-4,6-dicarbonensäure bezeichnete Substanz ist im Gegensatz zu allen übrigen bisher vermessenen Isatinen polarographisch indifferent.

Experimenteller Teil

4-Fluor-7-methyl-isatin wurde nach der Synthese von SANDMEYER synthetisiert. Aus Äthanol verfilzte orangegelbe Nadeln, Schmp. 241°.

$C_9H_6FNO_2$ (179,15) ber.: C 60,33; H 3,38; N 7,82;
gef.: C 60,34; H 3,52; N 8,06.

Die Dehydrogenasewirkung^{5) 6)} und die Redoxpotentiale⁵⁾ wurden unter den üblichen Standardbedingungen gemessen.

Die Tatsache, daß Teilreaktion B in Essigsäure geschwindigkeitsbestimmend ist, wurde aus der größenordnungsmäßigen Übereinstimmung der Dehydrogenasewirkung des Isatins in Essigsäure (Tab. 1a) mit der Entfärbungszeit einer äquivalenten Menge 3-Aminooxindol unter gleichen Bedingungen gefolgert.

Entfärbungszeit von 3-Aminooxindol in Essigsäure: 100 mg 3-Aminooxindol-hydrochlorid werden in 10 ccm Eisessig gelöst. Die Lösung wird in einem Wasserbad auf 70° vorgewärmt. Auf Zugabe von 5 ml m/100 Methylenblaulösung (in Wasser) tritt in 10 Minuten Entfärbung ein. — Eine äquivalente Menge Isatin entfärbt in Gegenwart von Alanin unter diesen Bedingungen eine gleiche Menge Methylenblau in 11,5 Minuten (vgl. Tab. 1a).

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein wohlwollendes Interesse an der vorliegenden Arbeit. Herr Dr. H. W. KRAUSE und Herr Diplom-Chemiker REIHSIG haben freundlicherweise die von ihnen synthetisierten Isatine für die Messungen zur Verfügung gestellt.

Halle, Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Januar 1960.