

1-Chlormethylisatin — ein neues Reagens zur Identifizierung von Carbonsäuren*

Von

W. Wendelin und F. Knotz

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität in Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 14. Januar 1972)

1-Chloromethylisatin—A New Reagent for Identifying Carboxylic Acids

1-Chlormethylisatin (**2**) reacts with salts of mono- resp. dicarboxylic acids in water—dimethylformamide easily to yield 1-isatinylmethyl- resp. di(1-isatinylmethyl)esters **3** resp. **4**. 68 of these esters were synthesized and tabulated; they are a useful means for characterizing carboxylic acids.

1-Chlormethylisatin (**2**) reagiert mit den Salzen von Mono- bzw. Dicarbonsäuren in Wasser—Dimethylformamid leicht zu 1-Isatinylmethyl- bzw. Di-(1-isatinylmethyl)estern **3** bzw. **4**. 68 derartige Ester wurden dargestellt und tabelliert; sie sind zur Identifizierung von Carbonsäuren bestens geeignet.

Zur Identifizierung von Carbonsäuren stellt man insbesondere Carbonsäureamide^{1, 2}, -anilide^{1, 2} und substituierte Carbonsäureanilide^{1, 2, 3}, weiters Salze, wie die S-Benzyl- bzw. p-substituierten S-Benzylthiuroniumsalze^{1, 4, 5} und schließlich p-substituierte Benzyl- bzw. Phenacyl ester^{1, 6, 7, 8, 9} dar.

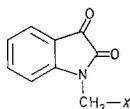
Jede dieser Verbindungsgruppen besitzt Vorzüge, aber auch Mängel: So sind die Carbonsäureamide, -anilide und -toluide zwar besonders vollständig tabelliert¹, müssen aber meist über die Säurechloride dargestellt werden, zu deren Synthese man die wasserfr. Carbonsäuren oder Salze benötigt^{1, 2}. Die Benzylthiuroniumsalze sind aus konz. Salzlösungen der Carbonsäuren erhältlich^{4, 5}; allerdings sind hier die Schmelzpunktsunterschiede der Abkömmlinge aliphatischer Carbonsäuren nicht zufriedenstellend⁵, auch können die Salze schwacher Säuren leicht hydrolysieren⁵. Die heute bevorzugt verwendeten p-substituierten Benzyl- bzw. Phenacyl ester lassen sich ebenfalls durch Umsetzung des Reagens mit Carbonsäuresalzen in wäßr. Lösung darstellen^{1, 6}; störend sind die Eigenschaften der Benzyl- bzw. Phenacylhalogenide¹⁰ (hautreizend, Tränen erzeugend), die oft auch

* Herrn Prof. Dr. E. Ziegler zum 60. Geburtstag gewidmet.

den Estern noch anhaften⁷; bei Verwendung von p-Bromphenacylbromid stört die Anwesenheit von Cl⁻ in den wäßr. Lösungen der Carbonsäuresalze¹¹. Neuentwickelte Reagentien^{8, 9, 12} besitzen den genannten gegenüber keine wesentlichen Vorteile.

Vor kurzer Zeit hat nun *Knotz*¹³ mit dem 1-Chlormethylisatin (2)^{13, 14} einen interessanten neuen Verbindungstyp als Reagens zur Identifizierung von Carbonsäuren eingeführt. Der genannte Autor setzte 2 mit den getrockneten Salzen einiger Mono- bzw. Polycarbonsäuren in Dimethylformamid (*DMF*) bei 100° um und erhielt in sehr guten Ausbeuten Ester, wie u. a. den Weinsäuredi-(1-isatinylmethyl)-ester (4) bzw. den Ölsäure-isatinylmethylester (3), die die Brauchbarkeit des neuen Reagens unter Beweis stellten*. Das Salz des empfindlichen Phenoxy-methylpenicillins konnte von *Knotz*¹³ bei Raumtemp. in den Isatinylmethylester 3 übergeführt werden, ein Beweis für die hohe Reaktivität des Reagens.

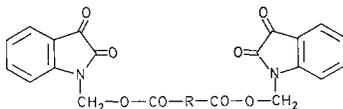
Im Anschluß an diese Arbeiten ist es gelungen, auch in wäßr. Lösung Salze von Carbonsäuren mit Chlormethylisatin 2 zu den Isatinylmethylestern 3 bzw. 4 umzusetzen. Nach der im exper. Teil angegebenen Methode reagiert z. B. 3proz. wäßr. Buttersäure mit 2 noch in 25proz. Ausbeute zum entsprechenden Ester 3. Zur Durchführung der Reaktion im wasserfr. Medium, die stets bessere Ausbeute gibt, setzt man mit Vorteil die leicht darstellbaren Triäthylammoniumsalze ein, da diese nicht getrocknet werden müssen. Außer *DMF* eignen sich als Reaktionsmedien auch andere aprotische Lösungsmittel, z. B. Aceton.



1: X=OH

2: X=Cl

3: X=O-CO-R, vgl. Tab.



4, vgl. Tab.

Die Ausfällung der gebildeten Ester erfolgt in jedem Falle durch Eingießen der Reaktionslösungen in Wasser¹³, wobei ggf. gebildetes Hydroxymethylisatin (1) gelöst bleibt. Störungen durch nicht umgesetztes Reagens, wie sie beim p-Bromphenacylbromid vorkommen, sind beim Chlormethylisatin 2 nicht zu beobachten, da sich 2 bei Abwesen-

* Der Ölsäureisatinylmethylester 3 schmilzt bei 75°, der Ölsäure-p-bromphenacylester bei 40° (unscharf); die DL- bzw. D- oder L-Weinsäuredi-p-bromphenacylester zersetzen sich ohne scharfen Schmp. und lassen sich schlecht darstellen, vgl. *W. L. Judefind* und *E. E. Reid*, *J. Amer. Chem. Soc.* **42**, 1043 (1920).

Tabelle 1. Aeyloxyethyl-isatine (3, 4) aus Carbonsäuren bzw. Dicarbonsäuren

Säure	Ester	N		Schmp., °C ^a	Ausb., % d. Th. ^b bei Darstellung nach Exper. Nr.	umkrist. aus ***			h _R f-Wert ^c
		ber.	gef.			2	3a	3c	
Ameisen-	C ₁₀ H ₇ NO ₄	6,83	6,78	110—112	25	63	60 ^d	<i>Cy</i>	37
Essig-	C ₁₁ H ₉ NO ₄ ^e	—	—	112	50	+		<i>Cy</i>	41
Propion-	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	6,01	6,07	104	+	64		<i>Cy</i>	50
Butter-	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	5,67	5,57	92	60	69	72 ^{d,f}	<i>Cy</i>	55
Isobutter-	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	5,67	5,73	109	+	57		<i>Cy</i>	54
Valerian-	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	5,36	5,40	91	+	71		<i>Cy</i>	57
Isovalerian-	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	5,36	5,50	102	+	69		<i>Cy</i>	58
Capron-	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	5,09	4,89	99—100	+	70		<i>Cy</i>	60
2-Aethylbutter-	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	5,09	5,37	80,5	+	70		<i>Cy</i>	61
Heptan-	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ ^g	—	—	99—100	+	+		<i>Cy</i>	62
Octan-	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ ^g	—	—	105—106	46	75		<i>Cy</i>	63
Pelargon-	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	4,41	4,43	106—106,5	+	+		<i>Cy</i>	65
Decan-	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄ ^g	—	—	108—109	+	75		<i>Cy</i>	64
Laurin-	C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ ^g	—	—	112—113,5	+	78		<i>Cy</i>	66
Myristin-	C ₂₃ H ₃₃ NO ₄ ^g	—	—	113	+	+		<i>Cy</i>	70
Palmitin-	C ₂₅ H ₃₇ NO ₄ ^g	—	—	115,5—116,5	+	+		<i>Cy</i>	72
Stearin-	C ₂₇ H ₄₁ NO ₄ ^g	—	—	115—116	60	+		<i>Cy</i>	52
Acryl-	C ₁₂ H ₉ NO ₄	6,06	5,99	120,5	52 ^h	61		<i>Cy</i>	54
<i>trans</i> -Croton-	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	5,71	5,75	113	50	41		<i>Cy</i>	57
Methacryl-	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	5,71	5,82	100	54 ^h	43	66 ^d	<i>Cy</i>	54
3-Buten-	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	5,71	5,69	75	+	—		<i>Cy</i>	53
Öl-	C ₂₇ H ₃₉ NO ₄ ¹³	—	—	75—76	—	56		<i>EtOH</i>	—
Oxal-	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₈	6,86	6,69	247 di	—	50		Dioxan	41*,**

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Säure	Ester	N		Schmp., °C ^a	Darstellung nach	Ausb., % d. Th. ^b bei			umkrist. aus ***	hR _f -Wert ^c
		ber.	gef.			2	3 a	3 c		
Malon-	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₈ ^k	6,63	6,69	197,5 di		— ⁱ	5	— ⁱ	Dioxan—AcOEt	49*
Bernstein-	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₈ ^k	6,42	6,38	234 di		36	59 ^j	45 ^d	Dioxan	53*, **
Glutar-	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₈	6,21	5,99	206,5 di		+			Dioxan	55*
Adipin-	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₈ ^k	6,04	5,86	209 di		25 ¹		+ d, 1	Dioxan	57*
Adipin-	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ ^k	4,59	4,61	155,5 mono		20 ¹		+ d, 1	Benzol	47*
Pimelin-	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₈	5,85	6,28	190 di		+ ¹			AcOEt—Dioxan	58*
Pimelin-	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆	4,39	4,61	144 mono		+ ¹			AcOEt	52*
Kork-	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₈	5,69	5,93	189 di		+			AcOEt	61*
Azelain-	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₈	5,53	5,70	179 di		+			AcOEt	67*
Sebacin-	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₈	5,38	5,22	182 di		20 ¹			Dioxan—AcOEt	71*
Sebacin-	C ₁₈ H ₂₃ NO ₆	3,88	3,87	148 mono		18 ¹			AcOEt	65*
Malein-	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₈	6,44	6,48	190		28			AcOEt	60*
Fumar-	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₈	6,44	6,45	260		31			Dioxan	45*
Glykol-	C ₁₁ H ₆ NO ₅ ^k	5,96	6,03	148 mono		+		34 ¹ , n	EtOH ^m	79*
Glykol-	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₇ ^k	7,14	7,02	215 di		+		5 ¹ , n	Dioxan—EtOH	37*
D.L.-Äpfel-	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₉	6,19	6,21	210 di		20			AcOEt	21*
Wein-	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₁₂ ¹³	—	—	194—195 di, Zers.		8	54		DMF—H ₂ O	—
Citronen-	C ₃₃ H ₂₃ N ₃ O ₁₃ ¹³	—	—	160—161 tri, Zers.			40		CHCl ₃ —Cy	—*, **
Brenztrauben-	C ₁₂ H ₆ NO ₅ ^k	5,67	5,75	151		—	33 ^o	+	Cy	—
Chloressig-	C ₁₁ H ₈ ClNO ₄	5,52	5,34	116		63			EtOH	47
Dichloressig-	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ NO ₄	4,86	5,08	100		10			Cy	55
Trichloressig-	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ NO ₄	4,34	4,64	132 Zers.		7 ^h	+	+	Cy	49**
Thiocyan-	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂ S ^p	—	—	121—123					DMF—H ₂ O	—
Benzoe-	C ₁₆ H ₁₁ NO ₄ ¹³	—	—	126—127		+	95		Cy	—

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Säure	Ester	N		Schmp., °C ^a	Ausb., % d. Th. ^b bei Darstellung nach Exper. Nr.			umkrist. aus ***	h _{R_f} -Wert ^c
		ber.	gef.		2	3a	3c		
o-Tolyl-	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	4,74	4,75	150,5	+			E/OH	62
m-Tolyl-	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	4,74	4,72	124	63			E/OH	63
p-Tolyl-	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	4,74	5,03	175	+			E/OH	61
Phenyllessig-	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	4,74	5,00	120	55			Cy	55
Hydrozimt-	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	4,53	4,52	108	14			Cy	55
Zimt-	C ₁₈ H ₁₃ NO ₄ ¹³	—	—	138—139		89		E/OH	—
α-Naphthoe-	C ₂₀ H ₁₃ NO ₄	4,23	4,39	171,5	+			E/OH	62
Phthal-	C ₂₆ H ₁₆ N ₂ O ₈	5,78	5,89	213	30			Dioxan—H ₂ O	27
Isophthal-	C ₂₆ H ₁₆ N ₂ O ₈	5,78	5,82	242	+			Dioxan—H ₂ O	19
Terephthal-	C ₂₆ H ₁₆ N ₂ O ₈	5,78	5,92	249	+			Dioxan—H ₂ O	29
Salicyl-	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅ ¹³	—	—	167—168	47	100		E/OH	58
3-Hydroxybenzoe-	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅	4,71	4,95	199	+			E/OH	30
4-Hydroxybenzoe-	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅	4,71	4,55	202	+			E/OH	28
Acetylsalicyl-	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	4,13	4,08	165	53			E/OH	47
D,L-Mandel-	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	4,50	4,52	116	18			Benzol	17
o-Chlorbenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ ClNO ₄	4,44	4,48	164,5	70			E/OH	57
m-Chlorbenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ ClNO ₄	4,44	4,37	149,5	69			E/OH	62
p-Chlorbenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ ClNO ₄	4,44	4,48	179	70			E/OH	62
o-Nitrobenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₆	8,59	8,68	157	75			E/OH	47
m-Nitrobenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₆	8,59	8,59	175,5	70			E/OH	46
p-Nitrobenzoe-	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₆	8,59	8,48	199,5	85			E/OH	47
3,5-Dinitrobenzoe-	C ₁₆ H ₈ N ₃ O ₈	11,32	11,33	201	+			AcO <i>Et</i>	42
3-Nitrophthal-	C ₂₆ H ₁₅ N ₃ O ₁₀	7,90	7,86	233	+			Dioxan—H ₂ O	24
Furan-2-carbon-	C ₁₄ H ₆ NO ₅	5,16	5,20	155	80			E/OH	49
Pyridin-2-carbon-	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄	9,93	9,74	182,5	71			E/OH	5
Nicotin-	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄	9,93	9,96	162,5	85			E/OH	7

^a Alle Schmelzpunkte wurden am *Koffler*-Mikroheiztisch bestimmt. — ^b Rohausbeute, wenn nicht anders angegeben; in den mit + bezeichneten Fällen wurden die noch feuchten Ester ohne Ausb.-bestimmung sofort umkristallisiert; — bedeutet neg. Verlauf des Exp. — ^c Ermittelt auf Platten mit Kieselgel GF 254, Sorptionsstärke 2 Stdn. bei 120° getrocknet. Fließmittel I: Benzol—Äther 90 : 10; 20; Bezugssubstanz: Buttersäureisatinmethyl ester **3**, *h*_{Rf} = 55. Fließmittel II: Benzol—CHCl₃—Äther—Dioxan—Eisessig 100 : 10 : 10 : 3, verwendet bei den mit * bezeichneten Substanzen; Bezugssubstanz: Buttersäureester **3**, *h*_{Rf} = 75. Die mit ** bezeichneten Substanzen zersetzen sich beim Entwickeln auf den *DC*-Platten. — ^d Umsetzung bei Zimmertemp. mit *DMF* als Lösungsmittel. — ^e Dieser Ester wurde bereits von *D. J. Bauer* und *P. W. Sadler*, Brit. Pat. 975 357 (1964); Chem. Abstr. **62**, 6462 d (1965) dargestellt, Schmp. 109°. In der Tab. ist der von uns gefundene Schmp. angegeben. — ^f Mit Aceton als Lösungsmittel Ausb. 60%. — ^g Bereits von *C. Rauti* und *F. Colteno*, Farmaco, Ed. Sci. **1969**, 24 (6), 577; Chem. Abstr. **71**, 70438 (1969), aus **1** und den entsprechenden Säurechloriden dargestellt. In der Tab. sind (Ausnahme: Myristinsäureester **3**) die von uns gefundenen Schmp. angegeben. — ^h Nach 10 Min. in Wasser gießen, sonst keine Niederschlagsbildung. — ⁱ Malonsäure gibt nach allen angegebenen Arbeitsvorschriften gelbe Niederschläge; der schwerlösliche Diester **4** entsteht in geringer Menge jedoch nur nach **3 a**), wobei aber 10 Min. auf 50° erwärmt wurde. — ^j Eine annähernd gleiche Ausbeute erhält man bei Umsetzung in der Kälte nach **3 b**). — ^k Auch die gefundenen C,H-Werte stimmen innerhalb enger Grenzen mit den berechneten überein. — ^l Der Diester **4** und der entsprechende saure Ester **3** bzw. bei Glykolsäure der Glykolsäureester **3** und das Bisderivat wurden aus dem gleichen Ansatz isoliert; angegeben sind die Ausbeuten an umkristallisierten Reinsubstanzen. — ^m Die Substanz kristallisiert bei tiefer Temp. (<—10°) hauptsächlich in einer gelben, bei höherer Temperatur (>+20°) vornehmlich in einer roten Modifikation. Die gelbe Modifikation wandelt sich bei 115—120° in die rote um und schmilzt dann wie diese bei 148°. — ⁿ Umsetzung in *DMF* bei 100°; kann auch in Aceton bei Zimmertemp. durchgeführt werden. — ^o Darstellung nach **3 b**). — ^p Vgl. *F. Knotz*, Scientia Pharm. **38**, 26 (1970); die Substanz wurde von *Knotz* als Reagens auf Amine eingeführt.

*** *Cy* = Cyclohexan, *AcOEt* = Essigester.

heit von anderen Nucleophilen auch mit Wasser in kurzer Zeit quantitativ zu dem unter den Versuchsbedingungen löslichen Hydroxymethylisatin **1** umgesetzt.

Auf Grund des erfolgreichen Verlaufes dieser mit einigen wenigen Carbonsäuren durchgeführten Vorversuche wurden anschließend die Ester* **3** bzw. **4** von 64 häufig vorkommenden Carbonsäuren dargestellt, vgl. Tabelle. Die Auswertung der Versuche ergibt folgendes Bild:

Fast alle eingesetzten Carbonsäuren reagieren sowohl im wäbr. als auch im wasserfr. Medium mit Chlormethylisatin **2** schon bei Zimmertemp. in kurzer Zeit (1 Stde., meist genügen aber 10 Min.) zu gut kristallisierenden, stabilen Isatinylmethylestern (**3** bzw. **4**) von gelber bis rotorange Farbe.

Die erhaltenen Verbindungen **3** bzw. **4** besitzen hinreichend hohe Schmelzpunkte (fast alle Acyloxymethylisatine aus aliphatic Carbonsäuren schmelzen höher als die korrespondierenden p-Brom- bzw. p-Phenylphenacylester bzw. Säureanilide) bei genügender Differenziertheit. In Analogie zu den aliphatischen Carbonsäuren zeigen auch die Schmelzpunkte der entsprechenden Acyloxymethylisatine **3** ein alternierendes Verhalten, d. h., die Ester von Carbonsäuren mit gerader Anzahl von C-Atomen schmelzen stets rel. hoch im Vergleich zu Derivaten von benachbarten Säuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen (Ausnahme: Buttersäure-derivat **3**). Das gleiche Phänomen ist u. a. auch bei den p-Phenylphenacylestern zu beobachten, während bei den Schmelzpunkten der p-Bromphenacylester eine Umkehr des Verhaltens eintritt, vgl. Abb. 1. Die Schmelzpunkte der Ester **4** von aliphatischen Dicarbonsäuren verhalten sich ähnlich, vgl. Abb. 2. Haben zwei solcher Derivate nahe aneinanderliegenden Schmelzpunkte, wie z. B. Formyloxymethyl- und Acetoxymethyl- bzw. Butyryloxymethyl- und Valeryloxymethylisatin, lassen sie sich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) meist gut unterscheiden; Ausnahmen findet man bei den Estern höherer aliphatischer Carbonsäuren (z. B. bei 1-Isatinylmethyl-palmitat und -stearat).

65 Carbonsäuren wurden im Zuge dieser Arbeit mit Chlormethylisatin **2** umgesetzt. 60 Säuren reagierten mit **2** in H₂O—DMF zufriedenstellend zu den Derivaten **3** bzw. **4**, davon drei (Acrylsäure**, Methacrylsäure** und Trichloressigsäure**) nur nach Verkürzung der Reaktionszeit (sonst störende Nebenreaktionen). Glykolsäure, Brenztraubensäure**, Oxalsäure und Malonsäure** setzen sich mit **3** nur im wasserfreien Medium zufriedenstellend zu Estern **3** bzw. **4** um, vgl. Tabelle. Aus Milchsäure konnte mit Chlormethylisatin **2** nach keiner der angeführten Methoden der entsprechende Ester **3** dargestellt werden. Na- bzw. Triäthylammoniumlactat reagieren zwar im wasserfreien Medium mit **2**, wobei, wie üblich, NaCl bzw. (C₂H₅)₃NH⁺Cl⁻ ausfällt, doch zersetzt sich der

* Man kann diese Verbindungen auch als unsymmetrisch diacylierte N,O-Acetale des Formaldehyds auffassen.

** Die p-Bromphenacylester dieser Säuren sind unbekannt^{1, 6}.

Ester beim Eingießen in H_2O bzw. bei der Aufarbeitung im wasserfreien Medium.

Als Vorteil der neuen Identifizierungsmethode muß also die kleine Fehlerquote hervorgehoben werden; hierzu kommt noch, daß viele Carbonsäuren, deren Umsetzung mit substituierten Benzyl- bzw. Phenacylhalogeniden Schwierigkeiten bereitet¹, wie Ameisensäure, ungesättigte Mono- bzw. Dicarbonsäuren und Hydroxydicarbonsäuren, mit **2** leicht zu den entsprechenden Estern **3** bzw. **4** reagieren.

Als Nebenprodukte der Umsetzung von Dicarbonsäuren mit **2** (im Molverhältnis 1 : 2) zu den Diestern **4** wurden in einigen Fällen auch die sauren Ester **3** [$R = -(CH_2)_n-COOH$, $n = 4,5,8$] isoliert. Glykolsäure reagierte mit **2** außer zum Ester **3** in geringem Maße auch an der alkoholischen Hydroxylgruppe zu einem entspr. Derivat.

Chlormethylisatin läßt sich auf Grund seiner außerordentlichen Reaktivität auch mit anderen Nukleophilen, z. B. mit Alkoholen¹³, umsetzen. Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

Experimenteller Teil *

1. 1-Chlormethylisatin (**2**)

Zur Darstellung vgl. *Knotz*¹³; beim Umkristallisieren des Rohproduktes erhält man aus Benzol orangefarbene Rhomben, aus Cyclohexan bzw. Benzol—Cyclohexan feine hellgelbe Stäbchen, die nach dem Trocknen ab 110° sublimieren bzw. verdampfen; die aus dem Dampf sich bildenden hellgelben Stäbchen und Rhomben schmelzen bei 126°. Auf Dünnschichtchromatogrammen zersetzt sich **2** teilweise zu Hydroxymethylisatin **1**; die *DC* ist daher zur Überprüfung der Reinheit von **2** nicht geeignet.

Verhalten von Chlormethylisatin gegenüber Wasser bzw. Alkohol:

a) **2** ist in kaltem Wasser wenig löslich, setzt sich damit aber langsam unter Bildung von **1** und HCl um. Beim Erwärmen auf 100° verläuft die Reaktion sehr rasch unter Auflösung des gebildeten **1**.

b) 1 g **2** wird mit 0,5 g $NaCl$, 2,5 ml H_2O und 8 ml *DMF* (wie sub 2) behandelt. Die eine Hälfte der Probe wird nach 10 Min., die andere nach 1 Stde. unter Rühren in je 20 ml H_2O gegossen: In beiden Lösungen erfolgt keine Niederschlagsbildung, die *DC* zeigt, daß **2** vollständig zu **1** reagiert hat.

c) In kaltem absol. Äthanol ist **2** löslich und setzt sich mit dem Lösungsmittel langsam zu 1-Äthoxymethylisatin¹³ um; Erwärmen beschleunigt die Reaktion.

2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-Isatinylmethyl- bzw. Di-(1-Isatinylmethyl)estern (**3** bzw. **4**) aus wäfr. Lösungen der Salze von Carbonsäuren

2,5 ml wäfr. 2*n*- $NaOH$, gemischt mit 3 ml *DMF*, werden, wenn nötig unter Rühren und Erwärmen, mit der Carbonsäure bzw. ihrer wäfr. Lösung

* Frau *B. Jurkowitsch* sei für die Durchführung eines Teiles der Experimente gedankt.

versetzt, bis neutrale oder schwach saure Reaktion (Bromthymolblau oder Phenolphthalein) erreicht ist. Die erhaltene Lösung gießt man unter Rühren oder Umschütteln in die Lösung von 1 g **2** in 5 ml *DMF*, läßt 1 Stde. bei Zimmertemp. stehen und gießt dann unter heftigem Rühren oder Umschütteln in 40 ml H₂O. Der (manchmal erst nach einigen Min.) ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und umkristallisiert, vgl. Tabelle.

Unbekannte Ester versucht man der Reihe nach aus Cyclohexan, Benzol, Essigester, Äthanol oder Dioxan umzukristallisieren.

Bemerkungen

a) Enthält das Reaktionsgemisch mehr als 4 ml H₂O, so nimmt man soviel *DMF*, daß *DMF* : H₂O = 3 : 1.

b) Als Reaktionszeit genügen meist schon 10 Min.

c) Bildet sich während der Reaktion ein Niederschlag, so wird gerührt.

d) Ungesättigte Monocarbonsäuren: Acrylsäure bzw. Methacrylsäure geben die entsprechenden Derivate (**3**) nur bei verkürzter Reaktionsdauer (z. B. 10 Min.).

e) Dicarbonsäure-di- bzw. Dicarbonsäuremonoester **4** bzw. **3**: Beim Umkristallisieren des Rohproduktes aus Dioxan bzw. Essigester erhält man ohne Schwierigkeiten die reinen (schwerlöslichen) Diester **4**. Aus dem Filtrat lassen sich durch fraktionierte Kristallisation bei ständiger Kontrolle durch die *DC* (vgl. Tab.) häufig die sauren Ester **3**, R = (CH₂)_nCOOH, isolieren.

3. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung von **3** bzw. **4** aus Salzen von Carbonsäuren

a) 1 g **2** und 5 mMol des Na-Salzes der Carbonsäure werden verrieben, mit 8 ml *DMF* versetzt und 10 Min. unter Rühren oder Umschütteln unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man in 40 ml H₂O und arbeitet wie sub 2. auf. Diese Vorschrift eignet sich für die Umsetzung der wasserfr. Salze ausgezeichnet¹³.

b) Wie sub 3 a), aber 1 Stde. bei Zimmertemp. rühren; Feuchtigkeitsausschluß ist hier nicht nötig. Diese Variante kann man z. B. zur Veresterung feuchter Carbonsäuresalze benützen.

c) 0,5 g Triäthylamin werden mit 3 ml *DMF* oder Aceton gemischt, durch Zugabe der notwendigen Menge der Carbonsäure neutralisiert (zur Prüfung des pH kann man z. B. auf feuchtem pH-Papier tüpfeln), mit der Lösung von 1 g **2** in 5 ml *DMF* versetzt und entweder wie sub 2. bei Zimmertemp. oder wie sub 3 a) am Wasserbad umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt auch hier wie sub 2. Diese Methode kann man für wasserfr. Carbonsäuren verwenden; man erhält so bessere Ausbeuten als nach 2.

Bemerkungen: Bei der Umsetzung von Glykolsäure mit **2** bildet sich neben dem Ester **3** in geringer Menge das Bisderivat (zusätzliche Verätherung der OH-Gruppe), das beim Umkristallisieren des Rohproduktes in Benzol ungelöst bleibt; der Ester **3** scheidet sich aus dem Filtrat ab.

Literatur

¹ Ausgezeichnete Literaturzusammenstellungen finden sich z. B. in R. L. Shriner, R. C. Fuson, D. Y. Curtin, *The Systematic Identification of Organic Compounds*. New York: Wiley. 1964, wo auch Tabellen enthalten sind; bzw. in *Stig Veibel*, *Analytik organischer Verbindungen*. Berlin: Akademie-Verlag. 1960.

- ² *P. W. Robertson*, J. chem. Soc. [London] **115**, 1210 (1919).
- ³ *W. H. D. Bryant* und *J. Mitchell*, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 2748 (1938).
- ⁴ *A. Friediger* und *C. Pedersen*, Acta chem. Scand. **9**, 1425 (1955).
- ⁵ *J. J. Donleavy*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1004 (1936).
- ⁶ *T. L. Kelly* und *P. A. Kleff*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 4444 (1932).
- ⁷ *J. L. E. Erikson*, *J. M. Dechary* und *M. R. Kesling*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5301 (1951).
- ⁸ *E. Vioque* und *M. del Pilar de La Maza*, Grasas y Aceites **8**, 19 (1957); Chem. Abstr. **51**, 13 795 c (1957).
- ⁹ *J. Churacek* und *J. Vanek*, Sbornik Ved. Praci, Vysoka Skola Chem.-Technol., Pardubice **1963**, (1), 61; Chem. Abstr. **62**, 9795 h (1965).
- ¹⁰ *K. F. Gorbauch*, Dissertation Halle **1938**, 63.
- ¹¹ *H. H. Pokras* und *H. J. Bernstein*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2096 (1943).
- ¹² *E. Stephen* und *M. Stephen*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 492.
- ¹³ *F. Knotz*, Scientia pharmac. [Wien] **38**, 227 (1970). *Knotz* erhielt **2** aus Hydroxymethylisatin (**1**) [*A. Reissert* und *A. Händler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 994 (1924)] mit SOCl₂ in fast 100proz. Ausbeute.
- ¹⁴ *H. Boehme* und *H. H. Otto*, Arch. Pharmaz. **1967**, 922 haben **2** als erste aus **1** und PCI₅ dargestellt, aber nicht rein erhalten.