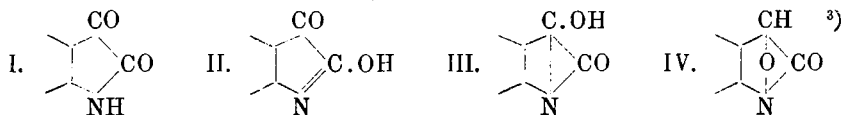


355. A. Hantzsch:

Über die angeblichen Isomeren in der Isatin-Reihe.

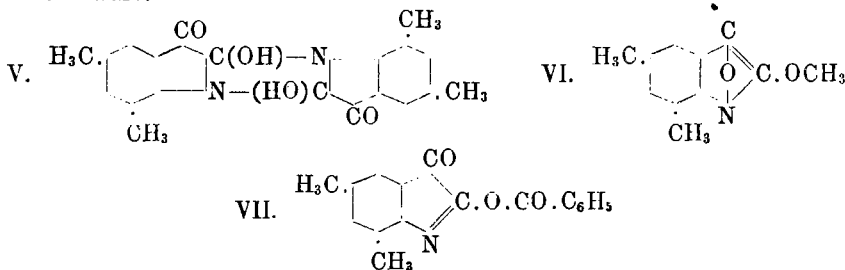
(Eingegangen am 9. August 1923.)

Daß die meisten der zahlreichen Isomeren in der Isatin-Reihe, die von G. Heller beschrieben worden sind, nicht existieren, sondern der dimolekularen Reihe der Isatoide angehören, wurde in meiner letzten Arbeit¹⁾ nachgewiesen. Doch konnte die Existenz des merkwürdigsten Isomeren, des angeblich nur aus 5.7-Dimethyl-isatin (I) erhältlichen freien Enols oder Lactims (II), sowie der aus ihm angeblich entstehenden beiden anderen Isomeren von den Formeln III und IV noch nicht direkt widerlegt werden, weil das aus dem schwer zugänglichen Dimethyl-isatin durch Behandlung seines Silbersalzes mit Benzoylchlorid nur in geringer Menge erhältliche »Lactim« inzwischen erst in der zur Untersuchung erforderlichen Menge hergestellt werden mußte²⁾. Nachdem dies geschehen war, konnte



mit der bescheidenen Menge von weniger als einem Gramm bewiesen werden, daß das angebliche Lactim (II) und das angebliche Isomere IV nicht existieren, sondern dimolekulare Isatoide sind, und das sogenannte Dimethyl-isatin III gar kein chemisches Individuum ist, sondern ein durch das sogen. Isomere IV verunreinigtes Lactim.

Das sogen. Lactim ist Tetramethyl-isatoid, also ein Dimeres des nicht existierenden Lactims; es ist der erste Vertreter dieser bisher nur in Form von Äthern bekannten Körperklasse und entspricht demnach wohl der Dienolformel V; nur daß diese vielleicht, d. i. im Falle einer Sprengung des Vierringes, also durch Übergang einer Gruppe $\text{C}(\text{OH})-\text{N}<$ in zwei getrennte Gruppen CO und NH in eine Keto-Enol-Formel zu verwandeln wäre.



Hr. G. Heller hatte ursprünglich die Isomerie und Monomolarität seines Lactims und Dimethyl-isatins III aus den Beziehungen beider zu dem angeblichen Lactimäther vom Schmp. 232° abgeleitet, eine Beweis-

¹⁾ B. 55, 3180 [1922].

²⁾ Daß mir die Darstellung dieses Stoffes nicht gelungen sei, wie Hr. G. Heller neuerdings angibt, ist von mir nie behauptet worden; dies gilt nur von Hrn. Hellers sogen. Isatol vom Schmp. 194°.

³⁾ An obigen Formeln sind, um Raum zu sparen, die hier unwesentlichen dimethylierten Benzolreste $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_2$ weggelassen worden.

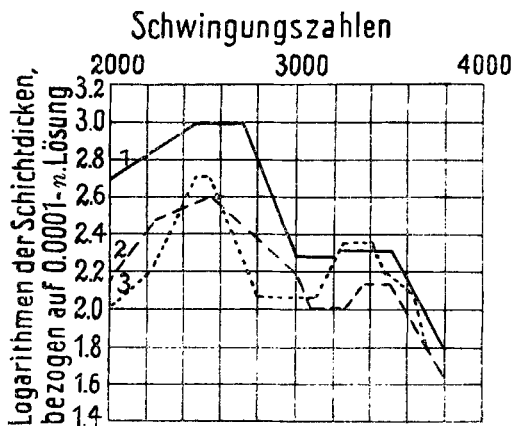
führung, die durch den von mir gelieferten Nachweis als unrichtig erwiesen wurde, daß dieser angeblich monomolare Äther tatsächlich der dimolekularen Reihe zugehört, und der wahre Lactimäther ein völlig anderer Stoff vom Schmp. 137° ist. Da Hr. Heller zwar diese letzte Tatsache zugegeben hat, aber die Isomeren des Dimethyl-isatins in vollem Umfange aufrecht erhält⁴⁾, so muß in der vorliegenden Arbeit von mir nochmals auf diese »Isomeren« eingegangen werden.

Die Isomerie seines angeblichen Lactims mit dem Dimethyl-isatin hat Hr. G. Heller daraus abgeleitet, daß aus ihm durch Dimethylsulfat derselbe angebliche *O*-Methyläther vom Schmp. 232° entstände, der auch aus dem Dimethyl-isatin-Silber mit Jodmethyl bei 100° erhalten werde⁵⁾ und hat sie außerdem noch durch eine einzige, aber nicht gut stimmende Mol.-Gew.-Bestimmung in siedendem Chloroform »bewiesen«, deren Ungenauigkeiten er einfach dadurch erklärt, daß bei längerem Sieden Umlagerung erfolge⁶⁾. Außerdem behauptet er, daß dieses angebliche Lactim aus keinem Lösungsmittel unverändert zu krystallisieren sei, es also überhaupt nicht unverändert gelöst werden könne, obgleich er es selber später⁷⁾ aus seiner benzolischen Lösung unverändert zurückerhalten hat. Tatsächlich krystallisiert das angebliche Lactim aus seiner Chloroform-, Benzol-, Aceton- und Alkohol-Lösung unverändert wieder aus und wird selbst durch Lösen in geschmolzenem Campher — zum Zwecke der Mol.-Gew.-Bestimmung — unverändert zurückerhalten, ist also im Gegensatz zu Hellers Angabe sehr beständig. In allen diesen Lösungsmitteln ist es dimolar. Die von G. Heller ausgeführte Mol.-Gew.-Bestimmung ist also ebenso unrichtig, wie die Angabe von seiner Zersetzlichkeit in Chloroform.

Ebenso unrichtig sind aber auch alle übrigen Angaben über das sogen. Lactim; vor allem die merkwürdigste, daß dieses angebliche Enol im Gegensatz zu allen übrigen Enol-Formen keine Salze bilde; denn es löst sich in Alkalien mit bläulich-rotter Farbe und kann aus dieser Lösung

durch sofortiges Ansäuern unverändert gefällt werden; nur wird es in alkalischer Lösung ziemlich rasch in einer später zu beschreibenden Weise verändert.

Daß der aus dem sogen. Lactim durch Dimethylsulfat von G. Heller angeblich erhaltene Lactimäther, der nach ihm bei 232°, aber in reinem Zustande erst bei 247° unter Zersetzung schmilzt, und völlig verschieden ist von dem von mir inzwischen dargestellten Lactimäther vom Schmp. 137°⁸⁾, tatsächlich der Monomethyläther des Tetramethyl-isatoids ist,



1. ——— Wahrer Dimethyl-isatin-*O*-methyläther.
2. - - - Tetramethyl-isatoid (angebl. Lactim).
3. ····· Tetramethyl-isatoid-monomethyläther (angebl. Lactim-*O*-methyläther).

⁴⁾ B. 56, 1593 Ann. [1923].

⁵⁾ B. 51, 1272 [1918].

⁶⁾ B. 51, 185 [1918].

⁷⁾ B. 51, 1274 [1918].

⁸⁾ B. 55, 3196 [1922].

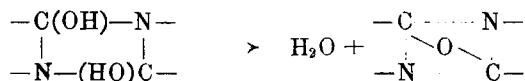
wurde auch optisch bestätigt; denn letzterer absorbiert sehr ähnlich dem Tetramethyl-isatoid (dem sogen. Lactim) und nach der beistehenden Tafel völlig anders als der wahre Lactimäther, während doch G. Hellers angebliches Lactim und sein Methyläther einander optisch sehr ähnlich sein sollten.

Damit ist natürlich auch direkt erwiesen, daß die Derivate des sogen. Lactims, sein angebliches Phenylhydrazon und sein angeblicher Methyläther, die Hr. G. Heller dargestellt und als beweisend für dessen Natur als Enol betrachtet hat, die entsprechenden Derivate dieses Isatoids sind; und so wird auch die anomale Reaktion G. Hellers, daß sein Lactim und Lactimäther β -Hydrazone von gelber Farbe⁹⁾ bilden sollen, während alle übrigen bekannten Lactimäther rote α -Hydrazone geben, durch ihre Natur als Isatoide zu einer ganz normalen Reaktion, weil auch der gewöhnliche Isatoid-monomethyläther, wie festgestellt wurde, ein gelbes Hydrazon liefert.

Da die angeblichen weiteren Isomeren III und IV nach G. Heller aus dem nicht existierenden Lactim entstehen sollen, so wird ihre Existenz schon danach ganz unwahrscheinlich. Aus dem sogen. Lactim soll sich das Isomere III, das sogen. Dimethyl-isatol, durch Umlagerung in alkalischer Lösung und zwar momentan bilden. Daß dies nicht richtig ist, ist schon oben nachgewiesen worden. Dieses »Isomere«, das aus alkalischer Lösung durch Ansäuern gefällt werden soll, ist vom Autor nur ganz unzureichend dadurch charakterisiert worden, daß es höher als das Lactim und sehr unscharf schmelzen soll.

Irrtümlich ist aber die einzige anscheinend scharfe Charakteristik dieses sogen. Dimethyl-isatols durch seinen angeblichen monomolaren Methyläther vom Schmp. 210⁰¹⁰⁾; denn dessen Struktur und Monomolarität soll durch seine glatte Isomerisation durch 50-proz. Essigsäure zu dem angeblichen monomolaren Lactimäther G. Hellers vom Schmp. 232⁰ bewiesen sein¹¹⁾, der aber, wie oben schon erwähnt, der dimolaren Isatoid-Reihe zugehört. Diese angeblich glatte Isomerisation existiert also ebenfalls nicht, und die hier auftretende Bildung des Tetramethyl-isatoid-monomethyläthers (G. Hellers angeblichen Lactimäthers) beruht einfach darauf, daß dem sogen. Dimethyl-isatol (dem Isomeren III) ein nicht unbeträchtlicher Anteil unveränderten Tetramethyl-isatoids beigemischt gewesen ist. Das angebliche Isomere III ist also, wie schon sein wechselnder Schmelzpunkt andeutet, nur ein durch wechselnde Mengen des angeblichen Isomeren IV verunreinigtes Tetramethyl-isatoid.

Dagegen ist das angebliche Isomere IV zwar ein chemisches Individuum, enthält aber nicht die von G. Heller willkürlich angenommene hier an sich schon unmögliche Bindung des Sauerstoffs an Stickstoff, entsprechend der obigen Formel IV, sondern ist ein inneres Anhydrid des Tetramethyl-isatoids, in welchem aus dem typischen Vierring der Isatoide durch die Brückenbildung des Sauerstoffs zwei neue Vierringe entstanden sind:



⁹⁾ B. 51, 182, 186 [1918].

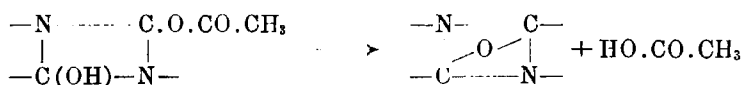
¹⁰⁾ B. 51, 188 [1918], 53, 1546 [1920].

¹¹⁾ B. 51, 1279 [1918].

Dies geht aus Folgendem hervor: Das sogen. Dimethyl-isatin IV soll nach G. Heller aus dem angeblichen Isomeren III durch Umkrystallisieren aus Eisessig »ohne wägbare Nebenprodukte« entstehen¹²⁾. Nur hieraus hat Hr. Heller auf eine glatte Umlagerung, also auf die Bildung eines neuen Isomeren geschlossen. Abgesehen davon, daß für die Annahme einer Umlagerung ohne wägbare Nebenprodukte jede beweisende analytische Unterlage vermißt wird, so sind diese Angaben zunächst dadurch zu ergänzen, daß das sogen. Isomere IV auch aus dem angeblichen Isomeren II, dem sogen. Lactim, unter gleichen Bedingungen entsteht — sie sind aber vor allem dahin zu berichtigen, daß das sogen. Isomere IV nicht ohne wägbare Nebenprodukte, sondern unter einem Gewichtsverlust entsteht, der auf die richtige dimolare Isatoid-Formel des angeblichen Lactims bezogen, einem Mol. Wasser entspricht. Danach ist also dieser Stoff gar kein Isomeres, sondern ein Anhydrid.

Nach seiner Bildungsweise und den Mol.-Gew.-Bestimmungen in Campher ist auch dieses angebliche Isomere dimolar; die Bestimmung G. Hellers in Chloroform ist also, wie die des sogen. Lactims, unrichtig¹³⁾. Das Anhydrid löst sich infolge des Verlustes seiner Hydroxyle zwar nicht mehr in wäßriger Natronlauge, regeneriert aber doch mit alkohol. Kali unter Sprengung des Anhydrid-Ringes primär die blaustichig roten Salze des Tetramethyl-isatoids.

Die anscheinend etwas sonderbare Tatsache, daß das Tetramethyl-isatoid durch Essigsäure nicht acetyliert, sondern anhydriert wird, erklärt sich zwanglos daraus, daß bei der langsamen Wirkung des Eisessigs das primär gebildete Monoacetat, statt noch langsamer in das Diacetat überzugehen, sich rascher intramolekular in Eisessig und Anhydrid spaltet:



Daß die Verunreinigung, welche aus dem sogen. Dimethyl-isatin II das angebliche Isomere III erzeugt, von dem Anhydrid herrührt, wird dadurch höchst wahrscheinlich, daß das Tetramethyl-isatoid aus seiner alkalischen Lösung nur nach sofortigem Ansäuern mit unterschüssiger Essigsäure fast unverändert regeneriert wird, dagegen beim Ansäuern mit überschüssiger starker Säure Fällungen erzeugt, die sehr unscharf und verschieden schmelzen und sich in Natronlauge unter Hinterlassung wechselnder Mengen eines roten Rückstandes lösen, der seines hohen Schmelzpunktes wegen vermutlich aus dem Anhydrid besteht.

Aus diesen und den oben erwähnten Gründen ist das sogen. Isomere III fast sicher nur ein unreines Präparat, ganz sicher aber, selbst wenn es wirklich ein Zwischenprodukt zwischen dem dimeren Isatoid und dem gleichfalls dimeren Anhydrid wäre, ebenfalls dimolar, also nicht als sogen. Dimethyl-isatol ein monomolares Isomeres des Dimethyl-isatins.

Daß nach alledem auch das sogen. Dimethyl-isatin V, das als Enol-Form des angeblichen Dimethyl-isatins IV nur in Gestalt seines angeblichen Methyläthers bestehen soll (VI), ebenfalls nicht existiert, bedarf daher nicht noch einer besonderen Widerlegung, die wegen der Kostbarkeit des Materials auch ganz unnötige Zeit beanspruchen würde; denn

¹²⁾ B. 51, 188 [1918].

¹³⁾ B. 51, 189 [1918].

es genügt, bewiesen zu haben: von den sämtlichen Isomeren des 5.7-Dimethyl-isatins besteht kein einziges; das Dimethyl-isatin II ist Tetramethyl-isatoid, das Dimethyl-isatin IV ist ein Anhydrid des letzteren und das Dimethyl-isatin III ist kein chemisches Individuum und daher sicher auch kein monomolares Isatin-Derivat.

Auch die neueste Behauptung G. Hellers¹⁴⁾, meine Ansicht, daß alle Silbersalze des Isatins primär durch Benzoylchlorid in *O*-Benzoylderivate übergehen, sei unrichtig, wird in Folgendem als irrig erwiesen: Bei der Reaktion zwischen Dimethyl-isatin-Silber und Benzoylchlorid, die nach G. Hellers Vorschrift nur sehr wenig seines sogen. Lactims und überwiegend ursprüngliches Dimethyl-isatin zurückliefern sollte, entsteht bei sorgfältigstem Ausschluß von Wasser und Anwendung von reinem Benzoylchlorid fast quantitativ gerade das nach G. Heller nicht existierende, also von ihm hierbei stets übersehene primäre Reaktionsprodukt, der erste Repräsentant der bisher unbekannten Lactim-acyläther, der 5.7-Dimethyl-isatin-*O*-benzoylester (VII). Er ist gleich den Isatin-*O*-alkyläthern, aber im Unterschied zu den isomeren längst bekannten gelben *N*-Acylderivaten rot, verseift sich jedoch durch Eisessig nicht wie die meisten *O*-Alkyläther partiell unter Kondensation zu einem Isatoid-Äther, sondern gleich dem 5.7-Dibrom-isatin-*O*-methyläther total, also zu der ursprünglichen Keto-Form des Dimethyl-isatins.

Das gerade bei dieser gelinden Verseifung primär zu erwartende freie Lactim entsteht also auch hierbei nicht, sondern isomerisiert sich spontan zur Lactam-Form. Wenn es in dem nicht getrockneten Reaktionsgemisch von Dimethyl-isatin-Silber und Benzoylchlorid, also bei Anwesenheit von etwas Wasser zum Teil in das dimere Tetramethyl-isatoid übergeht, so dürfte diese Kondensation hier wohl durch die katalytische Wirkung der aus Wasser und Benzoylchlorid entstehenden Salzsäure bewirkt werden, obgleich sich auch dann die Hauptmenge des *O*-Benzoylesters zu ursprünglichem Dimethyl-isatin verseift. Vielleicht wird auch durch sofortige Kondensation des durch Verseifung gebildeten Lactims mit dessen noch unverändertem Benzoylester zuerst Tetramethyl-isatoid-monobenzoylester erzeugt und dieser erst durch das anwesende Wasser in Benzoessäure und freies Isatoid gespalten.

So ist von allen angeblichen Isomeren der Isatin-Reihe der direkte Nachweis ihrer Nichtexistenz nur noch nicht für das einfache Isatol (und seine Halogenderivate) erbracht, weil das nach G. Heller bei 194.5° schmelzende Isatol von mir niemals erhalten werden konnte. Da Hr. G. Heller mir aber neuerdings wieder vorhält, daß ich nur infolge meines Unvermögens, seine Versuche nachzuarbeiten, die Existenz des Isatols mit Unrecht anzweifle, so muß bereits jetzt festgestellt werden: An Stelle von G. Hellers Isatol entsteht nach Versuchen mit verschiedenen Mitarbeitern unter genau reproduzierbaren Bedingungen aus den Produkten der Reaktion zwischen Isatin-Silber und Benzoylchlorid ein ihm sehr ähnlicher Stoff vom Schmp. 176° und von der empirischen Zusammensetzung des Isatins, der aber, wie alle anderen angeblichen Isomeren G. Hellers dimolar ist, also der Reihe der Isatoide angehört. Sodann ließ sich ein mir vor Jahren von G. Heller für die optische Untersuchung zur Verfügung gestelltes

¹⁴⁾ B. 56, 1593 [1923].

»noch nicht ganz reines« Präparat seines Isatols auch durch vorsichtigstes Unkrystallisieren nicht auf einen konstanten Schmelzpunkt bringen, ergab aber hierbei schließlich kleine, jedoch bestimmt identifizierbare Mengen von Isatin. Da nach G. Heller¹⁵⁾ »das Isatol nur durch hohes Erhitzen in Lösungsmitteln teilweise umgelagert werden kann«, so war dieses Präparat von Isatol sicher durch Isatin verunreinigt, also ebenso wie G. Hellers Dimethyl-isatol gar kein chemisches Individuum¹⁶⁾. In welcher völlig unzureichenden Weise übrigens die Prüfung derartiger Stoffe auf Reinheit, sowie ihre den aufgestellten Formeln entsprechende chemische Charakteristik seitens Hrn. G. Hellers erfolgt ist, zeigen seine Angaben über das von ihm entdeckte angebliche 5-Brom-isatol¹⁷⁾; denn dieses »Isomere« ist weder durch seinen Schmelzpunkt, noch durch eine Analyse, eine Mol.-Gew.-Bestimmung oder irgend ein die aufgestellte Formel beweisendes Derivat als solches charakterisiert worden.

Aber selbst wenn G. Hellers einfaches Isatol ein reiner Stoff wäre, so wäre es sicher doch kein Isomeres des Isatins, da es tatsächlich nicht, wie Hr. G. Heller behauptet, »trimolekular assoziiert«, sondern überhaupt nicht assoziiert ist. Denn alle assoziierten Stoffe einschließlich derer, denen Hr. G. Heller neuerdings eine sehr eigenartige »Struktur-Assoziation« zuschreiben will¹⁸⁾, sind als solche dadurch charakterisiert, daß ihre Molekulargewichte mit der Natur der Lösungsmittel und der Temperatur variieren, daß sie aber in allen hydroxyl-haltigen Medien, also auch in Phenol, stets monomolar (in Form von Solvaten gelöst) sind. Das sogen. Isatol dagegen ist nach G. Heller sowohl in Campher bei hoher Temperatur als auch in Phenol bei gewöhnlicher Temperatur stets trimolar, also niemals assoziiert.

Der einzige Grund, weshalb Hr. Heller diese seine eigenen eindeutigen Versuche als nicht beweiskräftig verwirft, daß »der relativ tiefe Schmelzpunkt des Isatols es unter die monomolaren Verbindungen einreicht«¹⁹⁾, entbehrt danach jeder Bedeutung. Es läßt sich aber sogar aus diesem Umstande gerade hier das Gegenteil schließen. Denn die beiden bisher als dimolar erwiesenen Isatoide schmelzen tiefer als die zugehörigen Isatine: nämlich das hier behandelte Tetramethyl-isatoid um 40° tiefer als Dimethyl-isatin und das erst später zu beschreibende einfache Isatoid um 24° tiefer als Isatin, so daß G. Hellers sogen. Isatol völlig dieser Regel entsprechen würde.

In kurzer Zusammenfassung: Sämtliche angebliche Isomere in der Isatin-Reihe existieren nicht. Die von G. Heller in seinen zahlreichen Abhandlungen²⁰⁾ als Isomere angeführten Stoffe haben sich entweder als unrein erwiesen, wie das

¹⁵⁾ B. 56, 1598 [1923].

¹⁶⁾ Daß ich nach Hrn. G. Heller, B. 54, 2217 [1921], sein mir vor längerer Zeit gemachtes indirektes Anerbieten, einem meiner Mitarbeiter die Darstellung seines Isatols vorzuführen, abgelehnt haben soll, kann nur auf einem Mißverständnis beruhen. Jedenfalls ist mir aber neuerdings auf eine indirekte Anfrage obigen Inhalts zum Zwecke der Aufklärung der zwischen seinem Isatol und unserem Präparat noch bestehenden Differenzen von Hrn. G. Heller der Bescheid zugegangen, daß meinem Ersuchen nur unter gewissen Bedingungen entsprochen werden könne, und zwar unter solchen, auf die einzugehen mir leider nicht möglich war.

¹⁷⁾ B. 53, 1549 [1920]. ¹⁸⁾ B. 56, 1595 [1923]. ¹⁹⁾ B. 56, 1598 [1923].

²⁰⁾ B. 40, 1291 [1907], 49, 2756 [1916], 50, 1199 [1917], 51, 180, 1270 [1918], 52, 437 [1919], 53, 1545 [1920], 54, 2214 [1921], 55, 1006, 2681 [1922], 56, 1591 [1923].

sogenannte Dimethyl-isatin III und das isomere Dimethyl-isatin-Silber, oder sie entsprechen nicht der empirischen Formel des Isatins, wie das sogenannte Dimethyl-isatin IV, oder endlich sind sie echte polymere, meist dimere Verbindungen — wie fast alle übrigen angeblichen Isomeren.

Zu den neuesten längeren Erörterungen G. Hellers über die von verschiedenen Beobachtern verschieden bezeichnete Farbe der Silbersalze aus Isatin nur Folgendes: Daß die Farbe fester Stoffe und namentlich dunkelfarbiger Silbersalze individuell etwas verschieden erscheinen kann, ist allbekannt, aber auch ganz unwesentlich. Wesentlich ist nur, worüber Hr. G. Heller hinweggeht, daß er sein Dimethyl-isatin-Silber im Unterschied zu den übrigen Silbersalzen aus Isatin und seinen Substitutionsprodukten anfangs als grau bezeichnete, und es wegen dieses Farbunterschiedes von den übrigen Silbersalzen und wegen G. Hellers Unvermögen, aus dem Salze (wegen seiner Unreinheit) einen Methyläther zu erhalten, sogar als isomeres *N*-Silbersalz des Dimethyl-isatins angesehen hatte. Nur diese Behauptungen sind von mir beanstandet und als unrichtig erwiesen worden.

Alle diese Silbersalze, die sich durch ihren glatten Übergang in *O*-Alkyläther und sogar, wie oben gezeigt, primär in *O*-Acylderivate eindeutig als *O*-Salze erweisen und auch von G. Heller früher für solche gehalten worden sind, sollen neuerdings nach ihm *N*-Salze sein, und zwar lediglich, weil das keinen Sauerstoff enthaltende Isatin-dianil ein Silbersalz bildet und weil aus dem angeblich von ihm dargestellten Dimethyl-isatin-lactim kein ihm zukommendes Silbersalz dargestellt werden kann. Hierzu muß jedoch nochmals bemerkt werden: Die Salzbildung des Dianils beeinflußt die Auffassung des Isatinsalzes überhaupt nicht, und das angebliche Dimethyl-isatin-lactim existiert, wie oben nachgewiesen, gar nicht.

Beschreibung der Versuche.

Dimethyl-isatin-*O*-benzoyl ester, $C_{17}H_{13}O_3N$.

Dimethyl-isatin-Silber, das im reinen Zustande nicht, wie G. Heller angebliches *N*-Salz grau, sondern gleich dem Silbersalz aus Isatin und seinen anderen Substitutionsprodukten bordeauxrot ist, wird in völlig trockenem Zustande mit 1 Mol. trockenem und säurefreiem Benzoylchlorid unter Zusatz von etwas absol. Äther übergossen und bei Zimmertemperatur vor Luftfeuchtigkeit geschützt stehen gelassen. Alsdann hat sich der Ester nach 1—2 Tagen in großen blutroten Krystallen abgeschieden, die sehr an die bei den entsprechenden Reaktionen gebildeten *O*-Alkyläther erinnern, und bereits ohne weitere Reinigung bei 118—119° unzersetzt schmelzen. Aus dem halbfesten Reaktionsgemisch wird er mit trockenem Äther unter Erwärmen extrahiert und nach dem Einengen der Lösung wieder in großen Krystallen vom gleichen Schmelzpunkt erhalten, der also wie der der strukturell ähnlichen *O*-Alkyläther etwa 100° tiefer als der des freien Isatins liegt. Durch wäßrige Säuren und Alkalien und selbst schon durch Eisessig wird das Benzoylderivat glatt und quantitativ in Dimethyl-isatin bzw. Dimethyl-isatinsäure und Benzoesäure gespalten.

Zur Analyse wurde der Ester mit einer gemessenen Menge überschüssiger $\frac{n}{1}$ -Natronlauge bis zur völligen Lösung erwärmt und die alkalische Lösung mit $\frac{n}{1}$ -Schwefelsäure zurücktitriert, nachdem zuvor festgestellt worden war, daß sich ein Gemisch von Benzoesäure und Dimethyl-isatin mit Phenolphthalein genügend scharf titrieren läßt.

0.0663 g Sbst.: 0.2598 g NaOH, zurücktitriert 0.2405 g, verbraucht zur Spaltung: 0.0193 g NaOH. — Auf 1 Mol Dimethyl-isatin-*O*-benzoyl ester, $C_{17}H_{13}O_3N$, ber. 2 Mol = 0.0190 g NaOH, gef. 0.0193 g NaOH.

Beim Ansäuern der neutralen Lösung krystallisieren Dimethyl-isatin und Benzoesäure aus; letztere wurde nach dem Ausäthern und Umkrystallisieren als solche identifiziert.

Tetramethyl-isatoid, $C_{20}H_{18}O_4N_2$
(sogen. Dimethyl-isatin-lactim G. Hellers).

Verwendet man im Gegensatz zu dem eben beschriebenen Verfahren bei der Reaktion zwischen Dimethyl-isatin-Silber und Benzoylchlorid nicht völlig trockne Stoffe und reine Lösungsmittel, so erhält man statt des Dimethyl-isatin-*O*-benzoylestere in Übereinstimmung mit den Angaben G. Hellers²¹⁾ neben viel zurückgebildetem Dimethyl-isatin eine geringe Menge dunkelroter Krystalle des angeblichen Dimethyl-isatin-lactims, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 204—205° unter Zersetzung schmelzen. Dieses erste freie, nicht substituierte Isatoid ist aus Benzol, Chloroform und Aceton unverändert mit gleichem Schmelzpunkt und ohne Gewichtsveränderung umkrystallisiert worden.

Die Mol.-Gew.-Bestimmung in schmelzendem Benzol ergab, im Gegensatz zu der Bestimmung G. Hellers in siedendem Chloroform, unzweifelhaft den dimolekularen, der Isatoid-Formel entsprechenden Wert; ebenso die Bestimmung in Campher nach Rast. Auch hier wurde aus der festen Lösung in Campher nach dem Abdunsten des Lösungsmittels im heizbaren Vakuum-Exsiccator völlig unverändertes Isatoid zurück erhalten.

Mol.-Gew.-Bestimmungen: 1. In Benzol. 0.2019 g Sbst.: 21.975 g Lsg., 0.142° Depr. 2. In Campher. 0.0073, 0.0076 g Sbst.: 0.1151, 0.1198 g Lsg., 6.5°, 7.0° Depr. $C_{20}H_{18}O_4N_2$. Ber. M 350. Gef. M 1. 329; 2. 390, 362.

Daß dieser dimolare Stoff nicht, wie es nach G. Hellers Mol.-Gew.-Bestimmung in Chloroform den Anschein hat, ein monomolares Lactim ist, sondern in Chloroform ebenso wie in Benzol als dimolares Isatoid gelöst ist, wurde einfacher dadurch erwiesen, daß die auch äußerlich gleichfarbigen Lösungen in beiden Lösungsmitteln einer optischen Analyse zufolge ganz dieselbe Lichtabsorption im sichtbaren Spektralgebiet besitzen, was nicht möglich wäre, wenn der Stoff in Benzol als dimolekulares Isatoid, in Chloroform dagegen als monomolares Lactim gelöst wäre, da letzteres ganz anders und ganz ähnlich dem bekannten Lactim-methyläther absorbieren müßte.

Bei diesem Anlaß wurde auch die noch fehlende Mol.-Gew.-Bestimmung des aus Dimethyl-isatin-*O*-methyläther durch partielle Verseifung entstandenen Tetramethyl-isatoid-monomethyläthers nachgeholt, da Hr. Heller diesen Stoff als monomolekularen Isatin-*O*-methyläther angesehen hatte. Zuvor wurde die Campher-Methode und ihre Zuverlässigkeit auch bei dieser Verbindungsklasse beim gewöhnlichen Isatoid-monomethyläther erprobt und für geeignet befunden.

0.0074 g Isatoid-monomethyläther, $C_{17}H_{12}O_4N_2$: 0.1349 g Campher, 7.2° Depr.
Ber. M 308. Gef. M 305.

0.0063 g Tetramethyl-isatoid-monomethyläther, $C_{21}H_{20}O_4N_2$: 0.1010 g Campher, 7.3° Depr.

Ber. M 356. Gef. M 342.

Das in indifferenten Medien mit roter Farbe lösliche Tetramethyl-isatoid gibt mit wäßrigen Alkalien bläulich-rote Salzlösungen, aus denen es bei sofortigem Ansäuern unter Vermeidung eines Säure-Überschusses auch wieder unverändert gefällt werden kann. Daß es mit Ammoniak kein Salz bildet, woraus G. Heller folgern wollte, daß sein Lactim überhaupt keine Salze bilde, beweist natürlich nur, daß es als phenolartiger Stoff eine sehr schwache Säure ist.

Fällt man dagegen, wie es üblich und wohl auch von Hrn. G. Heller geschehen ist, die alkalische Lösung durch Überschuß von Säure, so ist

²¹⁾ B. 51, 185 [1918].

der Niederschlag inhomogen: Er schmilzt um so höher, je länger die Lösung gestanden und je mehr man sie erwärmt hatte. Derartige Fällungen sind von G. Heller als sogen. Dimethyl-isatol angesprochen worden. Daß dieses angebliche »Isomere« ein Gemisch ist, beweist auch sein vom Autor höchst unscharf angegebener Schmelzpunkt — es sintert bei 250° und schmilzt zähflüssig bei 279° — sowie G. Hellers Angabe, daß es, wie das sogen. Lactim, ebenfalls nicht umzukrystallisieren sei. Sein Gehalt an unverändertem Lactim wird durch die bläulich-rote Lösung in Alkalien angezeigt. Andererseits löst sich dieses sogen. Dimethyl-isatol auch nur in Alkaliern unter Hinterlassung wechselnder Mengen eines roten Rückstandes, der infolge seines hohen Schmelzpunktes aus dem sogleich zu besprechenden Anhydrid bestehen dürfte.

Ganz ähnlich wie Tetramethyl-isatoid verhält sich auch sein Monomethyläther (G. Hellers sogen. Lactimäther) gegen Alkalien; denn er gibt ebenfalls mit wäßriger Natronlauge auf Zusatz von wenig Alkohol eine bläulich-rote Lösung. Beide alkalische Lösungen werden aber beim Stehen nach einigen Stunden gelb durch allmähliche Aufspaltung zu dimethyl-isatinsäurem Salz und scheiden gleichzeitig geringe Mengen gelber Flocken ab. Dieses Verhalten verweist aber auch unzweifelhaft beide Verbindungen in die Klasse der Isatoide, denn beim gewöhnlichen Isatoid-monomethyläther werden dieselben Erscheinungen beobachtet.

Anhydrid des Tetramethyl-isatoids, $C_{20}H_{16}O_3N_2$
(sogen. Dimethyl-isatin IV G. Hellers).

Man löst Tetramethyl-isatoid in Eisessig, von dem es zunächst unverändert mit dunkelroter Farbe aufgenommen wird; beim Erhitzen bis nahe zum Sieden wird die Lösung gelbrot und scheidet alsdann beim Abkühlen das in kaltem Eisessig schwer lösliche Anhydrid ab. Daß jedoch auch diese Verbindung kein neues Isomeres, sondern unter Abspaltung von 1 Mol. Wasser eine Anhydroverbindung des Tetramethyl-isatoids darstellt, wurde einfacher als durch die Analyse dadurch nachgewiesen, daß eine gewogene Menge, mit Eisessig auf dem Wasserbade erhitzt und dann zur Trockne gebracht, eine auf den Verlust von 1 Mol. Wasser genügend stimmende Gewichtsabnahme ergab.

0.0890 g Subst.: 0.0056 g Gewichtsverlust.

1 Mol. H_2O . Ber. 5.11. Gef. 6.28.

Daß auch dieses angebliche Isomere dimolar ist, ergab die Mol.-Gew.-Bestimmung in Campher: 0.0066, 0.0076, 0.0083 g Subst.: 0.1422, 0.1143, 0.1728 g Campher. 5.7°, 7.7°, 5.9° Depr.

$C_{20}H_{16}O_3N_2$. Ber. M 332. Gef. M 1. 342; 2. 349; 3. 327.

Die Substanz zeigt die Eigenschaften, die nach G. Heller seinem angeblichen Isomeren IV zukommen sollen²²⁾; sie ist leicht löslich in Chloroform und heißem Eisessig, schwerer in Äther und Benzol. Ihr Schmelzpunkt ist von G. Heller zuerst sehr unscharf zu 267° (l. c.) und später zu 315°²³⁾ angegeben worden; er wurde bei 297—300° gefunden.

Erhitzt man die Eisessiglösung des Tetramethyl-isatoids mit Essigsäureanhydrid, so wird die Lösung hellgelb und scheidet beim Abkühlen ein neues hellgelbes Umwandlungsprodukt vom Schmp. 243° aus, das aus Eisessig krystallisiert werden kann und so beständig ist, daß es sogar aus

²²⁾ B. 51, 188 [1918]. ²³⁾ B. 51, 1279 [1918].

der erhitzten Lösung in konz. Schwefelsäure durch Wasser wieder unverändert ausfällt. Die Mol.-Gew.-Bestimmung in Campher deutet auf ein Acetylderivat hin.

Meinem Assistenten Hrn. Walther Meyer statue ich für seine geschickte Mitwirkung bei dieser Arbeit meinen besten Dank ab.

356. Karl Freudenberg und Ralph M. Hixon: Zur Kenntnis der Aceton-Zucker, IV.¹⁾: Versuche mit Galaktose und Mannose.

[Aus d. Chem. Institut d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 31. Juli 1923.)

Unlängst wurde gezeigt²⁾, daß ein Hydroxyl aus der Kette der Glucose durch den Hydrazinrest ersetzt werden kann, wenn der Toluol-sulfonsäure-ester der Diaceton-glucose (I) mit Hydrazin verkocht wird. Da die so entstehende Diaceton-hydrazino-glucose (II) bei der Abspaltung der Acetonreste ein Pyrazolderivat (III) liefert³⁾, wurde des weiteren geschlossen, daß der Hydrazinrest am Kohlenstoffatom 3 haftet und daß in der Diaceton-glucose (I) demnach das 3-Hydroxyl frei ist. Bis dahin konnte als freies Hydroxyl außer dem genannten hauptsächlich das in 6-Stellung befindliche in Betracht kommen; bei der Niederschrift der oben erwähnten Arbeit war uns noch nicht bekannt, daß unmittelbar zuvor P. A. Levene und G. M. Meyer⁴⁾ auf gänzlich anderem Wege gleichfalls zur Formel I gelangt waren, da sie zeigen konnten, daß die 6-Stellung in der Diaceton-glucose besetzt ist.

Diese erfreuliche Übereinstimmung bestärkt uns in der Auffassung, daß die eingangs geschilderte Reaktionsfolge zur Konstitutionsbestimmung bei derartigen Zucker-Derivaten geeignet ist. Wir haben deshalb die bisher unbekannten Diacetonverbindungen der Galaktose und Mannose derselben Umwandlung zu unterwerfen gesucht. Aber die Reaktion verläuft hier anders.

Die Diaceton-galaktose — als zähflüssiges, im Vakuum destillierbares Öl erinnert sie an die unlängst beschriebene Diaceton-xylose⁵⁾ — setzt sich in Gegenwart von Pyridin glatt mit Toluol-sulfochlorid um. In der entstehenden Toluolsulfo-diaceton-galaktose (IV) sei in Anlehnung an die entsprechende Glucose-Verbindung, sonst aber durchaus willkürlich für den Rest der Diaceton-galaktose die Formel IV' angenommen.

Hydrazin wirkt auf diese Verbindung viel leichter ein als auf das Glucose-Derivat; aber das entstandene primäre Hydrazin (V)⁶⁾ will nicht kristallisieren. Auch seine nachweislich entstehenden Kondensationsprodukte mit Benzaldehyd, *m*-Nitro-benzaldehyd, Piperonal und Aceton haben unschöne Eigenschaften; um so bessere aber zeigt das Additionsprodukt mit Phenylisocyanat⁷⁾. Dieses Reagens lagert sich 2-mal an unter Bildung des Dianilids einer substituierten Hydrazin-dicarbonensäure (VI).

¹⁾ III. Mitteilung: B. 56, 1213 [1923]. ²⁾ B. 55, 3233 [1922].

³⁾ B. 56, 1213 [1923]. Zur Berichtigung eines Druckfehlers auf S. 1216 sei mitgeteilt, daß die spez. Drehung $+5.6^\circ$ beträgt. Das Präparat ist nach einer Feststellung der Chem. Fabrik E. Merck physiologisch unwirksam.

⁴⁾ Journ. biol. chem. 51, 805 [1922]. ⁵⁾ B. 55, 3239 [1922].

⁶⁾ für diese Formel und die folgenden gilt das über Formel IV Gesagte.

⁷⁾ Diese Reaktion hat Hr. A. Doser ausgeführt.