

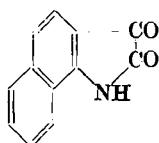
28. Werner Dethloff und Klaus Schreiber: Organische Katalysatoren, XXX. Mitteil.*): Künstliche Dehydrasen, V. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock.]

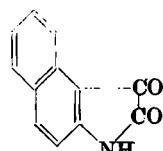
(Eingegangen am 15. November 1949.)

Die Darstellung des 5,6;5',6'-Dibenzo-indigos wird überprüft und die Ausbeute auf über das Doppelte der bisher erzielten erhöht. Es wird eine neue Synthese des 7-Brom-5,6-benzo-isatins beschrieben; 5,6-Benzo-isatin wird neu dargestellt. Die Dehydrasenaktivität dieser Naphthisatine wird gemessen.

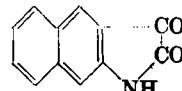
Von W. Langenbeck und Mitarbeitern¹⁾ war gefunden worden, daß sich durch geeignete Substitution die Aktivität organischer Katalysatoren systematisch erhöhen läßt. In der Grundverbindung der Dehydrasenmodelle, dem Isatin, lassen sich aber nur wenige Substituenten einführen, von denen nur die Carboxygruppe in 4-Stellung eine hervorragende Wirkung ausübt. Es lag daher nahe, zu einem höher kondensierten Ringsystem mit mehr substituierbaren Stellen, den Naphthisatinen, zu greifen. Von den drei möglichen Grundverbindungen dieser Reihe waren schon das 6,7-Benzo-isatin (α -Naphthisatin) (I) als bedeutend weniger aktiv als das Isatin und das 4,5-Benzo-isatin (β -Naphthoisatin) (II) als völlig unwirksam befunden worden. Auf Anregung von Hrn. Prof. W. Langenbeck wurde nun versucht, das noch unbekannte lineare Naphthisatin, das 5,6-Benzo-isatin (III), darzustellen. Das lineare Naphthoisatin ist nicht aus β -Naphthylamin mit Hilfe einer der bekannten Isatinsynthesen darstellbar, da wegen der größeren Reaktionsfähigkeit in α -Stellung immer Ringschluß zum β -Naphthisatin eintritt. Wohl aber war ein Brom-Derivat zugänglich.



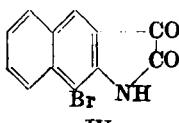
I.



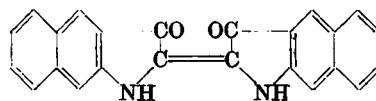
II.



III.



IV.



V.

Durch Bromierung des β -Naphthylamins zum 1-Brom-2-amino-naphthalin nach E. Lellmann und O. Schmidt²⁾ wurde die α -Stellung blockiert. Mit

*) XXIX. Mitteil.: W. Dethloff u. H. Mix, B. 82, 534 [1949].

¹⁾ W. Langenbeck, B. 61, 942 [1928]; W. Langenbeck, L. Weschky u. O. Gödde, B. 70, 672 [1937]; W. Langenbeck u. L. Weschky, B. 70, 1039 [1937]; W. Langenbeck, Ztschr. Elektrochem. 46, 106 [1940]. ²⁾ B. 20, 3154 [1887].

Mesoxalester nach dem Verfahren von J. Martinet³) erfolgte nun glatt Kondensation zum 7-Brom-5,6-benzo-isatin (IV), welches identisch mit dem in der Literatur⁴⁾ beschriebenen war.

Zur Darstellung der Grundverbindung, des 5,6-Benzo-isatins (III), schien nur die Oxydation des von H. E. Fierz und R. Tobler⁵⁾ beschriebenen 5,6;5',6'-Dibenzo-indigos (V) geeignet, dessen Darstellung modifiziert wurde. Zur Gewinnung der 3-Amino-naphthoësäure-(2) wurde nach P. Ch. Dutta⁶⁾ 3-Oxy-naphthoësäure-(2) mit Zinkoxyd und Ammoniumchlorid 3–4 Stdn. auf 210–220° erhitzt; bei größeren Ansätzen (100 g) trat dabei die Bildung von 1,2; 6,7-Dibenzo-acridon⁷⁾ in den Vordergrund. Im weiteren hielten wir uns zunächst an die Vorschrift von Fierz und Tobler: Die Umsetzung der 3-Amino-naphthalin-carbonsäure-(2) mit Chloressigsäure zu *N*-[3-Carboxy-naphthyl-(2)]-glycin war fast quantitativ. Die Indoxylschmelze im Kupfertiegel und anschließende Luftoxydation lieferten dann in ähnlich schlechten Ausbeuten wie bei den früheren Darstellungen (15–20 %) den 5,6;5',6'-Dibenzo-indigo (V). Bei der Untersuchung der Nebenprodukte, über die Fierz und Tobler nichts angeben, wurden überraschenderweise 60 % d.Th. an 5,6-Benzo-isatin (III) gefunden. Es war zwar beim Indigo selbst beobachtet worden, daß unter bestimmten Bedingungen während der Schmelze eine Oxydation des Indoxyls oder der Indoxylsäure zum Isatin durch den Luftsauerstoff erfolgen kann⁸⁾; da wir jedoch bei der Indoxylschmelze Natriumamid verwendet hatten, das eine Luftoxydation erschwert, war anzunehmen, daß ein Oxydationsmittel⁹⁾, vielleicht Kupferoxyd aus dem Tiegel, die Sauerstoffübertragung verursacht hatte. Die Indoxylschmelze wurde deshalb, statt wie nach Fierz und Tobler im Kupfertiegel, im Porzellantiegel wiederholt. Die Ausbeute an Naphthindigo (V) stieg nun auf über 50 %. Isatin ließ sich nicht isolieren; außerdem war der erhaltene Naphthindigo sofort viel reiner.

Obgleich angenommen wurde, daß die Oxydation der Indoxylsäure wahrscheinlich durch Kupferoxyd katalytisch bewirkt worden war, konnte die Isatinausbeute durch Zugabe von Kupferoxyd zur Schmelze oder zu deren wäßriger Lösung nicht wesentlich erhöht werden. Doch steigerte die Zugabe von Ammoniumpersulfat zu der auf 80° erwärmteten Lösung der Indoxylschmelze die Ausbeute an Naphthisatin III auf 85 %. Die Bildung des Naphthindigos wurde dabei fast ganz zurückgedrängt. Das Naphthisatin ließ sich bequem über die Hydrogensulfitverbindung (5,6-benzo-dioxindol-3-sulfonsaures Kalium) reinigen und durch das Oxim und das Phenylhydrazon charakterisieren. Die Oxydation des 5,6;5',6'-Dibenzo-indigos (V) ergab in 55-proz. Ausbeute ebenfalls 5,6-Benzo-isatin, das sich mit dem direkt aus den Schmelzen erhaltenen als identisch erwies.

Die Dehydrasenaktivität des 5,6-Benzo-isatins (III) wurde nach W. Langenbeck¹⁰⁾ gemessen. Es zeigte sich wiederum eine starke Abhängigkeit der

³⁾ Ann. Chim. [9] 11, 14 [1919].

⁴⁾ Bayer u. Co., C. 1913 II, 1181.

⁵⁾ Helv. chim. Acta 5, 557 [1922]. ⁶⁾ B. 67, 1321 [1934]. ⁷⁾ E. Strohbach, B. 34, 4146 [1901].

⁸⁾ Bad. Anilin- u. Soda-fabrik, C. 1900 I, 237.

⁹⁾ Bad. Anilin- u. Soda-fabrik, C. 1900 I, 1112.

¹⁰⁾ W. Langenbeck, L. Weschky u. O. Götde, B. 70, 672 [1937].

Aktivität vom Lösungsmittel. Enthielt die Substrat-Lösung keine Essigsäure, so trat eine beträchtliche Verzögerung der Entfärbung ein, auch bei Verwendung von Triäthylamin als Lösungsmittel, das die geringe Säuremenge auf jeden Fall neutralisierte. Das 7-Brom-5.6-benzo-isatin (IV) erwies sich als inaktiv. Das lineare Naphthisatin (III) war bedeutend aktiver als die beiden angulären und erreichte in Lutidin bzw. Triäthylamin + Alkohol die Wirkung des Isatins, so daß es aussichtsreich erscheint, an dieser Verbindung die Einflüsse von Substituenten systematisch zu untersuchen.

Beschreibung der Versuche.

7-Brom-5.6-benzo-isatin (IV): 1 g 1-Brom-2-amino-naphthalin in 10 ccm siedendem Eisessig wurde im Laufe von 30 Min. mit 2 g Mesoxalsäurediäthylesterhydrat in 6 ccm Eisessig versetzt, 90 Min. gekocht, der flüchtige Anteil mit Wasserdampf abgetrieben und der Rückstand in 50 ccm 5-proz. Kalilauge aufgenommen. Nach 5–6 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad unter Durchleiten von Luft wurde das Isatin-Derivat IV mit verd. Salzsäure ausgefällt. Nach Reinigung über die Natriumhydrogensulfitverbindung erhielten wir es in leuchtend roten Krystalldrusen. Tafeln aus Nitrobenzol vom Schmp. 255° (Zers.; Lit.⁴) 256°). Die rotviolette Lösung in konz. Schwefelsäure wurde beim Erwärmen hellgelb. Nur die gelbe Lösung gab eine intensiv grüne Indophenin-Reaktion.

$C_{12}H_8O_2NBr$ (276.1) Ber. N 5.07 Gef. N 5.25.

5.6;5'.6'-Dibenzo-indigo (V): In einem Porzellantiegel wurden in 7 g geschmolzenes Kaliumhydroxyd bei 200° 1.5 g Natriumamid und, nachdem alles gemischt war, 3 g *N*-(3-carboxy-naphthyl-(2))-aminoessigsäures Natrium eingetragen. Die Schmelze wurde noch 15 Min. auf 210° erhitzt und nach dem Erkalten in 400 ccm Eiswasser gelöst. Durch Einblasen von Luft fiel der Naphthindigo V aus. Aus Nitrobenzol kleine blaugrüne Tafeln mit den von Fierz und Tobler⁵) angegebenen Eigenschaften; Ausb. 0.95 g. Aus dem Filtrat nach der Luftoxydation wurde durch verd. Salzsäure kein Isatin-Derivat, sondern nur mit β -Naphthyl-glycin vom Schmp. 136° vermischt Ausgangsmaterial gefällt.

5.6-Benzo-isatin (III): a) Die Indoxylschmelze wurde mit 28 g Natriumsalz im Kupfertiegel unter sonst gleichen Bedingungen wie oben durchgeführt. Nach dem Ausfällen des Naphthindigos V (2.5 g) wurde die Lösung der Schmelze (4 l) unter starkem Rühren vorsichtig mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach 24 Stdn. ließen sich 11 g (60%) 5.6-Benzo-isatin abfiltrieren.

b) Im Kupfertiegel wurden 11 g Kaliumhydroxyd auf 250° erhitzt, dann wurden bei 150° 3 g Natriumamid und nach guter Durchmischung 5.6 g *N*-(3-carboxy-naphthyl-(2))-aminoessigsäures Natrium anteilweise eingetragen. Nachdem die Temperatur noch 15 Min. auf 190–200° gehalten worden war, wurde die Schmelze nach dem Erkalten vorsichtig in 300 ccm Eiswasser gelöst, wobei die Luft möglichst ausgeschlossen wurde. Die auf 80° erwärmte und tropfenweise mit 7 g Ammoniumpersulfat in 50 ccm Wasser versetzte Lösung schied beim Abkühlen nur wenig Naphthindigo (0.1 g) ab. Durch Einblasen von Luft ließ sich kein weiterer Naphthindigo mehr ausfällen. Vorsichtiges Ansäuern mit verd. Schwefelsäure fällte 3.2 g (85%) 5.6-Benzo-isatin. Zur Reinigung wurde dieses mit Kaliumhydrogensulfit-Lösung verrieben. Es bildete sich das 5.6-benzo-dioxindol-3-sulfonsaure Kalium, das aus Alkohol umkristallisiert wurde.

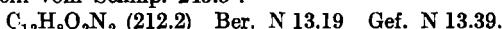
$C_{12}H_7O_6NSK$ (316.3) Ber. K 12.35 Gef. K 12.58.

Durch verd. Schwefelsäure wurde die Hydrogensulfitverbindung zerlegt; das 5.6-Benzo-isatin schied sich fast analysenrein ab. Aus verd. Alkohol lange rote Nadeln, aus Nitrobenzol kurze, leuchtend rote Prismen, die sich oberhalb 260° verfärbten und bei 285° unter Zers. schmelzen. Die Verbindung gibt eine tiefgrüne Indophenin-Reaktion.

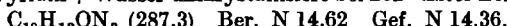
$C_{12}H_7O_2N$ (197.2) Ber. N 7.10 Gef. N 7.12.

c) 1 g Naphthindigo wurde unter gelindem Erwärmen in 6 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und durch 12 g feingestoßenes Eis in sehr feiner Form wieder abgeschieden. Diese Suspension wurde tropfenweise unter kräftigem Rühren innerhalb 20 Min. mit 0.9 g Chromtrioxyd in 7 ccm Salpetersäure (d 1.2) versetzt. Nach weiterem 1-stdg. Rühren wurde das 5.6-Benzo-isatin abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über die Hydrogen-sulfitverbindung gereinigt. Die unter a-c beschriebenen Verbindungen waren identisch.

5.6-Benzo-isatin-oxim-(3): Die Lösung des 5.6-Benzo-isatins in verd. Kalialauge wurde mit Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und vorsichtig erwärmt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure fiel das Oxim als gelbes Pulver aus; aus Alkohol gelbe, lanzenförmige Nadeln vom Schmp. 245.5°.



5.6-Benzo-isatin-phenylhydrazon-(3): Die alkohol. Lösungen äquimolekularer Mengen 5.6-Benzo-isatin und Phenylhydrazin-hydrochlorid wurden vermischt; nach einigen Stunden schied sich das Hydrazon in Form von verfilzten, langen, gelben Nadeln ab, die aus Pyridin + Wasser umkristallisiert bei 262° unter Zersetzung schmolzen.



Messung der Dehydrasenaktivität: Es wurde das von W. Langenbeck und Mitarbb.¹⁰⁾ entwickelte Meßverfahren benutzt. Die Katalysatoren wurden in 5 ccm Lösungsmittel aufgenommen und mit 2 ccm 10-proz. Essigsäure versetzt, die 2.10⁻⁵ Mol Methylenblau („Bayer“) und 40 mg d,l-Alanin enthielten; bei einigen Messungen enthielt die Substrat-Lösung keine Essigsäure. Die Entfärbungszeiten wurden gemessen.

Messung der Dehydrasenaktivität von Naphthisatinen ($t = 40^\circ$).

Katalysator	Mol Kataly- sator	Lösungsmittel ccm	Ent- färbungs- zeit Minuten	Relative Aktivität bez. auf Isatin=100
Isatin	10 ⁻⁴	5 ccm Pyridin	9.5	100
5.6-Benzo-isatin (II)	"	" "	12.5	76
α -Naphthisatin (I)	"	" "	17	56
Isatin	2 · 10 ⁻⁵	" "	40	100
5.6-Benzo-isatin (III)	"	" "	52	77
α -Naphthisatin (I)	"	" "	74	54
β -Naphthisatin (II)	"	" "	nicht entfärbt	
7-Brom-5.6-benzo-isatin (IV)	"	" "	nicht entfärbt	
N-Oxy-isatin ¹¹⁾	"	"	59.5	67
Isatin	"	5 ccm Lutidin	125	100
5.6-Benzo-isatin (III)	"	" "	126	99.5
Isatin	"	2.5 ccm Alkohol + 2.5 ccm Triäthylamin	37–41	100
5.6-Benzo-isatin (III)	"	" "	38–43	98
Isatin	"	" "	60*)	
Isatin	"	4 ccm Alkohol + 1 ccm Triäthylamin	75*)	
Isatin	"	5 ccm Alkohol	196*)	

*) Bei diesen Versuchen enthielt die Substrat-Lösung keine Essigsäure.

¹¹⁾ F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, B. 60, 1364 [1927].