

382. Hermann Mix und Hans Walter Krause: Organische Katalysatoren, XL. Mitteil.¹⁾; Künstliche Dehydrasen, VIII. Mitteil.²⁾

[Aus dem Institut für Katalyseforschung Rostock
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin]

(Eingegangen am 16. August 1956)

Es wird die Darstellung einer Reihe in 4-Stellung substituierter Isatine, insbesondere verschiedener *N*-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))-aminoäureester beschrieben. Die Dehydraseaktivität dieser Verbindungen wird mitgeteilt. Zur Berechnung der Teilgeschwindigkeiten der Katalyse werden die P_s -Kurven einiger Isatine wiedergegeben.

Wie W. Langenbeck und Mitarbb.³⁾ früher gezeigt haben, kann man die katalytische Dehydrierung von α -Aminosäuren durch Isatin dadurch beschleunigen, daß man das Isatinmolekül in bestimmter Weise substituiert. Die Erfahrungen und Beobachtungen hinsichtlich der Art und des Ortes von Substitutionen und ihre Auswirkungen auf die Dehydrierungsgeschwindigkeit veranlaßten W. Langenbeck⁴⁾ seinerzeit, eine Reihe von Regeln aufzustellen. Dabei entsprach es der Situation, daß sich diese Ableitungen auf Vorgänge bezogen, die sich in der Praxis bei der Synthese von Katalysatoren herausgebildet und bewährt hatten, und daß bewußt darauf verzichtet wurde, mit diesen Regeln Molekülzustände und davon abhängige Reaktionsmechanismen zu charakterisieren.

Die neuere Entwicklung in der Strukturtheorie mit ihren besseren Möglichkeiten in der Erkennung und Beschreibung von Reaktionen verlangt nun, daß man sich ihrer auch in der organischen Katalyse mehr bedient. Ihre Anwendung auf die Isatinaktivierung ließ jedoch schnell erkennen, daß die bisher bekannten Beispiele nicht ausreichten, um unanfechtbare Aussagen zu machen. Es mußten daher zunächst weitere Isatinderivate, von denen sich Fortschritte erhoffen ließen, synthetisiert werden. Allerdings muß sogleich bemerkt werden, daß das angestrebte Ziel auch jetzt noch nicht erreicht wurde. Vielmehr wird der nachfolgende Beitrag zeigen, wie zurückhaltend man bei der quantitativen Einschätzung von elektronischen Effekten sein muß.

Von einer größeren Anzahl von Isatinderivaten, die in der Vergangenheit untersucht worden sind, erwiesen sich die Isatin-carbonsäure-(4) und das 4,4'-Dicarboxy-6,6'-dimethyl-diisatyl-(7,7')⁵⁾ als besonders aktiv. Es erschien daher zweckmäßig, die Carboxylgruppe in 4-Stellung abzuwandeln und die Auswirkungen dieser Veränderungen zu studieren. Da für die vorgesehenen präparativen Zwecke größere Mengen einer Isatin-carbonsäure-(4) benötigt wurden,

¹⁾ XXXIX. Mitteil.: W. Langenbeck u. Mitarbb., J. prakt. Chem. [4] 3, 196 [1956].

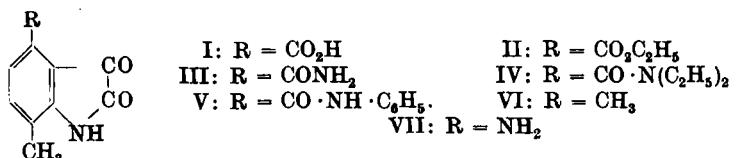
²⁾ VII. Mitteil.: W. Langenbeck, K. Rühlmann, H. H. Reif u. F. Stolze, J. prakt. Chem., im Druck.

³⁾ Zusammenfassung in: Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin 1949, S. 67 f.

⁴⁾ l. c.³⁾, S. 68; s. a. H. Mix u. W. Langenbeck: Neuere Entwicklung der organischen Katalysatoren in Ergebn. Enzmforsch. 18, 277 [1954].

⁵⁾ H. Mix, Liebigs Ann. Chem. 592, 146 [1955].

die Synthesen der einfachen Isatin-carbonsäure-(4) nach J. v. Braun und G. Hahn⁶⁾ sowie H. Waldmann⁷⁾ aus verschiedenen Gründen aber nicht befriedigten, wurde die 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) (I) neu hergestellt. Ausgehend von der *p*-Toluylsäure, die in 3-Stellung nitriert⁸⁾, reduziert und nach T. Sandmeyer⁹⁾ in die Isonitrosoacetyl-Verbindung umgewandelt wurde, ließ sich das entsprechende Isatin leicht und mit sehr guten Ausbeuten gewinnen. Die Methylgruppe in *o*-Stellung zum Amin, die dafür sorgte, daß der Ringschluß zum Isatin nur in der gewünschten Richtung erfolgte, hatte erwartungsgemäß auf die Dehydraseaktivität des Endproduktes so gut wie keinen Einfluß.



Auch der Äthylester (II) war nun leicht zugänglich, indem die 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) nach bewährtem Verfahren mit alkoholischer Salzsäure umgesetzt wurde. Mit Vorteil wurde der Ester – wie überhaupt viele der neu dargestellten Isatinderivate – chromatographisch über Aluminiumoxyd gereinigt.

Während das einfache Amid der 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) (III) durch partielle Hydrolyse des Nitrils erhalten wurde, gelang die Darstellung des Diäthylamids (IV) und Anilids (V) ohne Schwierigkeiten mit Hilfe der Anhydridmethode¹⁰⁾. War nun jedoch die Bildung des Säureamids dem Umstand zuzuschreiben, daß in der entsprechenden Isonitrosoverbindung Isatin-Ringschluß und Nitrilverseifung parallel gingen, so erlaubte das Anhydrid-Verfahren, eine Anzahl weiterer Isatinderivate aufzubauen, insbesondere Verbindungen, bei denen die Carboxylgruppe des Isatins mit Aminosäuren peptidartig verknüpft ist. Aus diesem Grunde wurden eine Reihe von Aminosäureestern mit dem gemischten Anhydrid aus Isatin-carbonsäure und Kohlensäureester umgesetzt. Auf diese Weise gelang es, die Isatin-carboyl-amino-säureester des Alanins, Norvalins, Phenylalanins und Tryptophans sowie die der α -Aminobuttersäure und Glutaminsäure darzustellen. Leider verließen die Bemühungen zur Gewinnung der freien Isatin-carboyl-amino-säuren weniger erfolgreich. Lediglich das Glutaminsäure-diäthylester-Derivat ließ sich mit methanolischer Kalilauge zur Hälfte verseifen, alle anderen Ester dagegen widerstanden den zahlreichen Hydrolyseversuchen oder spalteten an der Peptidbindung.

Ebenso unbefriedigend wie die hydrierende Spaltung des Benzylesters in Gegenwart von Palladium, die am Beispiel des Isatin-carboyl-alanin-benzylesters versucht wurde,

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 2332 [1923]. ⁷⁾ J. prakt. Chem. 147, 338 [1937].

⁸⁾ R. Fittig u. W. Ramsay, Liebigs Ann. Chem. 168, 251 [1873].

⁹⁾ Helv. chim. Acta 2, 234 [1919].

¹⁰⁾ Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 572, 190 [1951]; R. A. Bois-sonnas, Helv. chim. Acta 34, 874 [1951]; J. R. Vaughan jr. u. R. L. Osato, J. Amer. chem. Soc. 74, 676 [1952].

verliefen auch die im folgenden durchgeföhrten Synthesen mit den Natriumsalzen der Aminosäuren. Hauptreaktionsprodukte waren stets tief gefärbte Stoffe, die nur unvollkommen getrennt werden konnten und trotz vieler Reinigungsoperationen amorph blieben.

Befanden sich mit dem Carboxyl und seinen Derivaten elektronegative Substituenten in 4-Stellung des Isatins, so sollten mit Methyl- und Amino-gruppe entgegengesetzt wirkende Substituenten eingeföhr werden. Die Synthese des 4,7-Dimethyl-isatins (VI) gestaltete sich einfach, da die Sandmeyer-sche Synthese, vom Amino-*p*-xylol ausgehend, ohne weiteres zum schwer löslichen Isatinderivat VI führte. Schwieriger war 4-Amino-7-methyl-isatin (VII) herzustellen, da bei der Umsetzung von 2-Amino-4-acetamino-toluol mit Chloraloxim nur dann Verharzung vermieden wurde, wenn man die Temperatur von 40° nicht überschritt. Das aber hatte eine lange Reaktionsdauer mit unbefriedigenden Ausbeuten zur Folge. Bei dem abschließenden Ringschluß zum Isatin wurde die *N*-Acetylgruppe in 4-Stellung durch die heiße Schwefelsäure verseift, so daß 4-Amino-7-methyl-isatin unmittelbar isoliert werden konnte.

Im folgenden sind die Meßergebnisse wiedergegeben, die mit den neu dargestellten Isatinen erhalten wurden.

Tafel 1. Dehydrascaktivität von Isatinderivaten

2 · 10⁻⁵ Mol Methylenblau, 2,25 · 10⁻⁴ Mol DL-Alanin, 71-proz. Dimethylformamid,
Temperatur 40° ± 0,1°

(Meßverfahren nach Langenbeck¹¹))

Katalysator	Konz. in Mol	Entfärbgs.- zeit in Min.*
Isatin	2 · 10 ⁻⁵	59,0
7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)	„	4,5
7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-äthylester	„	24,0
7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-amid	5 · 10 ⁻⁵	1002,0
7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-anilid	2 · 10 ⁻⁵	97,5
7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-diäthylamid	„	368,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-alanin-äthylester	„	51,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-norvalin-äthylester	„	72,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]- α -aminobuttersäure-äthylester ..	„	76,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-glutaminsäure-diäthylester ..	„	72,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-glutaminsäure-monoäthylester ..	„	72,0
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-phenylalanin-äthylester	„	71,5
<i>N</i> -[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-tryptophan-methylester	„	75,0
4,7-Dimethyl-isatin	5 · 10 ⁻⁵	720-840
4-Amino-7-methyl-isatin	„	nicht entf.

*) Abgerundet auf volle und halbe Minuten.

Wie aus der Tafel hervorgeht, ist die 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) der weitaus aktivste Katalysator. Dieses Isatin entspricht in seiner Wirkung recht genau der einfachen Isatin-carbonsäure-(4) und läßt damit erkennen, daß die Methylgruppe in 7-Stellung, entsprechend der Regel von Langenbeck⁴),

¹¹) W. Langenbeck, L. Weschky u. O. Götde, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 673 [1937].

keinen Einfluß auf die Dehydrierungsgeschwindigkeit hat. Dagegen treten bei den verschiedenen Säurederivaten überraschend große Unterschiede auf, stehen doch die Entfärbungszeiten von

Säure : Ester : Amid : Diäthylamid : Anilid

etwa im Verhältnis von 1 : 5 : 500 : 75 : 22

Die Isatincarboyl-aminosäureester besitzen mit Ausnahme des Isatincarboyl-alaninesters nahezu gleiche Aktivitäten. Die einzelnen Reste der α -Aminosäuren, die für ihr chemisches Verhalten sonst so wichtig sind, bleiben in den untersuchten Fällen ohne nennenswerten Einfluß. Interessant ist die starke bzw. vollständige Hemmung der Katalyse durch die Methyl- und Aminogruppe. Dicse wenigen Beispiele zeigen schon, wie problematisch ein Versuch ist, unterschiedliche Aktivitäten allein auf definierte Gruppeneffekte zurückzuführen zu wollen. Unter der — vorläufig keineswegs bewiesenen — Annahme, daß die substituierten Gruppen nur durch das Ringsystem auf den Ablauf der Katalyse einwirken, müßten große Unterschiede auftreten, je nachdem, ob es sich um gesättigte oder ungesättigte Substituenten handelt. Nicht einmal diese Unterschiede sind ohne Einschränkungen vorhanden, wie das Beispiel der Carbonsäure- und Methylsubstitution zeigt. Andererseits stimmen auch die Aktivitäten innerhalb der Reihe der Carbonsäurederivate absolut nicht mit den durch sie hervorgerufenen $-M$ -Effekten überein. Vielmehr dürfte dies eher ein Beweis dafür sein, daß Effekte, die auf Elektronenverschiebungen beruhen, nur schwer quantitativ auswertbar sind. Es ist somit nicht ausgeschlossen, daß die starke Aktivität der 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) allein auf ihre Säure-eigenschaft zurückgeht.

Abschließend wurden noch einige Aktivitäts- P_s -Kurven aufgenommen und daraus der jeweils geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katalyse berechnet.

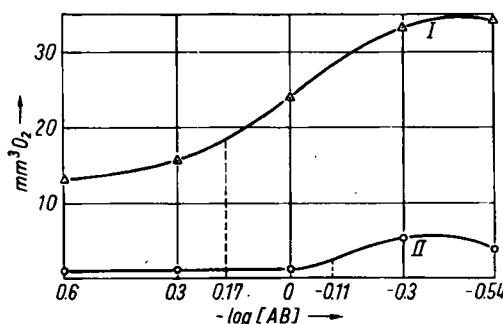


Abbildung 1. Aktivitäts- P_s -Kurven von 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) (I) und 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-äthylester (II). Bestimmung von k_2/k_1 , (Sauerstoffaufnahme, gemessen in der Barcroft-Warburg-Apparatur bei verschiedenen Konzentrationen von DL-Alanin (AB), 71-proz. Pyridin, Temp. $38^\circ \pm 0.1^\circ$, Katalysatorkonzentration $2 \cdot 10^{-5}$ Mol)

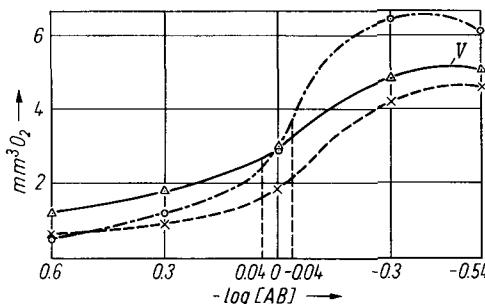


Abbildung. 2. Aktivitäts- P_s -Kurven von Isatin (----), 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-anilid (V) und N -[7-Methyl-isatin-carboxyl-(4)]-alanin-äthylester (-·-·-). Bestimmung von k_3/k_1 , Katalysatorkonzentration $5 \cdot 10^{-5}$ Mol

Während die Werte für k_3/k_1 von Isatin (1.09), 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-anilid (V) (0.91) und N -[7-Methyl-isatin-carboxyl-(4)]-alanin-äthylester (1.09) nahe bei 1 liegen, was bedeutet, daß beide Teilreaktionen annähernd mit gleicher Geschwindigkeit ablaufen, ist die erste Teilreaktion im Falle der 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) (I) um 1.5 mal schneller, im Falle des 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-äthylesters (II) um etwa 0.25 mal langsamer als die zweite Teilreaktion.

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck schulden wir Dank für das fördernde Interesse, das er dieser Arbeit stets entgegenbrachte. Unserem Laboranten, H. J. Kreuzfeld, danken wir für seine tatkräftige Hilfe.

Beschreibung der Versuche

7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) (I): Die 3-Nitro-4-methyl-benzoësäure (Schmp. 188–189°) wurde nach R. Fittig und W. Ramsay⁸⁾ durch Erhitzen von *p*-Toluylsäure mit rauchender Salpetersäure gewonnen. Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel unter Druck (100 at) und erhöhter Temperatur (120°) in Dioxanlösung (40 g Säure in 500 ccm) konnte die 3-Amino-4-methyl-benzoësäure (Schmp. 162°) in 90-proz. Ausbeute erhalten werden.

Zur Darstellung der 3-Isonitrosoacetamino-4-methyl-benzoësäure wurden 5 g der Aminosäure in 150 ccm Wasser aufgeschämmmt, mit 2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 5.5 g Chloralhydrat und 6.5 g Hydroxylamin-sulfat zugegeben. Dann wurde schnell zum Sieden erhitzt, wobei das Amin in Lösung ging. Nach kurzem Kochen begann die Ausscheidung der Isonitrosoverbindung, die abfiltriert, gut mit Wasser ausgewaschen und getrocknet wurde. Diese Isonitrosoverbindung konnte, wie auch die nachfolgend erhaltenen, ohne weitere Reinigung für die Isatinsynthese verwendet werden.

Die 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4) wurde durch Eintragen von 10 g Isonitrosoverbindung in 22 ccm auf 85–90° erwärmt konz. Schwefelsäure und anschließendem 1/2 stdg. Erhitzen auf 95–100° erhalten. Beim Ausgießen auf Eis fiel sie kristallin aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser, Eisessig oder Dimethylformamid gelbrote Nadeln vom Schmp. 278–280°*). Ausb. 6.6 g (72% d. Th.).

$C_{10}H_7O_4N$ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83 Gef. C 58.19 H 3.47 N 6.82

7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-äthylester (II): 5 g der Säure I wurden in 150 ccm absol. Alkohol durch Einleiten von Chlorwasserstoff verestert. Nach anschließendem 1/2 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde überschüss. Alkohol i. Vak. ab-

*) Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

destilliert, der gelbrote Rückstand aus Aceton an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert und die gelbrote Zone aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde aus Benzol umkristallisiert. Orangefarbene Stäbchen vom Schmp. 205°.

$C_{12}H_{11}O_4N$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01 Gef. C 61.45 H 4.78 N 5.94

7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-amid (III): Die Darstellung vom 3-Nitro-4-methyl-benzonitril (Schmp. 107°) erfolgte nach P. Pfeiffer¹²⁾ aus *p*-Tolunitril, daraus durch Reduktion mit Zinn und HCl nach W. Borsche und E. Böcker¹³⁾ das 3-Amino-4-methyl-benzonitril (Schmp. 81°).

3-Isonitrosoacetamino-4-methyl-benzonitril entstand durch schnelles Erhitzen eines Gemisches von 5 g Amin, 6.3 g Chloralhydrat und 7.5 g Hydroxylaminsulfat in 430 ccm Wasser und 3 ccm konz. Schwefelsäure. Nach kurzem Sieden wurde schnell abgekühlt, worauf sich 2-2.5 g gelbgfärzte Isonitrosoverbindung in schönen Kristallen abschied.

Das 7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-amid wurde in der Weise erhalten, daß man 5 g der vorstehenden Verbindung in 30 g 90-95° warme konz. Schwefelsäure eintrug und anschließend 1/2 Stde. auf 100-105° erhitzte. Da es beim Ausgießen auf Eis nur zum Teil ausfiel, wurden Lösung und Niederschlag mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde mehrmals aus Eisessig umkristallisiert. Ziegelrote Kristalle, die sich oberhalb von 270° dunkel färben.

$C_{10}H_8O_3N_2$ (204.2) Ber. C 58.82 H 3.95 N 13.72 Gef. C 58.62 H 4.02 N 13.67

7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-anilid (V): 2 g Säure I wurden mit 20 ccm Chloroform und 2.28 ccm Tributylamin versetzt und gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war. Dann wurde unter Kühlung (-5 bis 0°) 0.94 ccm Chlorameisensäure-äthylester langsam zugetropft, noch 30 Min. bei dieser Temperatur gehalten und anschließend 900 mg frisch dest. Anilin zugegeben. Nach 12stdg. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Chloroform gewaschen, getrocknet und aus Eisessig oder Dimethylformamid umkristallisiert. Rote Stäbchen vom Schmp. 308°.

$C_{16}H_{12}O_3N_2$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00 Gef. C 68.88 H 4.35 N 9.98

7-Methyl-isatin-carbonsäure-(4)-diäthylamid (IV): Darstellung wie beim Anilid. Im Gegensatz zu diesem ist das Diäthylamid jedoch in Chloroform löslich. Man schüttelt deshalb das Reaktionsgemisch mit Wasser aus, trennt das Chloroform ab und verdampft es im Vakuum. Der ölige Rückstand wird in reinem Chloroform aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Es läuft eine rosa gefärbte Zone ab, die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ein rotes Öl hinterläßt, das nach Anreiben mit wenig absolv. Alkohol bald kristallisiert. Umkristallisieren aus Benzol. Hellrote Blättchen (Schmp. 192°).

$C_{14}H_{16}O_3N_2$ (260.3) Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76 Gef. C 64.92 H 6.21 N 10.72

N-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))-alanin-äthylester: Die Darstellung dieser Verbindung wie auch der folgenden erfolgte analog den vorstehenden Vorschriften. Das erhaltene Öl wurde aus Benzol und anschließend aus Alkohol umkristallisiert. Hellrote Stäbchen vom Schmp. 254°.

$C_{15}H_{16}O_5N_2$ (304.3) Ber. C 59.20 H 5.30 N 9.21 Gef. C 59.62 H 5.49 N 9.24

N-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))-norvalin-äthylester: Aus Benzol und Alkohol hellrote Blättchen vom Schmp. 220°.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ (332.4) Ber. C 61.43 H 6.07 N 8.43 Gef. C 61.14 H 6.00 N 8.37

N-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))- α -aminobuttersäure-äthylester: Aus Benzol und aus Alkohol rote Blättchen vom Schmp. 218-219°.

$C_{16}H_{16}O_5N_2$ (318.3) Ber. C 60.37 H 5.70 N 8.80 Gef. C 60.61 H 5.79 N 8.80

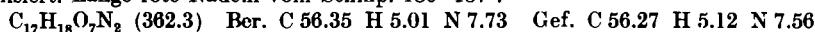
N-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))-glutaminsäure-diäthylester: Aus Benzol rote Nadeln vom Schmp. 171-172°.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ (390.4) Ber. C 58.45 H 5.68 N 7.18 Gef. C 58.57 H 5.61 N 7.13

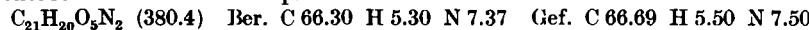
N-(7-Methyl-isatin-carboyl-(4))-glutaminsäure-monoäthylester: 700 mg des Diäthylesters wurden in 5 ccm Methanol suspendiert und mit 2.2 ccm 10-proz.

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 563 [1918]. ¹³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4357 [1904].

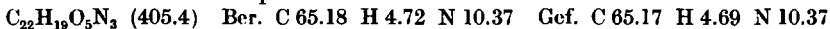
methanol. Kalilauge versetzt. Es wurde 15 Min. gerührt, danach 5 ccm Eisessig zugegeben, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Lange rote Nadeln vom Schmp. 186–187°.



N·[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-phenylalanin-äthylester: Aus Benzol und Alkohol rote Nadeln vom Schmp. 225–226°.



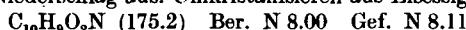
N·[7-Methyl-isatin-carboyl-(4)]-tryptophan-methylester: Der Tryptophan-methylester wurde zunächst in Chloroform gelöst und dann dem Anhydrid zugesetzt. Nach 12stdg. Röhren wurde wie beim Anilid der Niederschlag abfiltriert, mit Chloroform ausgewaschen und mehrmals aus Dimethylformamid/Eisessig umkristallisiert. Purpurrote Kristalle vom Schmp. 254°.



4.7-Dimethyl-isatin (VI): Die Darstellung des Nitro-*p*-xylols (Sdp. 234–237°) erfolgte nach P. Jannasch¹⁴⁾ durch Nitrieren von *p*-Xylol mit rauchender Salpetersäure, die des Amins durch Druckhydrierung (120 at) mit Raney-Nickel als Katalysator. Zu diesem Zweck wurden 18 g Nitroverbindung in 100 ccm Äthanol gelöst, nach erfolgter Hydrierung das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl durch Wasserdampfdestillation gereinigt. Ölige Flüssigkeit vom Sdp. 220–221°.

Zur Umwandlung in das Isonitrosoacetamino-*p*-xylol wurden 1.2 g des Amins in 30 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 1.16 g konz. Schwefelsäure versetzt, wobei sich ein Teil des schwefelsauren Salzes ausschied. Nach Zugabe von 1.7 g Chloralhydrat und 1.9 g Hydroxylamin-sulfat wurde zum Sieden erhitzt, dabei ging das Salz in Lösung, und nach kurzer Zeit fiel die Isonitrosoverbindung flockig aus.

2 g der sorgfältig mit Wasser gewaschenen und getrockneten Isonitrosoverbindung wurden in 10 ccm auf 60–65° erwärmte konz. Schwefelsäure eingetragen, die Temperatur anschließend weitere 20 Min. auf 65–70° gehalten, das Gemisch nach dem Abkühlen auf fein zerstoßenes Eis gegossen und sofort filtriert. Im Filtrat fiel nach einiger Zeit das Isatin als gelbroter Niederschlag aus. Umkristallisieren aus Eisessig, Schmp. 261°.

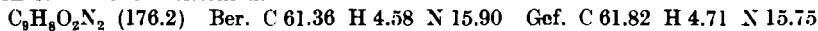


4-Amino-7-methyl-isatin (VII): 3-Nitro-4-methyl-anilin (Schmp. 77°) wurde nach E. Nöltung und A. Collin¹⁵⁾ aus *p*-Toluidin und Nitriersäure hergestellt, nach O. Wallach¹⁶⁾ dann mit Acetanhydrid acetyliert (Schmp. 144°) und anschließend zum 3-Amino-4-methyl-acetanilid (Schmp. 159°) reduziert. Die Reduktion gelang mit nahezu quantitativer Ausbeute durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel bei 100 at und 120°.

6 g des vorstehenden Amins wurden in 250 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 1.5 ccm konz. H₂SO₄ versetzt, verrührt und 6 g Chloralhydrat und 7.2 g Hydroxylamin-sulfat zugegeben. Das Gemisch wird 4–5 Stdn. bei 35–40° kräftig gerührt, wobei sich das 3-Isonitrosoacetamino-4-methyl-acetanilid als grauweißes Pulver abschied, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde.

10 g Isonitrosoverbindung wurden nach und nach in 10 ccm auf 85–90° erwärmte konz. Schwefelsäure eingetragen, danach die Temperatur weitere 45 Min. auf 95–100° gehalten und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Die gesamte Lösung wurde im Soxhlet ausgeäthert, der Äther abdestilliert und das Rohisatin (250–300 mg) in Dimethylformamid gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt.

Der Durchlauf wurde i. Vak. eingeeengt, wobei sich das Isatin in feinverfilzten Nadeln abschied. Umkristallisieren aus Dimethylformamid oder Alkohol; hellrote Nadeln, die oberhalb von 310° verkohlen.



¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 176, 55 [1875].

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 263 [1884]. ¹⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 284, 353 [1886].