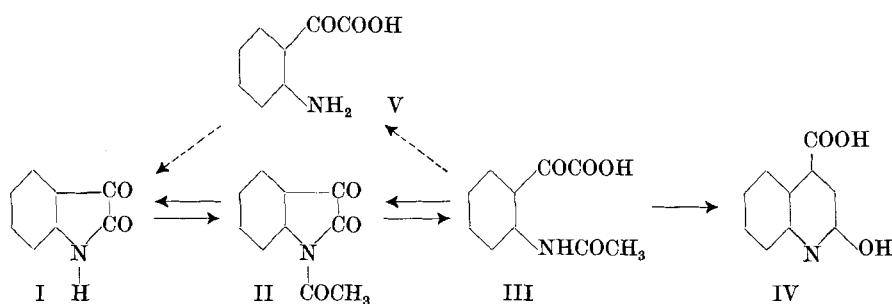


## 61. Über die Darstellung der 2-Hydroxy-chinolin-4-carbonsäure aus Isatin

von Robert A. Egli und Carl Richter.

(7. II. 57.)

Durch Acetylierung von Isatin (I) mit Essigsäure-anhydrid erhält man mit 82–85% Ausbeute N-Acetyl-isatin (II), das durch Kochen in stark verdünnter Natronlauge über die N-Acetyl-isatinsäure (III) mit 65–70% Ausbeute 2-Hydroxy-chinolin-4-carbonsäure (IV) liefert<sup>1)</sup>. Wir haben nun gefunden, dass bei den ersten beiden Stufen umkehrbare Reaktionen vorliegen, bei der letzten Stufe jedoch nicht:



Wenn man also II oder III zum weiteren Umsatz in Natronlauge kocht, wird stets wieder ein gewisser Anteil Isatin bzw. Isatinsäure (V) zurückgebildet. In Wasser allein erfolgt die Verseifung von II kochend sogar quantitativ in wenigen Min. und zwar autokatalytisch, indem die sich bildende Säure die weitere Verseifung beschleunigt. Zur Öffnung des Lactamringes hingegen ist eine Base erforderlich, da die N-Acetyl-isatinsäure (III) und die Isatinsäure (V) nur als Ionen stabil sind, als freie Säuren jedoch praktisch quantitativ das Lactam zurückbilden.

Es war nun anzunehmen, dass bei der alkalischen Öffnung des Lactamringes von II mit einem Überschuss Alkali die Abspaltung der Acetylgruppe vermehrt in Konkurrenz tritt. Tatsächlich konnte eine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden, indem zunächst nur sodaalkalisch in Wasser kochend der Ring von II aufgespalten und erst anschliessend (normalerweise ohne Isolierung von III) durch Zu-

<sup>1)</sup> Camps, Arch Pharm. **237**, 687 (1899). – Th. L. Jakobs u. Mitarb., Org. Synth. **28**, 70 (1948). – J. Büchi, H. Hurni & R. Lieberherr, Helv. **32**, 1811 (1949).

satz von Natronlauge der neue Ring geschlossen wurde. Dabei steigen die Ausbeuten bei Zunahme der Konzentration an Isatinderivat.

Ringschluss-Versuche mit isoliertem III ergaben folgende Ausbeuten (berechnet ohne Berücksichtigung von zurückgewonnenem Isatin):

|    |  |                           |     |
|----|--|---------------------------|-----|
| a) | 5-proz. Lösung an III mit 1,5 Mol. $\text{Na}_2\text{CO}_3$                  | 24 Std. gekocht . . . . . | 66% |
| b) | 5-proz. Lösung an III mit 2,2 Mol. NaOH                                      | 2 Std. gekocht . . . . .  | 77% |
| c) | 10-proz. Lösung an III mit 2,2 Mol. NaOH                                     | 2 Std. gekocht . . . . .  | 66% |
| d) | 10-proz. Lösung an III mit 1,4 Mol. NaOH                                     | 2 Std. gekocht . . . . .  | 31% |
| e) | 1,2 Mol. NaOH-Lösung zur kochenden 5-proz. Na-Salz-Lösung von III zugetropft |                           | 81% |
| f) | wie e), jedoch mit der halben Wassermenge                                    |                           | 86% |

Bei der Isolierung von IV erhält man bei starkem Ansäuern der Reaktionslösung leicht ein durch Isatin verunreinigtes Produkt, weil die nicht vollständig zu verhindernde Abspaltung der Acetylgruppe zur Rückbildung von Isatinsäure führt, welche sich dann zum Isatin kondensiert. Wird aber nur mit knapp der berechneten Menge Salzsäure angeseuert und sofort möglichst kalt genutscht, so erhält man reines IV. Bei weiterem Ansäuern und Stehenlassen kristallisiert dann das Isatin.

Nach der Abklärung der einzelnen Reaktionen versuchten wir nun, alle 3 Reaktionen in einem Prozess durchzuführen. Theoretisch sollte dabei, abgesehen von Nebenprodukten, die Reaktionsfolge vollständig von links nach rechts verlaufen, da die letzte Stufe nicht umkehrbar ist. Dies gelang in Eisessig, wobei als katalysierende Base für die beiden letzten Stufen Natriumacetat eingesetzt wurde, welches sich in Eisessig wie eine starke Base verhält, die Acetylierung aber nicht stört. Ein erster Versuch mit 50std. Kochen unter Rückfluss ergab nur 3% Ausbeute, dagegen wurde bei ca. 200° in relativ kurzer Reaktionsdauer eine Gesamt-Ausbeute von ca. 70% erreicht.

### Experimenteller Teil.

**N-Acetyl-isatinsäure (III).** 63 g N-Acetyl-isatin wurden in eine Lösung von 19,4 g wasserfreier Soda in 630 ml Wasser eingetragen, unter Röhren vorsichtig ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung!) zum Sieden erhitzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde in der Hitze mit Kohle filtriert und bei Raumtemperatur mit 35 ml konz. Salzsäure auf pH 1—2 angeseuert. Das ausgefallene gelbe Produkt wurde abgenutscht, gewaschen und bei 80° getrocknet: 64,3 g (93%). Smp. (korrig.) 165—166° u. Zers. (Aufheizgeschw. 4°/Min.). Äquivalentgewicht gef. 208, ber. 207,2. (Die Reinheit genügt für den weiteren Umsatz.) Die Umkristallisation aus 650 ml Methyl-iso-butyl-keton (Kühlung auf 0°) ergab 54,5 g (79%) vom Smp. (korrig.) 167—168° (Zers.). Äquivalentgewicht gef. 207, ber. 207,2.

Bemerkung: Die Aufspaltung ist nach erfolgter Lösung beendet, also kochend nach wenigen Min. Wird länger, z. B. 4 Std. gekocht, so sinkt die Ausbeute (infolge Bildung von I und IV) um einige %.

**2-Hydroxy-chinolin-4-carbonsäure (IV). a) Aus N-Acetyl-isatin.** In die Lösung von 58,3 g Soda (0,55 Mole) in 950 ml Wasser wurden unter Röhren bei Raumtemperatur 189 g N-Acetyl-isatin (1 Mol) rasch eingetragen. Unter Röhren wurde langsam

erhitzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nun liess man bei Siedetemperatur unter Röhren 176 g 25-proz. Natronlauge (1,1 Mol NaOH) in 350 ml Wasser innert 2 Std. einlaufen. Nach weiterem 2stündigem Kochen wurde im Eisbad abgekühlt. Die Hauptmenge IV wurde unter Röhren mit etwas weniger als der berechneten Menge Salzsäure (785 g 10-proz. HCl entspr. 2,15 Mol) ausgefällt (pH 3–4), sofort abgenutscht und mit kaltem und hierauf heissem Wasser gewaschen. Durch weiteres Ansäuern der Mutterlauge erhielt man noch einen kleinen Anteil IV, der aber mit etwas Isatin verunreinigt war und aus NaOH/HCl umgefällt werden musste. Das hellgelbe Produkt wurde bei 90° getrocknet: 149 g (79%) Smp. ca. 345° u. Zers. Die alkalimetrische Bestimmung ergab einen Gehalt von 100%. (Aus der Mutterlauge wurden 20,6 g (14%) Isatin zurückgewonnen.)

b) *Direkt aus Isatin.* Ein Gemisch von 9,0 g Isatin, 9,7 g kalz. Soda, 9,8 g 96-proz. Essigsäure-anhydrid und 50 ml Eisessig wurde zur Entfernung des CO<sub>2</sub> kurz aufgekocht und heiss in einen V<sub>4</sub>A-Autoklaven eingefüllt. Es wurde unter Röhren während 5–10 Std. auf 180–190° (ca. 9 atü) oder 1–2 Std. auf 210–220° (ca. 13 atü) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die durch auskristallisiertes Natriumacetat dick gewordene, dunkelbraune Masse mit 9,6 g 35-proz. Salzsäure verrührt, zur Vervollständigung der Kristallisation 1–2 Tage stehengelassen und hierauf abgenutzt. Auf dem Filter wurde erst mit Eisessig, dann mit Wasser nachgewaschen. Das braune Rohprodukt (trocken 8,8–9,6 g entspr. 76–83%) wurde mit 3,0 g Soda in 70 ml Wasser 30 Min. gekocht (die braunen Nebenprodukte bleiben ungelöst), die Lösung filtriert und durch Ansäuern mit 10-proz. Salzsäure bis pH 1–2 gefällt. Das hellgelbe, voluminöse Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 90° getrocknet: 7,6–8,4 g (65–72%) reines Produkt (die alkalimetrische Bestimmung ergab einen Gehalt von 100%).

#### SUMMARY.

The formation of 2-hydroxy-chinoline-4-carbonic acid from isatin via N-acetyl-isatin and N-acetyl-isatinic acid was investigated. The first two reactions are reversible, the third step is irreversible. The three reactions were carried out simultaneously under pressure.

Betriebs-Laboratorium der *CILAG-Aktiengesellschaft*  
Schaffhausen.

---