

Über die Isatin-4-sulfonsäure

Von

W. Langenbeck* und **D. Heuchel**

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Halle

(Eingegangen am 14. November 1966)

Die Darstellung, der Konstitutionsbeweis und die katalytischen Eigenschaften der Isatin-4-sulfonsäure und einiger ihrer Amide werden beschrieben.

The synthesis, the proof of constitution and the catalytic properties of the isatin-4-sulfonic acid and some of her amides are described.

Bei der direkten Sulfonierung des Isatins entsteht bekanntlich die 5-Sulfonsäure. Die isomere 4-Sulfonsäure ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden¹. Sie entsteht bei der Oxydation der Tetrahydrochinolin-5-sulfonsäure oder besser bei der *Sandmeyerschen* Isatinsynthese aus Metanilsäure. Die Säure interessierte uns wegen ihrer in der Literatur beschriebenen Eigenschaft, die Dehydrierung von α -Aminosäuren zu katalysieren². Die Synthese der von *Giovannini*² katalytisch gemessenen Isatin-sulfonsäure ist allerdings nicht genannt und die Konstitution nicht bewiesen worden. Wir haben deshalb die Verbindung nach *Jones*¹ dargestellt und einen einfachen und strengen Konstitutionsbeweis ausgearbeitet. Die Stellung der Sulfogruppe ist von besonderer Bedeutung, weil die Aktivität von organischen Katalysatoren sehr stark von der Stellung der Substituenten abhängt.

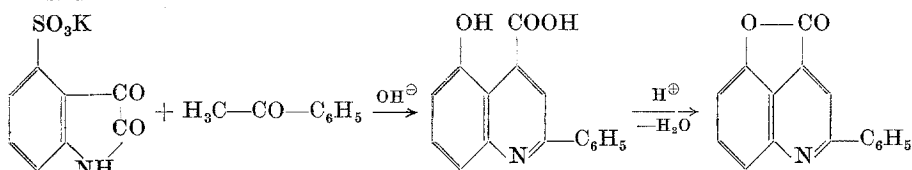
Isatin-4-sulfonsäure geht bei der Umsetzung mit Acetophenon in alkalischer Lösung unter Abspaltung der Sulfogruppe in 2-Phenyl-5-

* Herrn Professor *F. Wessely* zu seinem 70. Geburtstage herzlichst gewidmet.

¹ *K. V. Bokil*, J. Indian chem. Soc. **13**, 404 (1936); *J. H. Jones*, *L. S. Harrow* und *K. S. Heine*, J. Assoc. Offic. Agric. Chemists **38**, 949 (1955); *P. W. Sadler*, J. org. Chem. **21**, 169 (1956).

² *E. Giovannini*, *P. Portman*, *A. Jöhl*, *H. Schnyder*, *B. Knecht* und *H. P. Zen-Ruffinen*, Helv. chim. Acta **40**, 249 (1957).

hydroxy-chinolincarbonsäure-(4) über, die beim Ansäuern ein Lacton bildet:



Da die Carboxylgruppe aus sterischen Gründen nur mit einem Hydroxyl in 5-Stellung ein Lacton bilden kann, ist die 5-Stellung des Hydroxyls im Hydroxy-atophan und damit die 4-Stellung der Sulfogruppe in der Isatinsulfonsäure bewiesen. Die UV- und IR-Spektren stimmten mit den von Jones für Isatin-4-sulfonsäure beschriebenen überein.

Von der Säure wurden eine Reihe von neuen Amiden hergestellt und ebenso wie die freie Säure katalytisch gemessen. Als Meßmethode diente wie üblich die Bestimmung der Entfärbungszeit von Metylenblau bei Gegenwart von D, L-Alanin und Isatinderivat in wäßrigem Pyridin³. Aus der Tabelle geht hervor, daß die freie Isatin-4-sulfonsäure zu den aktivsten Isatinderivaten gehört. Sie wird nur von der 4-Carbonsäure übertroffen. Ihre Amide sind dagegen ausnahmslos viel weniger aktiv als Isatin⁴, ebenso das Kaliumsalz.

Tabelle der relativen Aktivitäten

Katalysator	Entfärbungszeit (Min.) Mole Katalysator 10^{-4} $2 \cdot 10^{-4}$		Relative Aktivität
Isatin	8	29	100
Isatin-4-carbonsäure			3300
Isatin-4-sulfonsäure		2,5	1160 ⁵
Isatin-4-sulfonamid	50		16
Isatin-4-sulfonsäure-methylamid	71		11
Isatin-4-sulfonsäure-dimethylamid	50		16
Isatin-4-sulfonsäure-äthylamid	64		12
Isatin-4-sulfonsäure-diäthylamid	56		14
Isatin-4-sulfonsäure-n-propylamid	65		12
Isatin-4-sulfonsäure-di-n-butylamid	65		12
Isatin-4-sulfonsäure-di-isobutylamid	50		16
Isatin-4-sulfonsäure-cyclohexylamid	73		11
Isatin-4-sulfonsäure-morpholid	80		10
Isatin-4-sulfonsäure-anilid	35		22

³ W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren, 2. Aufl. (Berlin 1949), S. 122.

⁴ Über kinetische Messungen und Bestimmung der Geschwindigkeitsverhältnisse der Teilreaktionen vgl. D. Heuchel, Dissertation Universität Halle 1965.

⁵ Aus den Meßergebnissen von E. Giovannini (l. c.) ergibt sich eine relative Aktivität von nur 250.

Beschreibung der Versuche

Freie Isatin-4-sulfonsäure: Man läßt eine wäßr. Lösung von Isatin-4-sulfonsaurem Kalium (nach Jones¹) langsam durch eine Säule von saurem Kationenaustauscher KPS 200 fließen. Das Filtrat wird im Vak. eingedampft. Aus Wasser orangefarbene Kristalle mit 3 Mol Kristallwasser, das beim Stehen über P_2O_5 entweicht und aus feuchter Luft wieder aufgenommen wird. Schmp. 174—176° (u. Zers.).

$C_8H_5O_5NS \cdot 3 H_2O$. Ber. C 34,16, H 3,94, N 4,98, S 11,42.
Gef. C 34,32, H 3,96, N 5,10, S 11,40.

2-Chlor-3-oxo-indolenin-4-sulfochlorid (Isatinchlorid-4-sulfochlorid): 40 g Kalium-isatin-4-sulfonat werden in 200 g Chlorsulfonsäure gelöst und 4 Stdn. auf 70—80° erhitzt, dann wird auf 1 kg Eis gegossen. Das ausgefallene Rohprodukt wird mit wenig Wasser gewaschen, über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 38 g. Aus Benzol Schmp. (u. Zers.) 211—212°.

$C_8H_3O_3NSCl_2$. Ber. C 36,39, H 1,14, N 5,3, S 12,1, Cl 26,8.
Gef. C 36,30, H 1,44, N 5,3, S 11,6, Cl 26,5.

Isatin-4-sulfonamid: Aus der vorigen Verbindung mit konz. NH_3 unter Eiskühlung und Rühren. Aus Wasser—Isopropylalkohol umkrist. Schmp. 253—255° (u. Zers.).

$C_8H_6O_4N_2S$. Ber. C 42,47, H 2,67, N 12,38, S 14,17.
Gef. C 42,27, H 2,77, N 12,51, S 13,90.

Analog wurden die folgenden, substituierten Amide hergestellt: *Methylamid*: Schmp. 227—228°, *Dimethylamid*: Schmp. 230—231°, *Äthylamid*: Schmp. 187—188°, *Diäthylamid*: Schmp. 208—209°, *n-Propylamid*: Schmp. 205—206°, *Di-n-butylamid*: Schmp. 157—158°, *Morpholid*: Schmp. 262—263°, *Cyclohexylamid*: Schmp. 215—216°, *Anilid*: Schmp. 267—268°.

2-Phenyl-5-hydroxy-chinolin-carbonsäure-(4)-lacton: 8 g K-Isatin-4-sulfonat mit 20 ml 33proz. KOH, 7,2 g Acetophenon und 40 ml Alkohol 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Alkohols wäßr. Lösung ausgeäthert, vom Äther befreit und mit HCl neutralisiert. Nach 8 Stdn. vom ausgeschiedenen Harz abfiltriert und kongosauer gemacht. Über Nacht schieden sich 5,2 g Rohprodukt ab. Aus Alkohol—Wasser farblose Nadeln, Schmp. 219°. Löslich in verd. KOH, mit Säure wieder ausgefällt.

$C_{19}H_9O_2N$. Ber. C 77,72, H 3,66, N 5,66.
Gef. C 77,89, H 3,90, N 5,64.