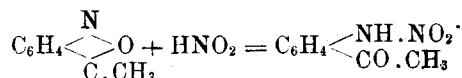
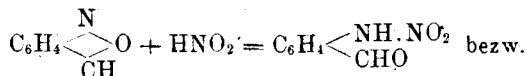


206 Eug. Bamberger und Alex. Landau: Über die  
Einwirkung salpetriger Säure auf  $\beta$ -Phenylhydroxylamin.

(Eingegangen am 30. Juni 1919.)

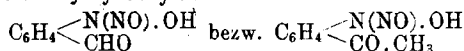
Aus Anthranil (Benz- $\beta$ ,  $\gamma$ -isoxazol) bezw. *Iz*-Methyl-anthranil (*Iz*-Methyl-[benz- $\beta$ ,  $\gamma$ -isoxazol]) und salpetriger Säure werden neben anderem *o*-Aldehydphenyl-nitramin bezw. *o*-Acetophenyl-nitramin erhalten<sup>1)</sup>:



Da die Anthranile nach dem Ergebnis früherer Untersuchungen Anhydride der Arylhydroxylamine vom Typus  $\text{Ar}^{\text{II}} \begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{OH} \text{ (1)} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \cdot \text{R} \text{ (2)} \end{array}$  sind, war zu vermuten, daß auch die Arylhydroxylamine unter der Einwirkung salpetriger Säure zum Teil in Arylnitramine übergehen. Die von Wohl<sup>2)</sup> und von Bamberger<sup>3)</sup> längst ausgeführte Nitrosierung des  $\beta$ -Phenylhydroxylamins hatte allerdings gegen 90% Nitroso-phenylhydroxylamin (nebst etwas Phenylidiazoniumnitrat und Nitrosobenzol) ergeben, war indes — wenigstens von Seiten Bambergers — nicht so gründlich durchgearbeitet, daß nicht geringe Mengen des isomeren Phenylnitramins übersehen sein konnten.

Unsere Nachprüfung ergab in der Tat, daß aus der Mutterlauge des Nitroso-phenylhydroxylamins annähernd 0,2% Phenylnitramin isolierbar sind — »annähernd«, denn es ist kaum möglich, die ziemlich empfindliche Substanz ohne erhebliche Verluste zur Abscheidung zu bringen. Diese geringen Mengen hätten sich wohl auch diesmal der Beobachtung entzogen, wenn wir bei der Verarbeitung nicht speziell auf die Isolierung des Phenylnitramins abgezielt hätten. Die Trennung gründete sich auf die im Vergleich zum Nitrosamin außerordentlich viel größere Widerstandskraft des Nitramins<sup>4)</sup> gegen alkalisches Kaliumpermanganat, von der wir uns durch vergleichende Versuche überzeugten.

<sup>1)</sup> B. 48, 537 [1915]. Neben den Nitraminen entstehen auch die entsprechenden Nitrosoarylhydroxylamine

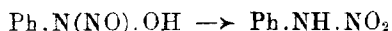


Über die Nomenklatur der Anthranile: B. 42, 1674 [1909].

<sup>2)</sup> B. 27, 1435 [1894]. <sup>3)</sup> B. 27, 1554 [1894].

<sup>4)</sup> B. 42, 3571 [1909] und B. 31, 583 [1898].

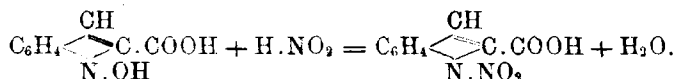
Da dies Ergebnis möglicherweise auf die spezifisch umlagernde Wirkung der salpetrigen Säure zurückzuführen ist:



— man denke z. B. an die Umlagerung der Öl- in Elaidinsäure —, so zerlegten wir Nitroso-phenylhydroxylaminkalium bei Gegenwart von Natriumnitrit mit verdünnter Schwefelsäure und konnten tatsächlich die Bildung von Phenylnitramin — wenn auch nur in winzigen Mengen — feststellen. Bei der Wiederholung des Versuchs ohne Zusatz von Nitrit war dies nicht der Fall.

Es ist daher wahrscheinlich, daß bei der Nitrosierung des Phenylhydroxylamins das als Begleiter des Nitrosamins auftretende Phenylnitramin nicht unabhängig von jenem, sondern aus ihm entsteht<sup>1)</sup>.

Daß bei Weglassung des Nitrits nicht einmal Spuren des Nitramins beobachtet wurden, obwohl die Entbindung von etwas salpetriger Säure bei Zerlegung der Nitrosaminsalze mit Mineralsäuren auch bei 0° kaum ganz zu vermeiden ist, dürfte daran liegen, daß die zu nachweisbarer Umlagerung des Nitroso-phenylhydroxylamins erforderliche Menge salpetriger Säure — ihr »Schwellenwert« — unter diesen Umständen nicht erreicht wird. Erwähnenswert ist, daß von Reißert<sup>2)</sup> aus einem (cyclischen) Hydroxylaminderivat, der Oxindol-carbonsäure mittels salpetriger Säure ein Nitrimin erhalten worden ist:



Von den bei der Nitrosierung des Phenylhydroxylamins in untergeordneter Menge auftretenden Produkten sekundärer Art — Nitrosobenzol, Phenyl Diazoniumsalz, Azoxybenzol — ist das Nitrosobenzol, das z. T. auch durch direkte Oxydation von Phenylhydroxylamin erzeugt sein mag, wohl zur Hauptsache ein Rudiment von zerstörtem Nitrosophenylhydroxylamin.

Das Diazoniumsalz dürfte nicht nur aus diesem, sondern auch aus Nitrosobenzol und (zum kleinen Teil) auch aus Phenylnitramin

<sup>1)</sup> Die entsprechende Bemerkung gilt auch für *o*-Aldehydphenyl-nitramin bzw. *o*-Acetophenyl-nitramin. Vergl. die Fußnote 1 auf S. 1837.

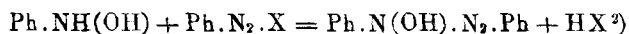
<sup>2)</sup> B. 29, 642 [1896]. Am einfachsten verständlich unter der Annahme, daß die salpetrige Säure als Nitrowasserstoff reagiert:  $\text{R} > \text{N.OH} + \text{H.NO}_2 = \text{R} > \text{N.NO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ . Vergl. E. Bamberger, B. 48, 546 [1915]. Hier sei auch an die Bildung von Nitraminen bzw. Nitriminen aus gewissen Kétoximen und  $\text{HNO}_2$  erinnert (Tiemann, sowie Scholl und Born).

hervorgehen, da diese Stoffe durch salpetrige Säure schon bei niedriger Temperatur diazotiert werden<sup>1)</sup>.

Nitrosiert man Phenylhydroxylamin (10.9 g) bei Gegenwart von sehr viel überschüssiger, doppelnormaler Schwefelsäure (110 ccm), so sinkt die Ausbeute an Nitrosamin, und unter den Nebenprodukten fehlt die Diazoniumverbindung, an deren Stelle Phenylazohydroxyanilid<sup>2)</sup> (Diazoxyaminobenzol),  $C_6H_5 \cdot N_2 \cdot N(OH) \cdot C_6H_5$ , tritt. Dieser, nicht gerade sehr erhebliche Einfluß der Wasserstoffionen auf den Reaktionsverlauf ist leicht zu verstehen: die Umkehrbarkeit des Vorgangs:



tritt aus naheliegenden Gründen unter der Wirkung der Mineralsäure praktisch in die Erscheinung. Ein (kleiner) Teil des Phenylhydroxylamins bleibt unverändert und wird als solcher wiedergewonnen (reichlich 0.3 g); ein anderer Teil wird von dem gleichzeitig entstehenden Diazoniumsalz gebunden:



und als Phenylazohydroxyanilid vorgefunden. Von letzterem wurden 0.15 g in reinem Zustand isoliert (Schmp. 126°; ebenso Kontrollpräparat und Mischung; sämtliche Farb- und Geruchsreaktionen; Kupfersalz). Vom Azoxybenzol und Nitrosobenzol, mit welchen zusammen es in ätherischer Lösung zurückbleibt, nachdem alle sauren und basischen Stoffe zuvor entfernt sind, ist es mit kaltem Gasolin bzw. Äther leicht zu trennen<sup>3)</sup>.

#### Versuche.

I. 79.7 g Phenylhydroxylamin werden in 720 ccm eiskalter, normaler Salzsäure gelöst und in 4 Portionen mit der wäßrigen Lösung von je 12.55 g Natriumnitrit unter starkem Umrühren bei 0° innerhalb je einer Viertelstunde versetzt. Das auf einem Saugfilter gesammelte und mit Eiswasser gewaschene *Nitrosophenyl-hydroxylamin* (Schmp.

<sup>1)</sup> B. 27, 1553 [1894]; B. 28, 246, 248 [1895]; B. 31, 575 [1898]; B. 42, 1682 [1909]. Eine mit Amylnitrit versetzte Lösung des Nitrophenyl-hydroxylamins oder des Phenylnitramins setzt beim Stehen Phenyl Diazoniumnitrat ab. Diazotierbarkeit des Phenylnitramins, B. 30, 1249, 1253 [1897].

<sup>2)</sup> B. 29, 103 [1896]; B. 30, 2283 [1897] (dort auch Nomenklatur); B. 32, 1677, 3554 [1899]; B. 33, 3510 [1900] und A. 316, 272 [1901].

<sup>3)</sup> Der Hauptteil des Nitrosobenzols krystallisiert aus der ätherischen Lösung, während das Phenylazohydroxyanilid darin verbleibt; der Rest der ersteren verdunstet an der Luft.

58°) wiegt 86.5 g<sup>1)</sup>. Das Filtrat wird sofort erschöpfend ausgeäthert und die wäßrige Schicht in  $\beta$ -Naphtholat gegossen; es fallen 5.9 g *Phenylazo-naphthol* vom Schmp. 129.5° aus, entsprechend 2.9 g *Diazobenzolhydrat*. Beim Durchleiten eines Ammoniakstroms durch das mit Natriumsulfat getrocknete Ätherextrakt scheiden sich fast farblose Krystallflocken A ab. Sie werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und das Filtrat einige Male mit 12-proz. Ammoniak durchgeschüttelt (Ammoniaklösung B).

Die ätherische Lösung hinterläßt bei raschem Verdunsten einen aus farblosen Prismen und braunem Öl bestehenden Rückstand im Betrag von 0.69 g. Eine auf Ton gestrichene Probe schmilzt bei 68° und erweist sich als reines *Nitroso-benzol*. Nachdem es im Verlauf mehrtägigen Stehens an der Luft verdunstet ist, wiegt der Gesamtrückstand nur mehr 0.48 g<sup>2)</sup>. Er wird mit kaltem Gasolin erschöpfend ausgezogen und von dunkelbraunem Harz filtriert. Das Gasolinextrakt hinterläßt 0.25 g *Azoxybenzol* (Schmp. 36°).

Die in Wasser leicht löslichen Krystallflocken A (1.96 g) enthalten ein Gemisch der Ammoniums Salze des Nitrosophenyl-hydroxylamins und des Phenyl-nitramins, unter denen das erstere weitaus vorherrscht; beim Erhitzen einer Probe mit verdünnter Schwefelsäure entwickelt sich starker Geruch nach Nitroso-benzol, während die Lösung eine goldgelbe Farbe annimmt. Zur Trennung der Salze löst man A in Wasser, fügt ein wenig Soda und unter Eiskühlung tropfenweise soviel dreiprozentiges Kaliumpermanganat hinzu, daß die zunächst bald verschwindende, violette Farbe nach einstündigem Stehen (bei etwa 0°) unverändert bleibt; das Nitrosamin des Phenylhydroxylamins wird dabei vollständig zu Nitrosobenzol oxydiert<sup>3)</sup>. Man saugt vom Braunstein ab — sollte eine Probe des Filtrats nach dem Übersäuern mit verdünnter Schwefelsäure beim Erhitzen noch nach Nitrosobenzol riechen, so wird die Behandlung mit Permanganat wiederholt —, zerstört den Überschuß des Oxydationsmittels durch Erhitzen mit wenigen Tropfen Alkohol, säuert nach Abkühlung auf 0° an, äthert rasch einige Male aus, befreit das Extrakt durch Waschen mit Eiswasser von anhaltender Säure und schüttelt es mit verdünntem Ammoniak durch. Die ammoniakalische Lösung hinterläßt beim

<sup>1)</sup> B. 27, 1553—1555 [1894] (siehe auch B. 42, 1682 [1909]). Auf Seite 1555, Zeile 18 von unten fehlen nach »hervor« die Worte: »wenn die Lösung des K- oder NH<sub>4</sub>-Salzes sehr verdünnt ist; sonst entstehen — wie mit Bariumchlorid — auch mit Zink- und Calciumsalzen reichliche, krystallinische Fällungen«.

<sup>2)</sup> Als Differenz ergibt sich die Menge des Nitrobenzols zu 0.21 g.

<sup>3)</sup> Bamberger und Baudisch, B. 42, 3570 [1909] und dortige Zitate.

Verdunsten im Luftscht 0.11 g schwach rötlichbraun gefärbte Krystalle, deren wäßrige, stark gekühlte Lösung auf Zusatz verdünnter Schwefelsäure farblose, flache Nadeln abscheidet. Sie erweisen sich durch Schmelzpunkt (46°) und Reaktionen als *Phenylnitramin*. (Fällt man das diazobenzolsaure Salz aus zu konz. Lösung mit Säure aus, so scheidet sich das Nitramin meist erst als Öl ab und bei nachträglicher Erstarrung schmelzen die Krystalle etwas zu niedrig.) Das Filtrat färbt sich beim Kochen goldgelb und gibt ein klares, gelbes Destillat, das nach dem Erhitzen mit Zink und Salzsäure, Filtrieren und Abkühlen durch Ferrichlorid rot gefärbt wird (*o*-Phenylendiamin), während die rückständige Lösung nach der Reduktion die Farbreaktion des *p*-Phenylendiamins zeigt<sup>1)</sup>.

Die Methode von Bamberger und Baudisch<sup>2)</sup> (bei wenig Nitrosamin und viel Nitramin angewendet) ist im vorliegenden Fall unzumutbar.

Die ammoniakalische Lösung B (S. 1840) hinterläßt beim Verdunsten einen festen, braunroten Rückstand von 0.11 g, der außer ziemlich viel in ammoniakhaltigem Wasser unlöslichem Harz noch die an Reaktionen erkennbaren Ammonsalze des Nitrosophenylhydroxylamins und des Phenylnitramins enthält.

Beide sind ohne Zweifel ursprünglich in etwas größerer Menge entstanden, aber durch die salpetrige Säure teilweise zu Phenyl diazoniumsalz reduziert.

II. Wir versetzten die wäßrige Lösung von 57 g Nitrosophenylhydroxylaminalkalium bei 0° mit etwas mehr als der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure und durchsuchten das Filtrat des abgesaugten Nitrosamins nach der unter I. angegebenen Methode nach Phenylnitramin, ohne von diesem etwas auffinden zu können. Mit dem gleichen, negativen Ergebnis wurde der Versuch auf unsere Bitte von Hrn. Dr. O. Baudisch wiederholt<sup>3)</sup> und zwar mit einem Präparat von Nitrosophenylhydroxylaminammonium, das er teils nach seiner Methode<sup>4)</sup> — Einleiten von Ammoniakgas in die ätherische

<sup>1)</sup> Bamberger und Landsteiner, B. 26, 490 [1893]. Erhitzt man Nitrosophenylhydroxylamin mit verdünnter Schwefelsäure, so erhält man ein fast farbloses und durch Kryställchen von Nitrosobenzol getrübbes Destillat.

<sup>2)</sup> B. 42, 3574 [1909].

<sup>3)</sup> Wir selbst waren dazu nicht in der Lage. Die Wiederholung (siehe III) war nötig, weil wir versäumt hatten, das Nitrosaminsalz auf Phenylnitramin zu prüfen. Hrn. Dr. Baudisch, der durch frühere gemeinsame Arbeiten mit dem Gegenstand genau vertraut war (siehe S. 1840, Note 3), danken wir auch an dieser Stelle für seine große Gefälligkeit.

<sup>4)</sup> Ch. Z. 1911, Nr. 200.

Lösung von Phenylhydroxylamin und Amylnitrit — darstellte, teils unter Zusatz von Äther aus ammoniakalischem Alkohol einige Male umkrystallisierte. Unter Anwendung unserer Permanganat-Methode ließ sich »keine Spur Phenylnitramin« auffinden.

III. Wir zersetzten 19 g des Kaliumsalzes in der unter II. angegebenen Weise, fügten aber zur Lösung des Salzes 0.5 g Natriumnitrit hinzu. In diesem Fall erhielten wir Spuren einer Säure bezw. Pseudosäure, die ohne Zweifel Phenylnitramin war, denn — als man sie im Reagensglas mit verdünnter Schwefelsäure erhitzte — gingen klare, gelbe Tropfen<sup>1)</sup> über, die nach dem Diazotieren mit  $\alpha$ -Naphtholat violettrot »kuppelten« und sich — nach der Reduktion mit Zink und Salzsäure — auf Zusatz von Ferrichlorid röteten.

Auch dieser Versuch wurde mit 20 g des nach obiger Methode als frei von Phenylnitramin erwiesenen Ammoniumsalzes und 0.6 g Natriumnitrit in genau gleicher Weise von Hrn. Dr. Baudisch<sup>2)</sup> wiederholt, der zwar ebenfalls das Nitramin wegen Materialmangel nicht zu isolieren vermochte, es aber durch eine Reihe typisch auftretender Farbreaktionen (auch »Lauths Violet«) mit voller Sicherheit nachwies.

Zürich, Analyt.-chem. Labor. d. Techn. Hochschule.

## 207. Paul Rabe und Karl Kindler: Über die Synthese des Dihydro-chinicins und der $\beta$ -[ $\gamma'$ -Piperidyl]-propionsäure. (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXI).

[Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg.]

(Eingegangen am 15. August 1919.)

Die unten beschriebenen Versuche bilden die unmittelbare Fortsetzung unserer Mitteilung: Über den Aufbau von Chinotoxinen<sup>3)</sup>.

### I.

#### Über die Synthese des Dihydro-chinicins (Dihydro-chinotoxins).

Die von uns aufgefundene Methode zur Synthese von Chinotoxinen besteht im Zusammenschweißen von  $\gamma$  Chinolin-carbonsäuren mit solchen Piperidyl-propionsäuren, in denen der Propionsäurerest durch Vermittlung seines  $\beta$ -Kohlenstoffatoms an der  $\gamma$ -Stelle des Piperidinringes haftet.

Mit Hilfe dieser Methode haben wir damals die erste Synthese eines Chinotoxins verwirklicht: es wurde das Dihydro-einchonicin

<sup>1)</sup> Vergl. S. 1841, Fußnote 1.    <sup>2)</sup> Vergl. S. 1841 Fußnote 3.

<sup>3)</sup> B. 51, 1360 [1918].