

Vorstellungen kam auch J. Guy⁶⁾, der bei den Raman- und Ultrarot-Spektren der polymorphen Formen der *cis*-Zimtsäure gewisse Unterschiede fand, die er mit einer „krypto-chemischen Isomerie“ erklärte.

Wir sehen uns dadurch also in unserer Ansicht bestärkt, daß die von uns als „Hemitrop-Isomerie“ bezeichnete Folge sterischer Behinderung zur Erklärung von „Polymorphie“-Erscheinungen in der Chalkon-Reihe und wohl auch in manchen anderen Fällen geeignet ist.

29. Friedrich Nerdel und Günter Kresze: Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, I. Mitteil.: Die Synthese der Nitrohydratropasäuren

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 26. November 1951)

Als rationeller Weg zur Darstellung der *m*- und *p*-Nitrohydratropasäure erwies sich die Arndt-Eistertsche Umsetzung der Nitrobenzoylchloride mit Diazoäthan. Die Durchführung der Umsetzungen wird beschrieben. Bei *o*-Nitrobenzoylchlorid führt die Reaktion glatt zum Diazoketon, dessen Umlagerung verläuft jedoch anomal.

Im Rahmen der Untersuchungen über Beziehungen zwischen optischer Aktivität und chemischer Konstitution interessierte uns die Synthese der isomeren Nitrohydratropasäuren; die verschiedenen Möglichkeiten zur Darstellung dieser Verbindungen wurden daher untersucht.

Das gewöhnliche Verfahren^{1,2)} (Benzylcyanid \rightarrow α -Methylbenzylcyanid \rightarrow Hydratropasäure \rightarrow Nitrohydratropasäure) führt in einer Gesamtausbeute von höchstens 20% gut nur zur *p*-Nitrosäure (I), während die *o*-Verbindung (II) in noch geringerer Ausbeute, unrein und daher für optische Untersuchungen unbrauchbar anfällt. Die Ausbeute an I kann durch Nitrierung des Nitrils³⁾ und anschließende Verseifung mit konzentrierter Salzsäure auf 30% erhöht werden; II ist auf diese Weise nicht zugänglich.

Auch der nach A. Fairbourne u. H. R. Fawson⁴⁾ mögliche Weg zur Synthese von I ist langwierig und eigentlich nur als Bildung zu bezeichnen. Hier wird *p*-Nitrobrombenzol mit Natriumcyanessigester zu *p*-Nitrophenylcyanessigester umgesetzt, dessen Silber-Salz methyliert und durch Verseifung I gewonnen. Eine Abkürzung des Verfahrens durch Verwendung von α -Cyanpropionester an Stelle von Cyanessigester ist nach unseren Erfahrungen nicht möglich: in Benzol oder Pyridin tritt zwischen *p*-Bromnitrobenzol und dem Ester keine Kondensation ein, in siedendem Alkohol oder Propanol nur in ganz geringem Umfang. Wie zu erwarten, ist also für diese Kondensation nicht nur eine gesteigerte Beweglichkeit des Halogens am Kern, sondern auch eine starke Aktivität der Malonesterkomponente erforderlich; dies beweist ja auch der negative Ausfall der Kondensationsversuche von Borsche⁵⁾ zwischen Monobromnitrobenzolen und Malonester selbst⁶⁾.

¹⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 16, 731 [1949].

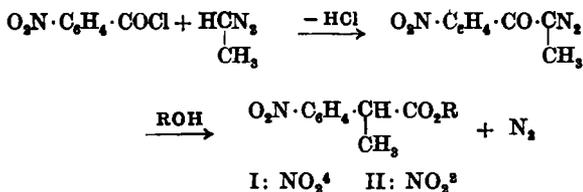
²⁾ P. Trinius, A. 227, 262 [1885]. ³⁾ E. Müller u. R. Illgen, A. 521, 75 [1936].

⁴⁾ St. Opolski, B. 49, 2282 [1916]. ⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1928, 1080.

⁶⁾ W. Borsche u. L. Stackmann, B. 49, 2222 [1916].

⁷⁾ Daß alkylierte Malonester eine geringere Acidität und damit auch Reaktionsfähigkeit besitzen als Malonester selbst, geht u. a. aus den Messungen von R. G. Pearson (Journ. Amer. chem. Soc. 71, 2212 [1949]) hervor.

Als günstigster Weg zur Darstellung der Nitrohydratropasäuren erwies sich eine Modifikation der Arndt-Eistertsehen Synthese, also die Reaktion nach dem Schema:



Die Verwendung von Diazoäthan bei dieser Synthese war zu Beginn dieser Untersuchung nur zweimal kurz von B. Eistert^{7,8)} erwähnt worden; dabei war nach diesem Verfahren *p*-Nitro-hydratropasäure-anilid gewonnen worden.

Die eigenen Versuche zeigten, daß Diazoäthylketone aus *o*-, *m*- und *p*-Nitro-benzoylchlorid in guter Ausbeute dargestellt werden konnten, falls die Reaktion bei tiefen Temperaturen durchgeführt wurde und die Reaktionsdauer begrenzt war. Bei höheren Temperaturen war das Reaktionsprodukt dagegen ölig und entwickelte mit Säuren nur wenig Stickstoff. Günstig war bei der Darstellung von *m*- wie *p*-Nitro- α -diazo-propio-phenon die Anwendung eines Kunstgriffes von Newman⁹⁾: wird der während der Reaktion gebildete Chlorwasserstoff durch Triäthylamin-Zusatz abgefangen, so kann der zur glatten Durchführung nötige Überschuß an Diazoäthan auf 1.1 Moll. je Mol. Säurechlorid reduziert werden. *o*-Nitro-phenyl-diazoäthyl-eton ist allerdings gegen tertiäre Amine unbeständig; hier muß die Reaktion – möglichst unter Vermeidung von Lichtzutritt – in der alten Weise durchgeführt werden.

Die Diazoäthylketone unterscheiden sich in ihren Eigenschaften und Reaktionen etwas von den entsprechenden Methylketonen. Das *o*- und das *m*-Nitro-Derivat sind in Äther ziemlich leicht löslich, die *o*-Verbindung ist lichtempfindlich und detoniert heftig beim langsamen Erhitzen über den Schmelzpunkt.

Am auffälligsten ist die Abweichung vom Verhalten der Diazomethylketone bei Versuchen, die Diazoäthylketone nach Wolff umzulagern. Bei Gegenwart von Silberoxyd tritt zwar sowohl in rein alkoholischer Lösung, als auch in alkoholischer Ammoniak-Lösung oder in Alkohol + Anilin beim Erwärmen Gasentwicklung auf; kristalline Produkte konnten jedoch bei der *m*- wie bei der *p*-Nitro-phenyl-Verbindung nur bei der Umsetzung mit Anilin erhalten werden¹⁰⁾. Die Summenformel dieser Produkte stimmte zwar auf die erwarteten Anilide, ihr Schmelzpunkt lag jedoch zu niedrig für eine solche Konstitution, außerdem konnten bei Verseifungsversuchen mit starker Kalilauge zwar Anilin, jedoch keine sauren Bestandteile isoliert werden.

Als wir mit diesen Versuchen beschäftigt waren, wurden Arbeiten von G. Baddeley, G. Holt und J. Kenner¹¹⁾ sowie von A. L. Wilds und A. L. Meader jr.¹²⁾ bekannt, die

7) „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“ (1944), S. 387.

8) Angew. Chem. 61, 186 [1949].

9) M. S. Newman u. P. F. Beal III, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 1506 [1949].

10) Vergl. die Ergebnisse von Newman u. Beal III, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 5163 [1950]; F. M. Dean u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1948, 1674.

11) Nature 165, 766 [1949].

12) Journ. org. Chem. 13, 763 [1948].

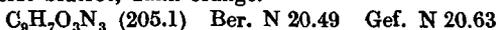
ähnliche Erfahrungen schilderten. In Analogie zu den dortigen Ergebnissen und in Übereinstimmung mit ihren Eigenschaften werden daher jetzt die aus den Diazoäthylketonen mit Anilin in Alkohol erhaltenen Produkte als β -Anilino-nitropropiofenone aufgefaßt¹³⁾.

Die Umlagerung wurde schließlich in der von Wilds und Meader¹²⁾ angegebenen Weise erreicht: *p*- wie *m*-Nitro-phenyl-diazoäthyl-*keton* geben beim Eintragen in eine auf 170–180° erwärmte Mischung von Dimethylanilin bzw. Chinolin mit Benzylalkohol glatt die Benzylester der entsprechenden Nitrohydratropasäuren, die ohne Isolierung in Essigsäure-Salzsäure zu den freien Säuren verseift werden. Die Ausbeute betrug, bezogen auf die Nitrobenzoylchloride als Ausgangsmaterial, 40–50%; die Konstitution der Säuren wurde durch Vergleich mit auf unabhängigem Wege gewonnenen Präparaten sichergestellt¹⁴⁾.

Beim *o*-Nitro-phenyl-diazoäthyl-*keton* erfolgt zwar bei analogen Umlagerungsversuchen auch glatte Stickstoff-Abspaltung, saure Verbindungen sind jedoch nur spurenweise zu isolieren. Hauptprodukt ist ein violetter, schwach basischer Stoff, der wahrscheinlich durch innermolekulare Kondensation gebildet wird. Analoge Verbindungen entstehen auch beim Behandeln der *o*-Nitro-Verbindung mit Ameisensäure¹⁵⁾; über ihre Konstitution sowie über die optischen Eigenschaften der gewonnenen Säuren und ihrer Derivate soll später berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

m-Nitro- α -diazo-propiofenon: Zu der mit festem Kaliumhydroxyd getrockneten Lösung von 0.129 Mol Diazoäthan in 350 ccm Äther werden bei –15° 11.7 g Triäthylamin (0.116 Mol) gegeben und dann während 30 Min. 18.2 g *m*-Nitro-benzoylchlorid (0.098 Mol) in 100 ccm Äther unter gutem Rühren zugetropft. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dem Ende der Reaktion abgesaugt und zweimal mit Äther gewaschen, die vereinigten Ätherlösungen i. Vak., zuerst bei –15°, dann bei 0° eingengt. Bei ungefähr 100 ccm Lösungsvolumen kristallisieren 10.0 g Diazoketon vom Schmp. 50–51.5° (Zers.); gelbe Blättchen aus Petroläther (Sdp. 30–50°). Als Rückstand bleibt ein nach Triäthylamin riechendes Öl, das nach den Ergebnissen der Umlagerung (s. u.) noch ungefähr 6 g Diazoketon enthalten muß. Gesamtausb. 79.5%; Ausb. an Triäthylamin-hydrochlorid 62% d. Theorie. Das Diazoketon färbt sich mit Zink und Ammoniak in alkohol. Lösung erst blutrot, dann orange.



p-Nitro- α -diazo-propiofenon: Zu 0.108 Mol Diazoäthan in 400 ccm Äther werden bei –18° bis –12° 10.1 g Triäthylamin zugegeben und dann 16.7 g *p*-Nitro-benzoylchlorid in 150 ccm Äther zugetropft. Der gelbe Niederschlag wird nach Beendigung der Reaktion abgesaugt und im Exsiccator vom Äther befreit. Aus der äther. Lösung kristallisieren beim Einengen 6.4 g gelbes Diazoketon vom Schmp. 107–108° (Zers.); der getrocknete Rückstand (15.8 g) wird mehrmals mit Wasser digeriert. Zurück bleiben 7.4 g Diazoketon vom Schmp. 109° (Zers.). Gesamtausb. 74%; Ausb. an Triäthylaminhydrochlorid etwa 61%.

o-Nitro- α -diazo-propiofenon: Zu der Lösung von 0.15 Mol Diazoäthan in 440 ccm Äther werden unter Vermeidung von Lichtzutritt bei –15° 9.3 g *o*-Nitro-benzoylchlorid (0.05 Mol) in 50 ccm Äther zugetropft. Aus der Reaktionsmischung wird bei –20° das überschüss. Diazoäthan abgesaugt und dann bei 0° auf ungefähr 100 ccm eingengt. Beim Stehen bei –60° kristallisieren aus dieser Lösung dunkelgelbe, glänzende

¹³⁾ Bei der von Eistert^{7,8)} angegebenen Arbeitsweise — Eintragen des Diazoketons in siedendes Anilin — tritt dagegen normal Umlagerung zum Anilid ein (vergl. Fußn. ¹²⁾).

¹⁴⁾ *p*-Derivat vergl. Fußn. ^{1,2)}, *m*-Säure s. F. Nerdel u. H. Fröhlich, nachstehende Abhandl., B. 85, 171 [1952].

¹⁵⁾ Analog *o*-Nitro-phenyl-diazomethyl-*keton*, F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, B. 60, 1364 [1927].

Kristalle des Diazoketons vom Schmp. 79–80° (Zers.); 6.7 g (65% d.Th.). Die Lösung des Diazoketons färbt sich beim eintägigen Stehen am Licht oder beim Versetzen mit tert. Aminen dunkelrot.

$C_9H_7O_3N_3$ (205.1) Ber. N 20.49 Gef. N 20.56

m-Nitro-hydratropasäure: 8 g *m*-Nitro- α -diazopropiophenon werden zu einer Mischung von je 40 ccm frisch dest. Benzylalkohol und Dimethylanilin bei 170 bis 180° in kleinen Anteilen zugegeben; bei jedem Eintragen erfolgt lebhaftes Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen wird das orangerot gefärbte Reaktionsgemisch mit 250 ccm Äther aufgenommen und dreimal mit je 150 ccm Salzsäure (1 Tl. konz. HCl + 3 Tle. Wasser), dann zweimal mit je 100 ccm Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird alles bis 120° i. Vak. Übergende entfernt, der Esterrückstand durch 20stdg. Kochen unter Rückfluß mit je 40 ccm Salzsäure und Eisessig verseift, zwischen Wasser und Äther verteilt und die äther. Lösung sechsmal mit 5-proz. Natronlauge extrahiert. Aus der 3. bis 5. Fraktion scheidet sich beim Ansäuern *m*-Nitrohydratropasäure aus; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol + Wasser (1 : 3) 4.3 g (58% d.Th.) vom Schmp. 93–94°.

$C_9H_9O_4N$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.50 H 4.66 N 7.25

Die bei der Diazoketon-Darstellung als Nebenprodukt erhaltenen Öle wurden umgelagert, indem ihre Benzylalkohol-Lösungen zu der Benzylalkohol-Dimethylanilin-Mischung bei 170° zugetropft wurden; hier war es bei der Aufarbeitung nötig, die Säure mehrmals erst aus Methanol + Wasser, dann aus Benzol umzukristallisieren, um sie schmelzpunktsrein zu erhalten.

p-Nitro-hydratropasäure wurde analog der *m*-Nitroverbindung dargestellt; die alkal. Lösung war hier dunkelrot. Die Säure hat den Schmp. 87–88° (aus Methanol + Wasser); Ausb. aus 13.6 g Diazoketon 7.3 g (59% d.Th.).

β -Anilino-*p*-nitro-propiofenon: 3 g *p*-Nitro- α -diazopropiophenon werden in 30 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 15 ccm frisch dest. Anilin versetzt und unter Zugabe von 3 ccm 10-proz. Silbernitrat-Lösung auf 50° erwärmt. Dabei färbt sich die Lösung braun, bei 55–60° setzt Gasentwicklung ein. Bis zu ihrer Beendigung wird das Gemisch auf 55–60° gehalten, dann werden noch 20 ccm Alkohol zugegeben, kurz aufgekocht und heiß filtriert. Beim Abkühlen kristallisieren 1.4 g (35%) Anilinketon; orangerote Nadeln vom Schmp. 131–132° aus.

Zur Analyse wurde einmal aus Methanol, zweimal aus Benzol umkristallisiert.

$C_{15}H_{14}O_3N_2$ (270.3) Ber. C 66.65 H 5.22 N 10.13 Gef. C 66.56 H 5.37 N 10.2

Das β -Anilino-*m*-nitro-propiofenon ist analog darstellbar; gelbe Kristalle aus Methanol vom Schmp. 122–123°.

30. Friedrich Nerdel und Helen Fröhlich: Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, II. Mitteil.*): Die Synthese substituierter Hydratropaaldehyde

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 26. November 1951)

Es wird die Darstellung von *m*- und *p*-Methoxyhydratropaaldehyd und von *m*-Nitrohydratropaaldehyd beschrieben. Sämtliche Verbindungen werden durch Darzenssche Kondensation der entsprechenden Acetophenone erhalten. Die Darstellung des *o*-Methoxyhydratropaaldehyds gelang auf diesem Wege nicht.

Wie in der I. Mitteilung*) angegeben, interessieren uns die Verbindungen der Hydratropasäure-Reihe im Rahmen von Untersuchungen über Beziehungen zwischen

*) I. Mitteil. s. vorstehende Abhandl., B. 85, 168 [1952].