

30. Friedrich Nerdel und Karl-Heinz Pawlowski*): Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, III. Mitteil.**): Die Synthese der *m*- und *p*-Nitro-homohydratropasäure

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

(Eingegangen am 1. Dezember 1953)

Die *p*-Nitro-homohydratropasäure wird sowohl durch Umlagerung des 1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-diazo-butanons-(2), als auch durch Verseifung und Decarboxylierung des α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäureesters, der durch Kondensation von *p*-Nitro-benzylchlorid mit Natrium- α -cyan-propionsäure-ester gut zugänglich ist, gewonnen. Für die *m*-Verbindung wird nur der zweite Weg beschrieben.

Substituierte Homohydratropasäuren sollen uns ebenso wie die entsprechenden Hydratropasäuren¹⁾ zur Klärung des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und optischer Aktivität dienen. Auch hier sind die Nitroverbindungen die geeigneten Ausgangsprodukte für die Einführung der verschiedensten Substituenten in den aromatischen Ring. Die Ausweitung der Arndt-Eistert-Synthese, d. h. die Umsetzung der Nitrobenzoylchloride mit Diazoäthan, die wir zur Synthese der Nitrohydratropasäuren benutzten¹⁾, haben wir mit Erfolg auf das *p*-Nitro-phenyl-acetylchlorid übertragen.

Die *p*-Nitro-phenyl-essigsäure ist über das *p*-Nitro-benzyleyanid gut zugänglich. Die Nitrierung von Phenylessigsäure führt im Gegensatz zu den Angaben von W. Borsche²⁾ nur schlecht zum Ziel, weil die Trennung des hierbei anfallenden Isomerengemisches verlustreich und zeitraubend ist. Reine *m*-Nitro-phenyl-essigsäure haben wir nach Arndt-Eistert aus *m*-Nitro-benzoylchlorid und Diazomethan dargestellt.

Ein kürzerer Weg für die Darstellung der Nitro-homohydratropasäuren besteht in der Kondensation von Nitrobenzylhalogeniden mit Natrium- α -cyan-propionsäure-ester. Die so erhaltenen α -[Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäureester liefern bei der Verseifung und Decarboxylierung in guter Ausbeute die Nitro-homohydratropasäuren.

Die Verwendung von Natrium-methylmalonester an Stelle von Natrium- α -cyan-propionsäureester lieferte ungünstigere Ergebnisse. Die Nitrobenzylhalogenide haben wir durch Halogenierung von *m*- und *p*-Nitro-toluol dargestellt, die *m*-Verbindung auch aus dem *m*-Nitro-benzylalkohol, den wir erstmalig durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf aus *m*-Nitro-benzaldehyd erhielten.

Beschreibung der Versuche

1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-diazo-butanon-(2): 9.05 g Diazoäthan wurden in 378 ccm Äther bei -20° im Verlauf von 15 Min. mit 15.85 g *p*-Nitro-phenylessigsäure-chlorid, gelöst in 80 ccm absol. Äther, unter leichtem Rühren versetzt und nach beendeter Reaktion noch weitere 15 Min. in der Kälte gerührt. Aus der i. Vak. eingengten ätherischen Lösung fielen 3.7 g (22.7% d.Th.) festes, gelbes Diazoketon aus.

*) K.-H. Pawlowski, Dissertat., Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1952.

**) II. Mitteil.: F. Nerdel u. H. Fröhlich, Chem. Ber. 85, 171 [1952].

1) F. Nerdel u. G. Kresze, Chem. Ber. 85, 168 [1952].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3596 [1909].

Schmp. 99–100³). Als Rückstand verblieb ein noch wenig Chlor enthaltendes öliges Diazoketon. Ausb. 6.5 g (40% d.Th.); Gesamtausbeute 10.2 g (62.7% d.Th.).

p-Nitro-homohydratropasäure-glykolester: Zu einem Gemisch von je 16.5 ccm wasserfreiem, frisch destillierten Glykol und Chinolin, das auf 170° erhitzt war, wurden im Verlauf von 5 Min. in kleinen Portionen 3.5 g 1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-diazo-butanon-(2) hinzugegeben, wobei nach jeder Zugabe das Abklingen der lebhaften Stickstoff-Entwicklung abgewartet wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch noch 8 Min. auf 180° erhitzt und das erkaltete Gemisch in 75 ccm Äther aufgenommen. Nach fünfmaligem Ausschütteln der ätherischen Lösung mit je 50 ccm verd. Salzsäure und anschließendem Waschen mit Wasser wurde der Äther abdestilliert. Als Rückstand verblieben 6 g eines rotbraunen, öligen Rohesters.

p-Nitro-homohydratropasäure: Der Rohester wurde mit je 16.5 ccm Eisessig und konz. Salzsäure 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung mit 180 ccm Wasser verdünnt und zweimal mit je 120 ccm Äther ausgeschüttelt. Die tiefrote Ätherlösung wurde fünfmal mit je 60 ccm 5-proz. Natronlauge extrahiert. Die beiden ersten Extrakte enthielten praktisch nur Essigsäure, aus den weiteren fiel beim Ansäuern die *p*-Nitro-homohydratropasäure in orangeroten Flocken aus. Die Säure wurde nochmals in das Natriumsalz übergeführt und diese Lösung mit Kohle behandelt. Nach dem Wiederausfällen kristallisierte die Säure im Eisschrank. Sie wurde aus wäBr. Alkohol und aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 122°. Keine Schmelzpunktdepression mit auf anderem Wege dargestellter Säure. Ausb. 1 g (30% d.Th., ber. auf Diazoäthan).

m-Nitro- ω -diazo-acetophenon: 1.96 g Diazomethan, gelöst in 265 ccm absol. Äther, wurden bei –17° unter mäßigem Rühren mit 1.7 g Triäthylamin versetzt; dann ließ man im Verlauf von 15 Min. 7.5 g *m*-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 30 ccm absol. Äther, zutropfen, wobei sich 5.9 g eines schwach gelben Niederschlages abschieden, der aus Diazoketon und Triäthylamin-Hydrochlorid bestand. Es wurde zur Abtrennung des Hydrochlorids 1½ Stdn. mit 275 ccm kaltem Wasser geschüttelt, das ungelöste Diazoketon abgesaugt, mit Wasser und wenig Äther nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausb. 3.5 g. Schmp. 130.5–134° (Zers.). Aus dem äther. Filtrat ließen sich durch Einengen i. Vak. weitere 0.7 g Diazoketon isolieren. Gesamtausbeute 4.2 g (58.6% d.Th.).

m-Nitro-phenylessigsäure: Die Umlagerung des *m*-Nitro- ω -diazo-acetophenons zum *m*-Nitrophenylessigsäure-glykolester und dessen Verseifung wurde, wie bei der *p*-Nitro-homohydratropasäure beschrieben, durchgeführt. Ausbeute an reiner *m*-Nitrophenylessigsäure 2 g (50% d.Th.); Schmp. 115–117°.

α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäure-äthylester: Zu einer Lösung von 2.6 g Natrium in 40 ccm absol. Alkohol wurden 14.5 g α -Cyan-propionester gegeben. Der auf 70° erwärmten gelben Natriumsalzlösung wurden 17 g *p*-Nitro-benzylchlorid in 100 ccm absol. Alkohol hinzugefügt. Die Reaktion setzte sofort ein. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch zur Vervollständigung der Umsetzung unter häufigem Umschütteln noch 2½ Stdn. im Wasserbad erhitzt. Dann wurde vom Kochsalz abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther (80 bis 100%) umkristallisiert. Feine, blaßgelbe Nadeln. Schmp. 81.5–83°; Ausb. 24 g (90% d.Th.).

$C_{13}H_{14}O_4N_2$ (262.2) Ber. C 59.59 H 5.35 N 10.62 Gef. C 59.52 H 5.40 N 10.73

α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäure: 6.5 g α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäure-äthylester wurden mit 75 ccm konz. Salzsäure unter Rühren 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten fiel aus der schmutzigen braunen Verseifungslösung ein grünlichgelbes Öl aus, welches im Eisschrank nach 24 Stdn. zu einer Kristallmasse erstarrt war. Sie wurde auf Ton abgepreßt und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 139–140°; Ausb. 3 g Reinprodukt (51.5% d.Th.).

$C_{11}H_{10}O_4N_2$ (234.2) Ber. C 56.40 H 4.27 N 11.96 Gef. C 56.35 H 4.31 N 11.96

³) Die beiden in dieser Arbeit beschriebenen Diazoketone gaben bei der Analyse stets zu niedrige Stickstoffwerte; s. Ch. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 536, 29 [1938].

p-Nitro-homohydratropasäure: 15 g α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäure-ester wurden mit 200 ccm konz. Salzsäure 4 $\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Die Verseifungslösung wurde kräftig gerührt. Der in der Kälte sich abscheidende Kristallbrei wurde abgesaugt, in 5-proz. Natronlauge gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und die Säure wieder ausgefällt. Die Rohsäure, auf Ton getrocknet, lieferte aus Benzol feine, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 122.5–123.5°; Ausb. 8 g Reinprodukt (87% d.Th.). Keine Schmelzpunktniedrigung mit der über das Diazoketon dargestellten Säure.

$C_{10}H_{11}O_4N$ (209.2) Ber. C 57.45 H 5.27 N 6.70 Gef. C 57.51 H 5.30 N 6.83

α -[*m*-Nitrobenzyl]- α -cyan-propionsäure-äthylester: Die Umsetzung wurde analog, wie beim *p*-Isomeren beschrieben, mit 14.5 g α -Cyan-propionester und 21.6 g *m*-Nitro-benzylbromid durchgeführt. Ausb. an Reinprodukt 12.5 g (48% d.Th.). Blaßgelbe, feine Prismen aus Petroläther vom Schmp. 44–46°.

$C_{13}H_{14}O_4N_2$ (262.2) Ber. C 59.54 H 5.35 N 10.62 Gef. C 59.57 H 5.39 N 10.77

m-Nitro-homohydratropasäure: 5 g reiner Ester wurden mit 125 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter häufigem Umschütteln erhitzt. Das schmutziggrüne Verseifungsprodukt wurde mit Äther ausgezogen und die Ätherlösung mit 5-proz. Natronlauge extrahiert. Die alkalische Lösung wurde mit Kohle behandelt, und die Säure mit verd. Salzsäure als gelbes, nur langsam kristallisierendes Öl gefällt. Aus wäbr. Methanol umkristallisiert, bildete sie feine, fast weiße Nadeln. Ausb. an Reinprodukt 1.3 g (32.7% d.Th.); Schmp. 97–98°.

$C_{10}H_{11}O_2N$ (209.2) Ber. C 57.45 H 5.27 N 6.70 Gef. C 57.40 H 5.32 N 6.78

α -[*m*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäure: Der rohe Ester (gewonnen aus einem Ansatz mit 0.1 Mol *m*-Nitro-benzylbromid) wurde mit 300 ccm 8-proz. wäbr. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die dunkelrot gefärbte alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und mit Kohle behandelt. Verd. Salzsäure fällte ein dickes, rotbraunes Öl, das aus etwa 1 l wäbr. Methanol umkristallisiert wurde. Bei langsamem Erkalten fiel die Säure zunächst als fein verteiltes Öl an, das nach 12stdg. Stehenlassen kristallisierte. Die trockene Säure kristallisierte nun aus Benzol in Form kleiner, gelber Prismen vom Schmp. 129–130°. Ausb. an Reinprodukt 3 g (12.8% d.Th., ber. auf Nitrobenzylbromid).

$C_{11}H_{10}O_4N_2$ (234.2) Ber. C 56.40 H 4.27 N 11.96 Gef. C 56.49 H 4.30 N 11.97

31. Friedrich Nerdel und Lothar Fischer*): Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, IV. Mittel.**): Notiz über optisch-aktive *p*-substituierte Hydratropasäuren

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

(Eingegangen am 1. Dezember 1953)

Es wird die Spaltung der *p*-Nitro-hydratropasäure in die optischen Antipoden beschrieben. Weiter werden sowohl die racemischen als auch die optisch-aktiven *p*-Amino-, *p*-Oxy- und *p*-Chlor-hydratropasäuren gewonnen.

In der I. Mitteilung¹⁾ haben wir die Synthese der *p*-Nitro-hydratropasäure über das *p*-Nitro- α -diazopropiophenon beschrieben. Wir haben jetzt noch einmal das bekannte Verfahren zur Darstellung dieser Säure, ausgehend vom

*) L. Fischer, Diplomarbeit, Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1953.

***) III. Mittel.: F. Nerdel u. K.-H. Pawlowski, Chem. Ber. 87, 215 [1954], voranstehend.
¹⁾ F. Nerdel u. G. Kresze, Chem. Ber. 85, 168 [1952].