

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].

Benzylcyanid, das von P. Trinius²⁾, St. Opolski³⁾ und E. Müller und R. Illgen⁴⁾ beschrieben ist, nachgearbeitet und gefunden, daß es für die Darstellung der *p*-Nitro-hydratropasäure durchaus geeignet ist.

P. Trinius²⁾ hatte diese Säure bereits durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure in die Aminosäure übergeführt. Wir haben die Reduktion durch katalytische Hydrierung bewirkt. Mit Raney-Nickel verläuft die Reduktion langsam unter Bildung von ca. 10 bis 15% Nebenprodukten; sehr schnell verläuft sie mit Platinoxid, wobei unmittelbar eine sehr reine Aminosäure anfällt. Die Acetaminosäure, die wir daraus sowohl mit Acetylchlorid als auch mit Essigsäureanhydrid darstellten, lieferte unbefriedigende Analysenergebnisse, was möglicherweise auf einen trotz sorgfältiger Trocknung noch vorhandenen wechselnden Kristallwassergehalt zurückzuführen sein wird. Die Verkohlung der diazotierten Aminosäure lieferte die bereits von P. Trinius²⁾ beschriebene Oxysäure; nach Sandmeyer mit Kupfer(I)-chlorid erhielten wir aus der diazotierten Aminosäure *p*-chlor-hydratropasäure.

Die Spaltung der *p*-Nitrosäure in optische Antipoden ist bereits von E. Müller und R. Illgen⁴⁾ mit Chininhydrat versucht worden. Sie erhielten hierbei eine Säure mit $[\alpha]_D: +10.9^{\circ}$ (in Methanol), Schmp. 88.5° . Wir trennten die Säure über das (+)-Bornylamin-Salz und kamen zu einer Enddrehung von $[\alpha]_D: +49.9^{\circ}$ (in Methanol), Schmp. 95.5° bis 96.5° . Die aktive Aminosäure, Acetaminosäure, Oxy- und Chlorsäure stellten wir analog den inaktiven Verbindungen aus einer rechtsdrehenden Nitrosäure von ca. 75-proz. optischer Reinheit dar. Durch Reduktion der diazotierten Aminosäure mit Kupferwasserstoff nach D. Vorländer und F. Meyer⁵⁾ verknüpften wir die (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure mit der (+)-Hydratropasäure.

Beschreibung der Versuche

p-Amino-hydratropasäure und Hydrochlorid: 3.16 g *p*-Nitro-hydratropasäure wurden in etwa 20 ccm 95-proz. Äthanol mit Raney-Nickel hydriert. Etwa nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde nochmals frischer Katalysator zugegeben. Nach 12 Std. war die Hydrierung beendet. — Die Lösung wurde filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit wenig konz. Salzsäure übergossen, in Wasser gelöst, filtriert und auf dem Wasserbad bis zur Kristallisation eingedampft. Die Kristallmasse wurde scharf abgesaugt, und über Kaliumhydroxyd i. Vak.-Exsiccator getrocknet. Ausb. 2.7 g *p*-Amino-hydratropasäure-Hydrochlorid (83% d.Th.). Durch Lösen in wenig Wasser, Versetzen mit konz. Salzsäure und Abkühlen auf unter 0°C konnte das Hydrochlorid in weißen, leicht verfilzenden Nadeln erhalten werden.

1.23 g *p*-Aminohydratropasäure-Hydrochlorid wurden in wenig Wasser gelöst und mit Sodalösung langsam neutralisiert. Bei p_H 3–4 schied sich die freie *p*-Amino-hydratropasäure aus (0.45 g), die aus 30 ccm Chloroform umkristallisiert wurde (0.38 g); Schmp. $134\text{--}135^{\circ}$ (Trinius: Schmp. 128° , aus Wasser).

p-Acetamino-hydratropasäure: 1.2 g *p*-Amino-hydratropasäure-Hydrochlorid wurden nach Schotten-Baumann acetyliert. Beim Abkühlen kristallisierte das Acetylprodukt aus, das zweimal aus Wasser unter Entfärbung mit A-Kohle umkristallisiert wurde; Schmp. $171.5\text{--}172^{\circ}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (207.2) Ber. C 63.70 H 6.32 Gef. C 63.03 H 6.06

p-Oxy-hydratropasäure: Im wesentlichen wurde nach der Vorschrift von Trinius²⁾ gearbeitet. Die Diazotierung in schwach saurer Lösung war der von Trinius angegebenen in neutraler Lösung vorzuziehen. 2.89 g *p*-Amino-hydratropasäure-

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **227**, 262 [1885].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2282 [1916].

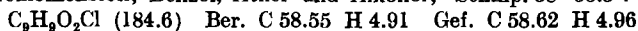
⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **521**, 76 [1936].

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **320**, 143 [1902].

Hydrochlorid wurden in 30 ccm Wasser gelöst, mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt und mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in 9 ccm Wasser bei 0° diazotiert. Nach Zugabe von 40 ccm Wasser wurde die Lösung bei 40–50° unter Stickstoff-Entwicklung zersetzt und kurz aufgekocht. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert. Die Oxysäure ließ sich durch Umwandlung in ihr Natriumsalz, Wiederausfällen mit Säure und erneutes Ausäthern reinigen. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein zähflüssiges Öl, das bald kristallisierte. Es wurde in Chloroform gelöst und mit Ligroin gefällt. Schwach rosa gefärbte Kristalle. Ausb. 0.7 g (30% d.Th.); Schmp. 127–127.5° (nach Trinius: Schmp. 129°, aus Wasser).

p-Chlor-hydratropasäure: 3.85 g *p*-Amino-hydratropasäure-Hydrochlorid wurden in einer Mischung von 3 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser mit 2.09 g Natriumnitrit diazotiert. Die Zugabe von 6.6 ccm 3*m* Kupfer(I)-chlorid in konz. Salzsäure erfolgte bei 5°. Stickstoff wurde in Freiheit gesetzt, und die Temperatur stieg auf 20° C.

Die Reaktionslösung wurde ausgeäthert. Der orangefarbene Äther-Rest erstarrte nach einigen Tagen im Vak.-Exsiccator kristallinisch. Rohausb. 1.56 g (44% d.Th.). Da die Farbe auf die mitgebildete Azoverbindung zurückzuführen war, wurde das Produkt durch Kochen mit Zinn(II)-chlorid in verd. Salzsäure entfärbt. Die Säure ließ sich aus Wasser umkristallisieren; sie ist gut löslich in Ligroin, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Äther und Alkohol; Schmp. 58–58.5°.



(+)-Bornylammoniumsalz der *p*-Nitro-hydratropasäure: 18 g (16% Überschuß) (+)-Bornylamin-Hydrochlorid wurden mit verd. Kalilauge in wäßr. Lösung zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Zu der getrockneten äther. Lösung wurde eine Lösung von 15 g *p*-Nitro-hydratropasäure in Äther gegeben. Es fiel sofort ein dicker Niederschlag aus, der mit Äther gewaschen wurde. Ausb. 26.1 g (97.4% d.Th.); Schmp. 152–153° C (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +13.8° (0.1443 g in 25 ccm Methanol, 2-dm-Rohr).

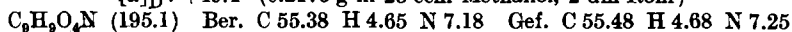
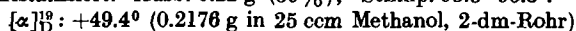
Die Trennung erfolgte durch Umkristallisation des Salzes aus Chloroform und wurde durch Bestimmung der spezif. Drehung verfolgt. Als Beispiel sei die Umkristallisation eines Teilansatzes beschrieben. 13.5 g Salz wurden in 150 ccm Chloroform unter Rückfluß bis zur vollständigen Lösung erhitzt, filtriert und der Kristallisation bei Zimmertemp. überlassen. Ausb. 9.2 g (68%); $[\alpha]_D^{25}$: +5.5° (Methanol).

Nochmaliges Umkristallisieren der 9.2 g aus 110 ccm Chloroform ergaben: 5.7 g (42% von 13.5 g); $[\alpha]_D^{25}$: +3.8° (Methanol).

Im allgemeinen wurde die Umkristallisation des Salzes, aus dem die (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure für die weiteren Reaktionen gewonnen werden sollte, bei einer spezif. Drehung zwischen 3 und 4° abgebrochen. Zur Bestimmung des Enddrehwertes wurden 7.8 g (+)-Bornylammoniumsalz bis zur Konstanz der spezif. Drehung umkristallisiert, was folgende Übersicht zeigen soll:

Einwaage (in g)	Lösungsmittel- menge	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$ °	c in Methanol
7.8	110	5.6	+9.7	0.5676
5.5	100	3.9	+5.1	0.6856
3.7	70	2.5	+4.2	0.6568
2.3	55	1.7	+3.2	0.4232
1.6	50	1.1	0	2.080
1.0	35	0.74	0	1.522

(+)-*p*-Nitro-hydratropasäure: 0.367 g (+)-Bornylammoniumsalz mit $[\alpha]_D^{25}$: -0° wurden mit 1 ccm konz. Salzsäure bei 0° durchgeknetet, nach und nach mit 5 ccm Wasser versetzt und ca. 3 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde abgesaugt und aus 2 ccm 35-proz. Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 0.22 g (59%); Schmp. 95.5–96.5°.



Die Hauptmenge der (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure wurde aus einer (+)-Bornylammoniumsalzfraktion mit $[\alpha]_D^{25}$: +3 bis +4° (Methanol) durch Zersetzung unter den beschriebenen Bedingungen dargestellt. 7.8 g Salz ergaben 3.63 g (83%) (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure, wobei diesmal die salzsaure Lösung noch ausgeäthert wurde. Schmp. 90–91.5°.

$[\alpha]_D^{25}$: +37° (0.1212 g in 25 ccm Methanol, 2-dm-Rohr).

Diese (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure besaß demnach eine optische Reinheit von 75%, was bei der Berechnung der wahren Drehwerte der weiter unten beschriebenen Hydratropasäure-Derivate berücksichtigt wurde.

(+)-*p*-Amino-hydratropasäure: 1.08 g 75% optisch reiner (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure wurden in 10 ccm Alkohol mit 0.36 g Platin-Katalysator innerhalb von 12 Min. hydriert. Rohausb. 1.05 g Hydrochlorid (97%). Die daraus hergestellte Aminosäure wurde aus Chloroform unter Zugabe einiger Tropfen Methanol umkristallisiert; Schmp. 164–165°.

$C_9H_{11}O_2N$ (165.19) Ber. N 8.48 Gef. N 8.48

(+)-*p*-Acetamino-hydratropasäure: 0.19 g 75% optisch reiner (+)-*p*-Amino-hydratropasäure wurden mit 0.3 ccm Acetanhydrid acetyliert. Nach zweimaligem Umkristallisieren und Behandlung mit A-Kohle: Schmp. 168–170°.

(+)-*p*-Oxy-hydratropasäure: 1.17 g optisch reines (+)-*p*-Amino-hydratropasäure-Hydrochlorid wurden in 0.8 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser mit 0.4 g Natriumnitrit diazotiert und verkocht. Rohausb. 0.77 g (79.8% d.Th.). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform: Schmp. 126–128°.

$C_9H_{10}O_3$ (166.1) Ber. C 65.05 H 6.06 Gef. C 65.00 H 6.02

(+)-*p*-Chlor-hydratropasäure: 1 g 75% optisch reine (+)-*p*-Amino-hydratropasäure wurde in 1.5 ccm konz. Salzsäure und 13 ccm Wasser mit 0.423 g Natriumnitrit diazotiert und mit 2 ccm 3*m* Kupfer(I)-chlorid in konz. Salzsäure versetzt. Rohausb. 0.91 g (82% d.Th.). Nach der reduzierenden Behandlung wurde aus Wasser umkristallisiert: Schmp. 57–58°.

Konfigurationsbestimmung der *p*-substituierten (+)-Hydratropasäuren: (+)-Hydratropasäure: 1.77 g (+)-*p*-Nitro-hydratropasäure mit $[\alpha]_D^{25}$: +13.7° ($c = 1.678$ in Methanol), deren optische Reinheit also 27.7% betrug, wurden hydriert. Die Aminosäure wurde diazotiert und nach Vorländer und Meyer mit Kupferwasserstoff reduziert. Es entstanden 0.5 g (38%) (+)-Hydratropasäure. Schmp. 150–153°. $[\alpha]_D^{25}$: +20.4° (Methanol).

Rotationsdispersionen (Molekularrotationen)

Wellenlänge in Å Substituent	Temp.	6700	6240	5839	5590	5460	5250	4975	4862
		-NH ₂	16	119	139	159	180	192	210
-H	19.5			111		138			
-NO ₂	19	72	84	97	110	118	129	145	157
-Cl	17	57	66	76	85	90	103	112	129
-NH·CO·CH ₃	22	41	41	41	41	51	56	66	
-OH	17	13	18	20	22	22	27	33	