

Wasser gelöst. Die Lösung wurde halbiert und die erste Hälfte bei verschiedenem p_H mit Äther, die zweite mit Essigester ausgeschüttelt. In den Extrakten fand sich nur DNP-Leucin, wie papierchromatographisch mit dem Lösungsmittel 5 Tln. Toluol, 1 Tl. Pyridin, 3 Tln. Glykolmonochlorhydrin, 3 Tln. 0.8*n*NH₃⁹⁷) festgestellt wurde. Die kolorimetrisch bei 366 $m\mu$ bestimmten Mengen DNP-Leucin zeigt Tafel 4.

Tafel 4. Extrahierbares DNP-Leucin
aus alkalischer wäßriger Lösung
(10 ccm, $c = 0.035\%$) in μ Mol

p_H	Ätherextrakt (2 × 10 ccm)	Essigesterextrakt (2 × 10 ccm)
13	0.24	1.02
10	0.26	1.37
9	0.68	1.43
8	0.845	1.556
7	1.00	1.80

19. Jan Thesing und Dietger Witzel: Die Umsetzung von Acylcyaniden mit Phenylhydrazin (I. Mittel. über Hydrazin- und Hydroxylamin-Derivate)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 10. November 1954)

Während Acylcyanide in ätherischer oder wäßrig-essigsaurer Lösung mit Phenylhydrazin unter Cyanwasserstoff-Abspaltung β -Acylphenylhydrazine liefern, erhält man in mineral-saurer Lösung die bisher nur auf Umwegen zugänglichen Acylcyanid-phenylhydrazone. Es wird ein Mechanismus angegeben, der den den Reaktionsverlauf entscheidenden Einfluß der Wasserstoffionen-Konzentration bei diesen und anderen analogen Umsetzungen von Acylcyaniden mit nucleophilen Reaktionspartnern erklärt.

Eine Anzahl *cis-trans*-isomerer Acylcyanid-phenylhydrazone, deren Konfiguration mit Hilfe ihrer UV- und IR-Spektren ermittelt wurde, werden beschrieben.

Schon aus älteren Arbeiten ist bekannt, daß Acylcyanide analog den Acylhalogeniden eine Reihe von nucleophilen Reaktionspartnern unter Abspaltung von Cyanwasserstoff am Sauerstoff¹⁾, Stickstoff^{2, 4, 5)} oder Kohlenstoff³⁾ im

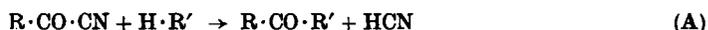
¹⁾ a) Hydrolyse von Acylcyaniden: Vergl. z.B. H. Hübner, Liebigs Ann. Chem. **120**, 335 [1861]; b) Alkohololyse: W. Cocker, A. Lapworth u. A. T. Peters, J. Amer. chem. Soc. **19**, 894 [1898]; A. Lachmann, ebenda **45**, 1522 [1923]; K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **269**, 583 [1931].

²⁾ Umsetzung von Acylcyaniden mit a) Ammoniak: V. Migrdichian, The Chemistry of organic cyanogen Compounds (Reinhold Publishing Corp., New York 1947), S. 131; b) Aminen: J. Gardent, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **286**, 2249 [1953]; A. Dornow u. H. Theidel, Angew. Chem. **66**, 605 [1954]; c) Hydroxylamin: A. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1621 [1883].

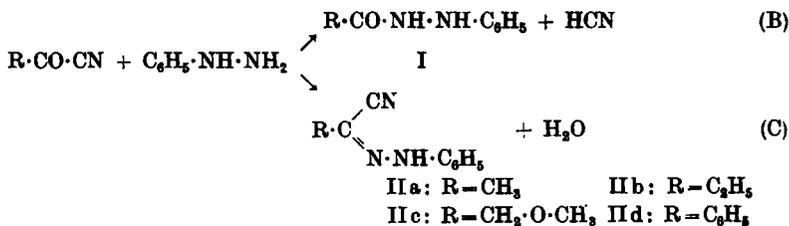
³⁾ Umsetzung von Acylcyaniden mit a) Acetanhydrid: E. Müller, Liebigs Ann. Chem. **491**, 264 [1931]; b) Indolen: A. K. Kiang u. F. G. Mann, J. chem. Soc. [London] **1953**, 594; c) metallorganischen Verbindungen: vergl. z.B. R. Adams, H. B. Bramlet u. F. H. Teudick, J. Amer. chem. Soc. **42**, 2373 [1920].

⁴⁾ a) Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2999 [1888] Anm.; b) G. Favrel, Bull. Soc. chim. France [3] **27**, 193 [1902]. ⁵⁾ G. Favrel, Bull. Soc. chim. France [3] **19**, 8 [1898].

Sinne von Gl. (A) acylieren können. Nach diesem Schema reagieren die α -Ketonitrile auch mit Phenylhydrazin zu β -Acyl-phenylhydrazinen (I)^{4, 5}.



So erhielten H. v. Pechmann und K. Wehsarg^{4a}) aus Acetylcyanid bzw. Benzoylcyanid in absol.-ätherischer Lösung bei Zimmertemperatur mit Phenylhydrazin unter Abspaltung von Blausäure β -Acetyl- bzw. β -Benzoyl-phenylhydrazin (I; R = CH₃ bzw. C₆H₅). In analoger Weise setzt sich auch das Mesoxalsäure-methylester-nitril mit Phenylhydrazin zu Oxalsäure-methylester-phenylhydrazid und Cyanwasserstoff um⁵).



Die bisher bekannt gewordenen Acylycyanid-phenylhydrazone (II) sind deshalb auf umständlichen Umwegen (Japp-Klingemann-Reaktion^{4b, 6}) und andere Umsetzungen^{7, 15}) dargestellt worden. Wir waren an diesen Phenylhydrazonen, von denen zu erwarten war, daß sie unter den Bedingungen der E. Fischerschen Indolsynthese α -Cyan-indole liefern, interessiert, und haben deshalb erneut versucht, diese Verbindungen aus den leicht zugänglichen Acylycyaniden zu gewinnen.

Während wir aus Acetylcyanid sowie aus Benzoylcyanid und Phenylhydrazin in propionsaurer bzw. essigsaurer wäßriger Lösung wiederum nur die aus dem eingesetzten Acylycyanid entsprechend Gl. (B) entstehenden β -Acyl-phenylhydrazine (I) erhielten, konnten wir die Acylycyanid-phenylhydrazone darstellen, wenn wir die Umsetzung in mineral-saurer Lösung durchführten. Um hierbei die Phenylhydrazon-Bildung gegenüber der konkurrierenden hydrolytischen Spaltung des Acylycyanids nach Gl. (G) zu begünstigen, haben wir das Acylycyanid zu einer möglichst konzentrierten Lösung eines mineral-sauren Salzes des Phenylhydrazins gegeben. Zur Darstellung der Phenylhydrazone IIa und IIb ließen wir z. B. das Acylycyanid unter gutem Rühren bei 0–25° zu einer wäßrigen Lösung des in Wasser (im Gegensatz zu anderen Salzen des Phenylhydrazins) leicht löslichen Phenylhydrazin-nitrats oder des noch besser löslichen Perchlorats⁸) zutropfen. Auf diese Weise konnten wir

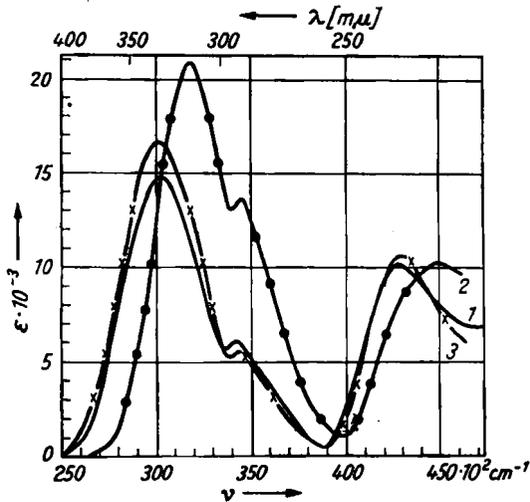
⁶) a) W. Wislicenus u. W. Silberstein, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1836 [1910]; b) G. Ponzio u. R. Giovetti, Gazz. chim. ital. **39** II, 546 [1909]; c) T. K. Walker, J. chem. Soc. [London] **125**, 1622 [1924].

⁷) Umsetzung eines Benzoylcyanid-anils mit Phenylhydrazin zu IId: F. Sachs u. E. Bry, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 118 [1901]; Umsetzung von Benzaldehyd-phenylhydrazon mit Halogenen und anschließend mit Kaliumcyanid: M. Vangelovitch, Bull. Soc. chim. Romania **9**, 59 [1927], zit. nach C. **1928** I, 1951.

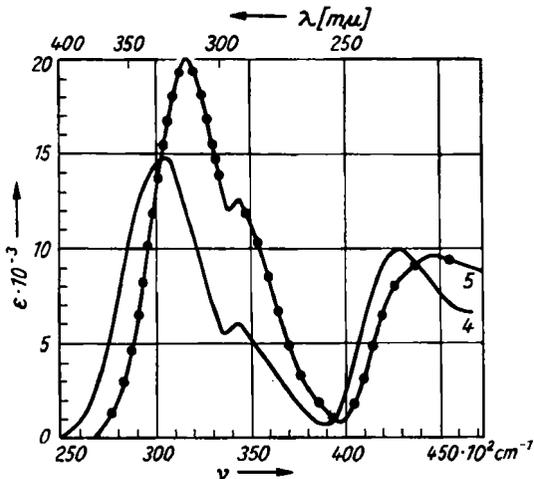
⁸) C. Neuberg, A. Grauer u. B. V. Pisha (Analytica chim. Acta [Amsterdam] **7**, 238 [1952]) empfehlen die Verwendung des in Wasser leicht löslichen 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-perchlorats zur Darstellung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen.

IIa und IIb in 71- bzw. 65-proz. Ausbeute gewinnen (vergl. Tafel 1); die Reaktionsprodukte waren praktisch rein und enthielten keine β -Acyl-phenylhydrazine (I).

Bei Vergleichsversuchen in Methanol (Ausb. 18 % d.Th.) und in Formamid (Ausb. 43 % d.Th.) konnten wir keine besseren Ausbeuten an IIa als in



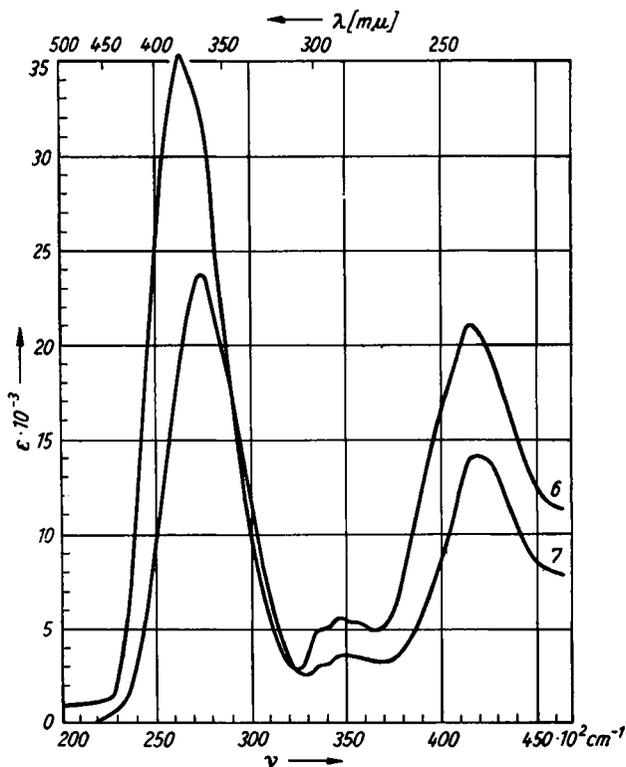
Abbild. 1. UV-Spektren von (Kurve 1) *cis*-Acetylcyanid-phenylhydrazon, (Kurve 2) *trans*-Acetylcyanid-phenylhydrazon und (Kurve 3) *cis*-Methoxy-acetylcyanid-phenylhydrazon (III) in Methanol



Abbild. 2. UV-Spektren von (Kurve 4) *cis*- und (Kurve 5) *trans*-Propionylcyanid-phenylhydrazon in Methanol

wäßriger Lösung erhalten; dagegen lieferten Versuche in Acetonitril (Ausb. 75% d.Th.), in dem offenbar nur in geringem Umfange eine Solvolyse des Acyl-cyanids erfolgt, günstigere Ergebnisse als in Wasser.

Auf diese Weise erhielten wir aus Acetylcyanid eine Substanz vom Schmp. 75,5°, die zwar die Bruttozusammensetzung des Acetylcyanid-phenylhydrazons (IIa) hatte, jedoch verschieden von dem in der Literatur beschriebenen^{4b, 6a, 15} aus Phenyl diazoniumchlorid und α -Oxo- β -cyan-buttersäure-äthylester^{6a}) erhältlichen Phenylhydrazon IIa vom Schmp. 150–151° war. Um diese Unstimmigkeit zu klären, haben wir die beiden Substanzen vom Schmp. 75,5° bzw. 150–151° näher untersucht. Kryoskopische Molekulargewichts-Bestimmungen an beiden Substanzen ergaben auf das einfache Molekulargewicht von IIa stimmende Werte. Die Isomeren gingen beide bei der alkalischen Verseifung in Brenztraubensäure-phenylhydrazon über und enthielten auch beide nach dem Ergebnis der Tschugaeff-Zerewitinoff-Bestimmung ein aktives Wasserstoffatom, wie es die Formel IIa verlangt. In den sehr ähnlichen IR-Spektren beider Substanzen (Abbild. 4 bzw. 5) findet sich die für die Cyangruppe charakteristische Bande bei 4,6 μ . Die Isomeren haben weiterhin ähnliche UV-Spektren (Abbild. 1), die sich jedoch etwas in Lage und Intensität der Maxima unterscheiden, eine Erscheinung, wie man sie all-



Abbild. 3. UV-Spektren von (Kurve 6) *cis*- (IVa) und (Kurve 7) *trans*-Furoylecyanid-phenylhydrazon (IVb) in Methanol

gemein bei *cis-trans*-Isomeren findet⁹⁾. Da sich außerdem die tiefer schmelzende Substanz durch Erhitzen in Eisessig in die höher schmelzende umwandeln läßt¹⁰⁾, kann kein Zweifel bestehen, daß beide Verbindungen *cis-trans*-Isomere sind. Eine Konfigurationsbestimmung dieser Isomeren mit Hilfe von UV- und IR-Spektren konnten wir durch Übertragung der kürzlich von F. Ramirez und A. F. Kirby¹¹⁾ bei 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen angewandten Methode auf unsere Phenylhydrazone durchführen.

Dieses elegante Verfahren beruht darauf, daß sich die Lage der Absorptionsmaxima im UV bei gleichkonfigurierten 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen und deren α -Methoxy-Substitutionsprodukten nur geringfügig gegenüber den größeren, durch verschiedene Konfigurationen bedingten Verschiebungen der Maxima unterscheiden. Man kann also auf Grund der UV-Spektren eine Reihe von *cis*- und eine Reihe von *trans*-konfigurierten 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen aufstellen. Welche dieser Reihen nun *cis*-konfiguriert ist, läßt sich aus den IR-Spektren der α -Methoxy-2,4-dinitro-phenylhydrazone entnehmen: Die eine Wasserstoffbrücke zwischen Iminogruppe und Äthersauerstoff enthaltenden *cis*-Verbindungen zeigen eine Verbreiterung, Verstärkung und Verschiebung der NH-Valenzschwingung bei $3\ \mu$ nach größeren Wellenlängen. Da bei der Ausbildung einer derartigen Wasserstoffbrücke nicht wie bei „konjugierten“ Chelaten ein „quasi aromatisches“ System zustandekommt, ist die Koppelung verhältnismäßig schwach; die NH-Bande ist daher nur wenig verbreitert und verstärkt und nur um etwa $0,1\ \mu$ verschoben.

Hierzu haben wir das noch nicht beschriebene Methoxy-acetylcyanid aus Methoxy-acetylchlorid und Kupfer(I)-cyanid dargestellt und mit Phenylhydrazin-nitrat in Acetonitril zum Methoxy-acetylcyanid-phenylhydrazon (IIc) vom Schmp. 89° umgesetzt. Die UV-Spektren dieses Phenylhydrazons und des Acetylcyanid-phenylhydrazons (IIa) vom Schmp. $75,5^\circ$ stimmen fast überein (Abbild. 1); die beiden Substanzen sind also gleichkonfiguriert. Die NH-Bande im IR-Spektrum von IIc (Abbild. 6) ist dagegen gegenüber der NH-Bande bei den *cis-trans*-Isomeren der Formel IIa verstärkt und um etwa $0,05\ \mu$ in Richtung größerer Wellenlängen verschoben¹²⁾. Da die Bildung einer intramolekularen 6-Ring-Wasserstoffbrücke von der Imino- zur Cyan-Gruppe aus sterischen Gründen wegen der gestreckten Anordnung der Atome in der Cyan-Gruppe unmöglich ist¹³⁾, dürfte das Methoxy-acetylcyanid-phenylhydrazon vom Schmp. 89° das *cis*-konfigurierte¹⁴⁾ Chelat III sein. Dement-

⁹⁾ Vergl. z.B. die UV-Spektren der von R. Kuhn u. W. Münzing (Chem. Ber. 85, 29 [1952]) dargestellten *cis-trans*-isomeren 2-Acyl-pyridin-phenylhydrazone.

¹⁰⁾ H. Bredereck u. E. Fritzsche, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 802 [1937].

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 1037 [1954]; dort auch weitere Literatur über *cis-trans*-Isomerie bei Phenylhydrazonen.

¹²⁾ Daß diese Verschiebung nur etwa halb so groß ist, wie sie Ramirez und Kirby¹¹⁾ bei entsprechenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen beobachtet haben, könnte man so deuten, daß in den letztgenannten Verbindungen durch die lockernde Wirkung der Nitrogruppen auf den brückenbildenden Wasserstoff eine stärkere Koppelung ermöglicht wird. Vergl. L. P. Hammett, Physical organic Chemistry (McGraw Hill Book Co., New York 1940), S. 36.

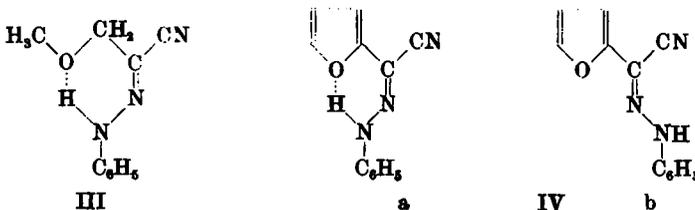
¹³⁾ Vergl. hierzu B. Eistert u. W. Reiss, Chem. Ber. 87, 93 [1954]; dort weitere Literatur.

¹⁴⁾ Wir bezeichnen in Analogie zu Ramirez und Kirby¹¹⁾ als „*cis*“-Formen die Phenylhydrazone, bei denen Methoxy-Gruppe und Anilino-Rest in *cis*-Stellung zueinander stehen. Bei den *cis*-Formen von II und IV stehen also Cyangruppe und Anilino-Rest in *trans*-Stellung zueinander.

sprechend handelt es sich bei dem Acetylcyanid-phenylhydrazon (IIa) vom Schmp. 75.5° um das *cis*- und bei der Verbindung IIa vom Schmp. 150–151° um das *trans*-Isomere¹⁵⁾. Es gelang uns nicht, das Phenylhydrazon III, dessen Konfiguration durch die Chelatbildung offenbar besonders stabilisiert ist, durch Erhitzen in Eisessig in die entsprechende *trans*-Verbindung umzulagern.

Für die in analoger Weise wie die entsprechenden Acetylcyanid-phenylhydrazone (IIa) zugänglichen Phenylhydrazone des Propionicyanids (IIb) ergibt sich nun die sterische Zuordnung einfach dadurch, daß die aus Propionicyanid und Phenylhydrazin in salpetersaurer Lösung erhaltene Substanz der Formel IIb im UV-Spektrum mit dem *cis*-Acetylcyanid-phenylhydrazon übereinstimmt; diese Substanz ist also *cis*-konfiguriert. Ihr durch Erhitzen in Eisessig erhältliches Umlagerungsprodukt ist die *trans*-Form von IIb (UV-Spektren: Abbild. 2).

Nach dem gleichen Prinzip gelang uns eine Konfigurationsbestimmung bei den in der gleichen Weise wie die *cis-trans*-Isomeren von IIa und IIb erhaltenen Phenylhydrazonen des Furoylcyanids (IV; UV-Spektren: Abbild. 3); auch hier zeigt die durch Erhitzen in Eisessig verhältnismäßig schwer umwandelbare, also wieder besonders beständige *cis*-Form im IR eine auf die Wasserstoffbrücken-Bildung zurückzuführende Verstärkung und Verschiebung der NH-Valenzschwingung nach größeren Wellenlängen (IR-Spektren: Abbild. 7 und 8).

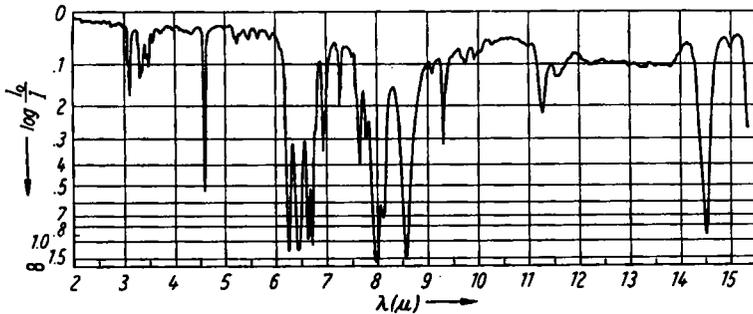


Die Verschiebung der NH-Bande ist in diesem Fall allerdings weniger ausgeprägt (es tritt zusätzlich eine Aufspaltung der Bande auf) als bei III, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß der im „aromatischen“ Furan-Ring gebundene Sauerstoff nicht in gleichem Maße zu einer Wasserstoffbrücken-Bindung befähigt ist wie der Äthersauerstoff in III.

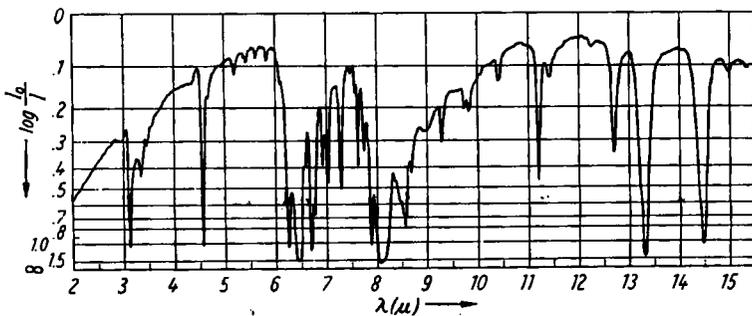
Man kann den für den Reaktionsverlauf entscheidenden Einfluß der Mineralsäure bei der Umsetzung von Acylcyaniden mit Phenylhydrazin gut erklären, wenn man der Bildung der β -Acyl-phenylhydrazine (I) bzw. der Acylcyanid-phenylhydrazone (II) den folgenden Reaktionsmechanismus unterlegt: Durch nucleophilen Angriff des Phenylhydrazins auf die Carbonylgruppe des Acylcyanids bildet sich sowohl im schwach alkalischen als auch im sauren Milieu zuerst das α -Oxynitril V¹⁶⁾, das einerseits im Gleichgewicht

¹⁵⁾ Die von W. v. Miller u. J. Plöchl (Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2067 [1892]) durch Oxydation von α -Phenylhydrazino-propionitril mit Quecksilberoxyd erhaltene Substanz $C_6H_5N_3$ vom Schmp. 150° dürfte ebenfalls *trans*-Acetylcyanid-phenylhydrazon sein; vergl. auch J. Thiele u. K. Heuser, Liebigs Ann. Chem. 290, 9 [1896].

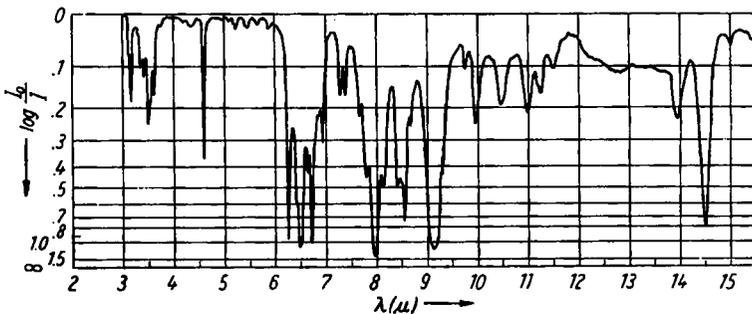
¹⁶⁾ Siehe hierzu den Mechanismus der Phenylhydrazon-Bildung: G. H. Stempel u. G. S. Schaffel, J. Amer. chem. Soc. 66, 1158 [1944]; dort weitere Literatur.



Abbild. 4. IR-Spektrum von *cis*-Acetylcyanid-phenylhydrazon, 5 Vol.-proz. in Kohlenstofftetrachlorid



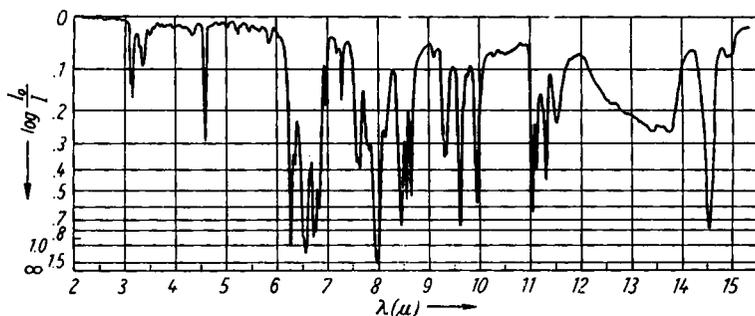
Abbild. 5. IR-Spektrum von *trans*-Acetylcyanid-phenylhydrazon, 2 mg in 300 mg Kaliumbromid gepreßt



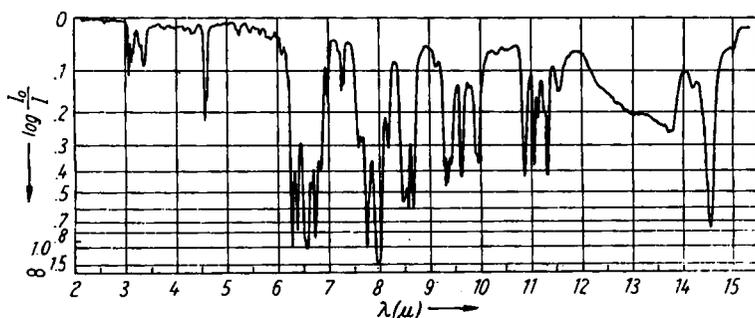
Abbild. 6. IR-Spektrum von *cis*-Methoxy-acetylcyanid-phenylhydrazon (III), 5 Vol.-proz. in Kohlenstofftetrachlorid

mit dem Anion VI steht, aus dem unter Abspaltung eines Cyanidions das Säurehydrazid I gebildet wird (Gl. D)¹⁷).

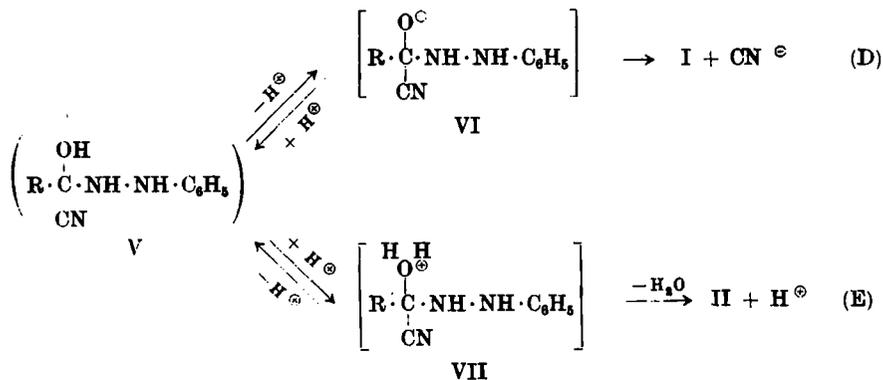
¹⁷ Ein ähnlicher Mechanismus ist von C. Gustafsson u. M. Johanson (Acta chem. scand. 2, 42 [1948]) auf Grund von kinetischen Messungen für die der Spaltung von Acylcyaniden mit nucleophilen Substanzen ähnlichen Spaltung von Chloralhydrat mit Natronlauge in wäßriger Lösung vorgeschlagen worden.



Abbild. 7. IR-Spektrum von *cis*-Furoylcyanid-phenylhydrazon (IVa), 5 Vol.-proz. in Kohlenstofftetrachlorid



Abbild. 8. IR-Spektrum von *trans*-Furoylcyanid-phenylhydrazon (IVb), 5 Vol.-proz. in Kohlenstofftetrachlorid



Gl. (D) stellt eine Übertragung der von A. Lapworth¹⁸⁾ entwickelten Vorstellungen über den Mechanismus der Cyanhydrin-Bildung und -Spaltung auf die Spaltung von V dar. Die Allgemeingültigkeit des Mechanismus von Lapworth ist vor kurzem durch die Untersuchungen von W. J. Svirbely und J. F. Roth¹⁹⁾ in Frage gestellt worden, die festgestellt haben, daß die Umsetzung von Propionaldehyd mit Blausäure in geringem

¹⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 83, 995 [1903]; 85, 1206 [1904].

¹⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 3106 [1953]; vergl. auch V. Prelog u. M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 37, 1634 [1954].

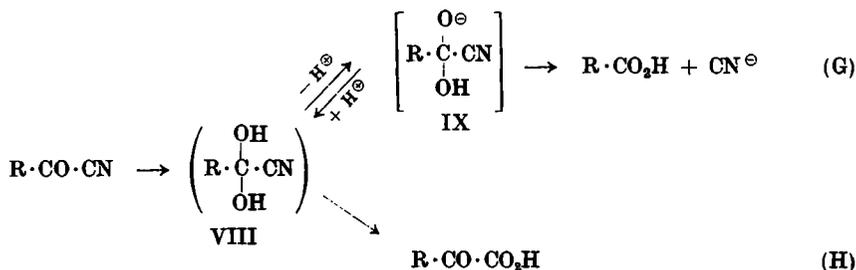
Umfange durch Säuren katalysiert wird. Die Übertragung des von Svrbely und Roth für die Cyanhydrin-Bildung vorgeschlagenen Mechanismus auf den Übergang von V in I (Gl. F) gibt ebenfalls den oben beschriebenen Einfluß der Mineralsäure auf die Umsetzung von Acylcyaniden mit Phenylhydrazin richtig wieder.



Andererseits kann V aber auch unter dem katalytischen Einfluß von Protonen, wahrscheinlich über das Oxoniumion VII in das Phenylhydrazon II übergehen (Gl. E)¹⁶). Die Anwesenheit einer hohen Wasserstoffionen-Konzentration begünstigt also die Bildung des Phenylhydrazons II gegenüber dem Phenylhydrazid I in doppelter Weise: Einmal verlagert sie das Gleichgewicht $V \rightleftharpoons VI + H^{\oplus}$ auf die Seite des Cyanhydrins V und drängt damit die Bildung von I zurück, zum anderen katalysiert sie die Wasserabspaltung aus dem „Aldehydammoniak“ V zum Phenylhydrazon II.

Auch bei Umsetzungen von Acylcyaniden mit anderen nucleophilen Reaktionspartnern erhält man vom p_H der Reaktionslösung abhängige Ergebnisse, die den oben geschilderten Beobachtungen völlig entsprechen^{1a, 3b, 20, 21}).

So verläuft bekanntlich die Hydrolyse der Acylcyanide im alkalischen und im neutralen Medium praktisch ausschließlich unter Blausäure-Abspaltung zu Carbonsäuren, die ein Kohlenstoffatom weniger als das eingesetzte Acylcyanid enthalten (Gl. G), mit konz. Salzsäure werden hingegen vorwiegend α -Ketosäuren bzw. deren Amide erhalten (Gl. H)²¹). Auch hier könnte das wahrscheinlich primär gebildete Hydrat VIII unter Abspaltung



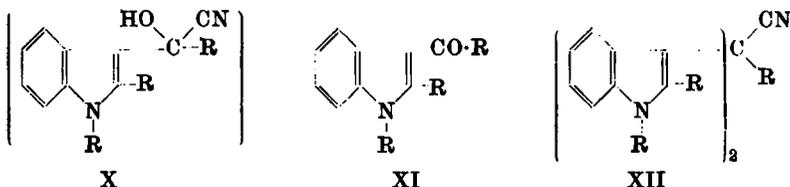
eines Protons in das Anion IX übergehen, das dann in Carbonsäure und Cyanidion zerfällt. Die Anwesenheit einer höheren Wasserstoffionen-Konzentration würde dann die Verschiebung des Gleichgewichts $VIII \rightleftharpoons IX + H^{\oplus}$ zu Gunsten von VIII bewirken und damit die Bildung der α -Ketosäure begünstigen.

Analoge Beobachtungen haben kürzlich auch A. K. Kiang und F. G. Man n^{3b}) bei Umsetzungen von Acylcyaniden mit 2- und mit 1.2-substituierten

²⁰) J. Gardent^{2b}) erhielt bei der Umsetzung von 3.4-Diäthoxy-phenyläthylamin mit Benzoylcyanid in Eisessig nur Spuren des entsprechenden *N*-Benzoyl-Derivats, während in Pyridin eine bessere Ausbeute an Benzoylverbindung entstand.

²¹) Vergl. W. Tschelinzeff u. W. Schmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 2210 [1929]; dort weitere Literatur.

Indolen gemacht, die bei Anwesenheit von Chlorwasserstoff unter Wasserabspaltung zu β,β' -Diindolyl-methan-Derivaten (XII), bei Gegenwart des basischen Pyridins unter Blausäure-Abspaltung zu 3-Acyl-indolen (XI) führt. Auch hier wird offenbar durch die Säure die Cyanwasserstoff-Abspaltung aus dem wahrscheinlich primär gebildeten Cyanhydrin X zur Acylverbindung XI zurückgedrängt. Gleichzeitig begünstigt die Säure die intermolekulare Wasserabspaltung aus X und einem in β -Stellung nicht substituierten Indolderivat zum β,β' -Diindolyl-methan XII²²⁾.



Die Umsetzung von Acylycyaniden führt also sowohl mit Wasser²¹⁾ als auch mit Phenylhydrazin und mit Indolen^{3b)} unweit des Neutralpunktes sowie besonders im alkalischen Medium zur *O*-, *N*- bzw. *C*-Acylverbindung, während bei den gleichen Reaktionen im mineralsauren Milieu das Kohlenstoffgerüst des Acylycyanids erhalten bleibt; im letzteren Falle erhält man Umsetzungen an der Carbonyl- oder Cyan-Gruppe. Es handelt sich hier offenbar um eine, für Reaktionen von Acylycyaniden mit nucleophilen Substanzen allgemein gültige Regel, die sich aus der größeren Beständigkeit der bei diesen Umsetzungen durch Addition an die Carbonylgruppe des Acylycyanids wahrscheinlich primär entstehenden α -Oxynitrile im sauren Medium ergibt.

Über die Cyclisierung der Phenylhydrazone IIa und IIb zu Indolderivaten werden wir in anderem Zusammenhang berichten.

Den Farbwerken Hoechst, insbesondere Hrn. Prof. Dr. Dr. h.c. G. Ehrhart und Hrn. Dr. P. Hartmann, sind wir für die Aufnahme, Hrn. Prof. Dr. R. Mecke und Hrn. Dr. W. Lüttke für die Diskussion der IR-Spektren sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche²³⁾

1. Acetylcyanid-phenylhydrazon (IIa)

cis-Form

a) bei 0–5°: Zu einer Lösung von 27.0 g (0.25 Mol) frisch dest. Phenylhydrazin in 125 ccm (0.25 Mol) 2*n*HNO₃²⁴⁾ und 20 ccm Wasser ließ man unter heftigem Rühren bei 0–5° ohne Rücksicht auf auskristallisiertes Phenylhydrazin-nitrat 17.3 g (0.25 Mol) frisch dest. Acetylcyanid²¹⁾ innerhalb von 1½ Stdn. zutropfen. Es bildete sich sofort ein farbloser krist. Niederschlag, der nach weiteren 15 Min. Rühren von der stark nach Blausäure riechenden Mutterlauge abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb.

²²⁾ So wird auch die Bildung von β,β' -Diindolyl-methan aus 3-Oxymethyl-indol durch Säuren katalysiert; vergl. J. Thesing, Chem. Ber. 87, 696 [1954]; dort weitere Literatur.

²³⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

²⁴⁾ Man kann natürlich auch festes Phenylhydrazin-nitrat, Schmp. 145° (B. Thieme, Liebigs Ann. Chem. 272, 210 [1893]), in Wasser auflösen.

19.6 g (49.3% d.Th.) vom Schmp. 72–74°; aus wäbr. Alkohol oder Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 75.5°. UV-Spektrum: Abbild. 1, Kurve 1 ($\lambda_{\max} = 329.5 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 14.7 \cdot 10^3$). IR-Spektrum: Abbild. 4.

$C_9H_9N_3$ (159.2) Ber. C 67.90 H 5.70 N 26.40

Gef. C 67.86 H 5.81 N 26.44 Mol.-Gew. (kryosk. in Benzol) 138

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol: Gef. 0.88 (bei 23°), 1.08 (bei 90°) akt. H.

Die Substanz geht beim Erhitzen mit wäbr.-alkohol. Natronlauge in eine Carbon säure vom Schmp. 189° über, die sich mit Brenztraubensäure-phenylhydrazon vom gleichen Schmp. identisch erwies.

b) bei 20–25°: Führt man die Umsetzung von Acetylcyanid mit Phenylhydrazin-nitrat bei 20–25° in einer doppelt so konzentrierten wäbr. Lösung durch, so erhält man in 53-proz. Ausb. ein bei 70–71° (Sintern ab 64°, Reste schmelzen bis 85°) schmelzendes Rohprodukt, das geringe Mengen *trans*-Acetylcyanid-phenylhydrazon enthält, das durch Umkristallisation aus 80-proz. wäbr. Alkohol abgetrennt werden kann. Sowohl das bei 0–5° als auch das bei 20–25° dargestellte, in Äther spielend lösliche Roh-Phenylhydrazon enthält als Verunreinigung kein β -Acetyl-phenylhydrazin, das in Äther sehr schwer löslich ist und auf diese Weise schon in geringen Mengen erkannt werden kann. Wir haben auch bei anderen Versuchen zur Darst. von IIa aus Acetylcyanid und mineralischen Salzen des Phenylhydrazins, die oberhalb 0–5° durchgeführt wurden, als Verunreinigung der *cis*-Form geringe Mengen an *trans*-Acetylcyanid-phenylhydrazon festgestellt; vergl. auch die Rohschmp. in Tafel 1. Auch die in Tafel 1 aufgeführten Roh-Phenylhydrazone waren frei von β -Acetyl-phenylhydrazin.

Führt man den unter 1 b) beschriebenen Versuch statt mit Salpetersäure mit der äquimolaren Menge Propionsäure unter sonst gleichen Bedingungen durch, so entsteht in 45-proz. Ausb. praktisch reines β -Acetyl-phenylhydrazin vom Schmp. 129°, das durch Mischprobe mit einem authentischen Präparat²⁵⁾ vom gleichen Schmp. identifiziert wurde.

Tafel 1. Rohausbeuten und Rohschmelzpunkte von Acetylcyanid-phenylhydrazon in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Menge*) ccm	Lösungsmittel	Zugesetzte Säure**)	Reaktions- temp.	Acetylcyanid-phenylhydrazon	
				Ausb. in % d.Th.	Rohschmp.
29	Wasser	Salpeter- säure	0–5°	49.3	72–74°
14.5	„	„	20–25°	53	70–71° (Reste bis 85°)
14.5	„	„	65°	28	70–71° („ „ 88°)
32	„	Perchlor- säure	25°	34	70–72° („ „ 84°)
14.5	„	„	25°	53.5	70–72° („ „ 84°)
12	„	„	25°	63.6	70–72° („ „ 84°)
3.4	„	„	25°	71.5	70–72° („ „ 84°)
100	absol. Aceto- nitril***)	Salpeter- säure	0–5°	75.5	72–74°
50	Formamid***)	„	0–5°	43	71°
25	absol. Methanol***)	„	0–5°	18	72°

*) Entsprechend der verschiedenen Löslichkeit des Phenylhydrazin-Salzes wurden verschiedene Mengen Lösungsmittel verwendet. Die angegebenen ccm beziehen sich auf einen Ansatz von 0,05 Mol Acetylcyanid.

**) Es wurde je Mol Acetylcyanid jeweils 1 Mol Säure verwendet.

***) Diese Versuche wurden mit festem Phenylhydrazin-nitrat²⁴⁾, das bei den Versuchen in Methanol und in Acetonitril zu Beginn der Reaktion zum großen Teil ungelöst war, durchgeführt.

²⁵⁾ A. Kaufmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3480 [1909].

trans-Form

Die Lösung von 2.0 g des *cis*-Phenylhydrazons IIa in 10 ccm Eisessig wurde 45 Min. am Rückflußkühler unter Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten 0.88 g farblos einheitlicher Blättchen vom Schmp. 150–150.5° aus. Durch Umkristallisieren aus Alkohol oder Benzol wird der Schmp. nicht verändert. Beim Verdünnen der Eisessig-Mutterlauge mit Wasser fiel ein bei 95–105° schmelzendes Gemisch der *cis*- und der *trans*-Form von IIa, aus dem noch 0.5 g der *trans*-Form durch Umkristallisieren aus wäbr. Alkohol gewonnen werden konnten. UV-Spektrum: Abbild. 1, Kurve 2 ($\lambda_{\max} = 315.5 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 20.8 \cdot 10^3$). IR-Spektrum: Abbild. 5.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ (159.2) Ber. C 67.90 H 5.70 N 26.40 Gef. C 67.56 H 5.72 N 26.69

Mol.-Gew. 154 (kryosk. in Nitrobenzol), 148 (in Campher)

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol: Gef. 0.89 (bei 20°), 1.02 (bei 90°) akt. H.

Die Substanz stimmt auf Grund von Schmp., Misch-Schmp., Kristallform und UV-Spektrum mit nach W. Wislicenus und W. Silberstein²⁶) aus Phenyldiazoniumchlorid und der Kaliumverbindung des 2-Oxo-3-cyan-buttersäure-äthylesters dargestelltem Phenylhydrazon IIa vom Schmp. 150°²⁶) überein. Sie läßt sich in der unter 1a) angegebenen Weise zu Brenztraubensäure-phenylhydrazon verseifen.

2. Propionylcyanid-phenylhydrazon (IIb)

cis-Form

Die *cis*-Form wurde analog Versuch 1a) aus Propionylcyanid in 61-proz. Ausb. als farblose krist. Substanz vom Rohschmp. 47–50° erhalten. Aus 80-proz. wäbr. Alkohol oder Cyclohexan Stäbchen vom Schmp. 50.5–51°. UV-Spektrum: Abbild. 2, Kurve 4 ($\lambda_{\max} = 327.9 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 14.9 \cdot 10^3$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (185.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.47 H 6.53 N 24.26

Die Substanz wird beim Erhitzen mit wäbr.-alkohol. Natronlauge zu α -Ketobuttersäure-phenylhydrazon vom Schmp. 148–149° (Lit.^{6a}) 151–152°) verseift.

trans-Form

Die Lösung von 4.0 g der *cis*-Form von IIb in 10 ccm Eisessig wurde 35 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten 2.0 g einheitlicher Stäbchen vom Schmp. 68–71° aus. Durch fünfmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man farblose Stäbchen vom Schmp. 100.5–101°. UV-Spektrum: Abbild. 2, Kurve 5 ($\lambda_{\max} = 316.5 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 20.3 \cdot 10^3$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (185.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.14 H 6.41 N 24.52

Kristallisiert man das Rohprodukt vom Schmp. 68–71° aus 80-proz. wäbr. Alkohol statt aus Cyclohexan um, so erhält man einheitliche Stäbchen vom scharfen und konstanten Schmp. 72°. Wie sich aus dem UV-Spektrum ($\lambda_{\max} = 319.5 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 18.6 \cdot 10^3$) dieses Präparats ergab, handelt es sich bei dieser Substanz, deren Analyse ebenfalls auf $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ stimmt, um ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Form von IIb²⁷). Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Cyclohexan läßt sich aus dem bei 72° schmelzenden Präparat wieder die *trans*-Form von IIb gewinnen. Auch das von G. Favrel^{4b}) beschriebene, aus α -Cyan-buttersäure-äthylester und Phenyldiazoniumchlorid erhaltliche Propionylcyanid-phenylhydrazon vom Schmp. 81–82° dürfte ein Gemisch der beiden *cis-trans*-Isomeren sein; wir haben die Angaben von Favrel jedoch nicht nachgearbeitet.

²⁶) Diese Substanz ist im Gegensatz zu den aus Acetylcyanid gewonnenen Präparaten, wahrscheinlich wegen einer Verunreinigung mit geringen Mengen der IIa entsprechenden Azoverbindung, schwach gelblich gefärbt.

²⁷) Durch Vergleich des UV-Spektrums der Substanz vom Schmp. 72° mit den UV-Spektren von *cis*- und *trans*-Form läßt sich die Zusammensetzung auf etwa 30% *cis*- und 70% *trans*-Form ermitteln; vergl. hierzu F. X. Mayer u. A. Luszczak, Absorptionsspektralanalyse (Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1951), S. 45.

3. *cis*-Methoxy-acetylcyanid-phenylhydrazon (III)

Das noch nicht beschriebene Methoxy-acetylcyanid wurde durch 3stdg. Erhitzen von 10.8 g Methoxy-acetylchlorid²⁸⁾ mit der gleichen Gewichtsmenge Kupfer(I)-cyanid auf 100° i. Ggw. einer Spur Diphosphor-pentoxyd²⁹⁾ dargestellt. Die bei der anschließend durchgeführten Destillation zwischen 60 und 80° bei 22 Torr in 15-proz. Ausb. übergehende farblose Flüssigkeit wurde analog 1b) in absol. Acetonitril in III übergeführt. Hierbei erhielten wir in 70-proz. Ausb. farblose Nadeln vom Schmp. 88° (schwaches Sintern ab 75°); aus Cyclohexan oder wäßr. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 89°. UV-Spektrum: Abbild. 1, Kurve 3 ($\lambda_{\max} = 331.6 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 16.6 \cdot 10^3$). IR-Spektrum: Abbild. 6.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (189.2) Ber. C 63.47 H 5.86 N 22.21 Gef. C 62.93 H 5.84 N 22.42

Die Substanz veränderte sich bei 45 Min. langem Erhitzen in siedendem Eisessig nicht; nach 3stdg. Kochen im gleichen Lösungsmittel hatte sie sich, abgesehen von geringen Mengen unverändertem III, zum größten Teil zersetzt.

4. Benzoylcyanid-phenylhydrazon (II d)

Zu einer Lösung von 8.56 g (0.05 Mol) Phenylhydrazin-nitrat in 30 ccm absol. Methanol wurde unter Kühlung auf 0° und guter Rührung in 30 Min. 6.55 g (0.05 Mol) Benzoylcyanid³⁰⁾ in kleinen Portionen eingetragen, noch 1 Stde. bei der gleichen Temperatur gerührt, mit Wasser versetzt und das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt. Ausb. 4.19 g (38% d.Th.) vom Schmp. 140°; aus wäßr. Alkohol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 151–152° (Lit.^{6c)} 152°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (221.3) Ber. C 76.00 H 5.01 N 18.99 Gef. C 76.08 H 5.07 N 18.99

Eine Mischprobe mit aus Natrium-phenyl-cyanessigsäure-äthylester und Phenyl-diazoniumsulfat dargestelltem^{6c)} II d vom gleichen Schmp. gab keine Erniedrigung. Durch 1stdg. Kochen in Eisessig wurde die Substanz nicht verändert.

Führt man die Umsetzung von Benzoylcyanid mit Phenylhydrazin-acetat analog Versuch 1b) durch, so erhält man 68% d.Th. β -Benzoyl-phenylhydrazin vom Roh-Schmp. 169–170°, das im Gemisch mit einem authentischen Präparat^{4a)} (Schmp. 168 bis 170°) keine Erniedrigung zeigte.

5. Furoylcyanid-phenylhydrazon

cis-Form (IV a)

In eine auf 35° erwärmte Lösung von 8.56 g (0.05 Mol) Phenylhydrazin-nitrat in 15 ccm Wasser wurde unter gutem mechanischem Rühren 6.05 g (0.05 Mol) Furoylcyanid³¹⁾ in kleinen Anteilen innerhalb 1 Stde. eingetragen und 5 Stdn. weitergerührt. Der braungelbe kristalline Niederschlag wog 3.56 g (33.8% d.Th.) und schmolz bei 118 bis 120° (Sintern ab 110°). Aus wäßr. Alkohol oder Cyclohexan zitronengelbe Stäbchen vom Schmp. 124°. UV-Spektrum: Abbild. 3, Kurve 6 ($\lambda_{\max} = 381 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 35.4 \cdot 10^3$); IR-Spektrum: Abbild. 7.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ON}_3$ (211.2) Ber. C 68.23 H 4.30 N 19.90 Gef. C 68.43 H 4.32 N 20.00

trans-Form (IV b)

1.0 g IV a wurden in 6 ccm Eisessig $4\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten 0.2 g unveränderten *cis*-Phenylhydrazons vom Schmp. 121–122° aus. Die Mutterlauge wurde langsam mit Wasser versetzt; dabei wurden 0.7 g grünelber Kristalle (Schmp. 75–77°) erhalten, die nach mehrfachem fraktioniertem Umkristallisieren aus wäßr. Alkohol in Stäbchen vom Schmp. 79–81° anfielen. Weiteres Umkristallisieren aus Methanol oder Cyclohexan veränderte den Schmp. nicht mehr. UV-Spektrum: Abbild. 3, Kurve 7 ($\lambda_{\max} = 364 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 23.8 \cdot 10^3$); IR-Spektrum: Abbild. 8.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ON}_3$ (211.2) Ber. C 68.23 H 4.30 N 19.90 Gef. C 68.48 H 4.41 N 19.95

²⁸⁾ R. Leimu, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1050 [1937].

²⁹⁾ Schering A.G., H. Schotte u. H. Schreiber, Dtsch. Bundes-Pat. 835141 vom 27. 3. 1952; C. 1953, 2028.

³⁰⁾ T. S. Oakwood u. C. A. Weisgerber, Org. Syntheses 24, 14 [1944].

³¹⁾ E. Fischer u. F. Brauns, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 892 [1913].

6. Acetylcyanid-thiosemicarbazon

Während wir beim Erhitzen von Thiosemicarbazid und Acetylcyanid mit oder ohne Lösungsmittel nur amorphe, nicht näher untersuchte Reaktionsprodukte erhielten, zeigten die Reaktionskomponenten bei Zimmertemperatur keine merklichen Umsetzungen miteinander. Dagegen entstand aus Acetylcyanid und Thiosemicarbazid-nitrat analog Versuch 1a) sofort in 23-proz. Ausb. ein farbloser krist. Niederschlag des noch nicht beschriebenen Acetylcyanid-thiosemicarbazons. Aus wäBr. Alkohol Stäbchen vom Schmp. 180.5° (Zers.).

(C₄H₆N₄S (142.2) Ber. C 33.79 H 4.25 N 39.41 Gef. C 33.60 H 4.29 N 38.43

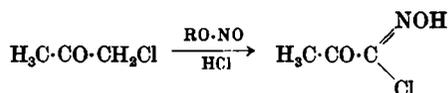
20. Gerhard Hesse und Günter Krehbiel¹⁾: Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg im Breisgau]

(Eingegangen am 11. November 1954)

Chloraceton gibt bei der Einwirkung von „nascierendem“ Nitrosylchlorid 1-Chlor-1-isonitroso-aceton, α -Chlor-acetessigester ebenso Chlor-isonitroso-essigester. γ -Chlor-acetessigester gibt eine α -Isonitroso-Verbindung, die bei der Destillation einen Isoxazonring schließt; bei alkalischer Nitrosierung erhält man Chloressigsäure und das Oxim der Glyoxylsäure. Die α -Chlorketone der 5- und 6-Ringe geben α -Chlor- α' -isonitroso-ketone.

Wird Chloraceton in salzsaurem Medium nitrosiert, so erhält man in guter Ausbeute das Chlorid der Brenztrauben-hydroxamsäure (Chlor-isonitroso-aceton)



Die gleiche Verbindung ist in geringer Menge durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Acetyl-methylnitrosäure²⁾ oder von Chlor auf Isonitroso-aceton³⁾ erhalten worden. Meist stellt man sie nach Rheinboldt⁴⁾ durch Einwirkung von Nitrosylchlorid auf Aceton dar; auch in diesem Fall wird die Isonitrosogruppe zuerst eingeführt. Die Umkehrung in der Reihenfolge der beiden Substitutionen ändert an dem Ergebnis also nichts.

Das Chlor im Chlor-isonitroso-aceton ist sehr leicht verseifbar, die Oximino-Gruppe viel schwieriger. Man kann die Abspaltung des Chlors leicht kolorimetrisch verfolgen, denn die freie Hydroxamsäure gibt zum Unterschied von ihrem Chlorid eine kirschrote Eisenchlorid-Reaktion. Löst man eine Probe der Verbindung in kaltem Wasser auf und setzt etwas Eisen(III)-chloridlösung zu, so beginnt sich die Mischung erst nach einigen Minuten langsam rot zu färben.

¹⁾ Diplom-Arb. Freiburg, 1952.

²⁾ R. Behrend u. J. Schmitz, Liebigs Ann. Chem. 277, 313 [1893]; R. Behrend u. H. Tryller, ebenda 288, 224 [1894].

³⁾ L. Claisen u. O. Manasse, Liebigs Ann. Chem. 274, 95 [1893].

⁴⁾ H. Rheinboldt u. O. Schmitz-Dumont, Liebigs Ann. Chem. 444, 113 [1925].