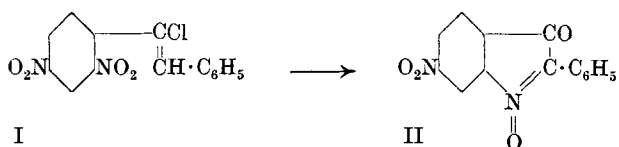


33. Zur Darstellung von 2-Phenyl-isatogen und 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen

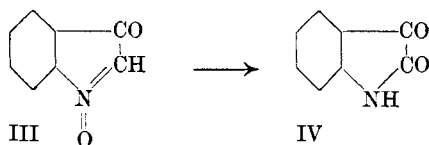
(27. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyklen¹⁾)

von Paul Ruggli, E. Caspar und B. Hegedüs²⁾.

Unter allen bekannten Isatogenen ist das 2-Phenyl-6-nitroisatogen (II) am leichtesten darstellbar, da es aus dem leicht zugänglichen *o,p*-Dinitrostilben durch Belichten seines Dichlorids oder des durch Chlorwasserstoffabspaltung daraus erhältlichen Dinitromonochlorstilbens (I) in beträchtlicher Ausbeute entsteht. Es wurde daher eingehend untersucht.



Für manche Zwecke sind aber Isatogene mit Nitrogruppe zu schwer löslich; auch tritt z. B. bei Reduktionsversuchen eine Aminogruppe auf, welche die entstehenden Indoxyle usw. empfindlich macht. Durch ihre Acylierung werden auch andere Gruppen in unerwünschter Weise festgelegt. Wir suchten daher eine einfache Synthese für nitro-freie Isatogene, namentlich für das gewöhnliche 2-Phenylisatogen (VII). Dieses kann neben den Isatogensäureestern als einfachstes Isatogen gelten, da die hypothetische Grundsubstanz (III) sich vermutlich beim Entstehen in Isatin (IV) umlagert.



Isatogensäure-ester liess sich nicht zu der — offenbar unbeständigen — Isatogensäure verseifen³⁾. Beim Stehen dieses Esters mit Sodalösung entsteht Isatin (neben *o,o'*-Azo-benzoesäure⁴⁾). *o*-Nitrophenylpropionsäure gibt mit konz. Schwefelsäure — augenscheinlich über die unbeständige Isatogensäure hinweg — gleichfalls Isatin⁵⁾. In guter Ausbeute entsteht Isatin beim Kochen von *o*-Nitrophenylpropionsäure mit wäss-

¹⁾ Letzte Mitteilung, *Helv.* **20**, 189 (1937).

²⁾ Die Mehrzahl der Versuche wurde von *E. Caspar*, die Darstellung des Phenylisatogens nach der Nitrosobenzol-Methode und die Untersuchung der stereoisomeren *o*-Nitrostilben-dichloride von *B. Hegedüs* ausgeführt.

³⁾ *A. von Baeyer*, *B.* **14**, 1741 (1881).

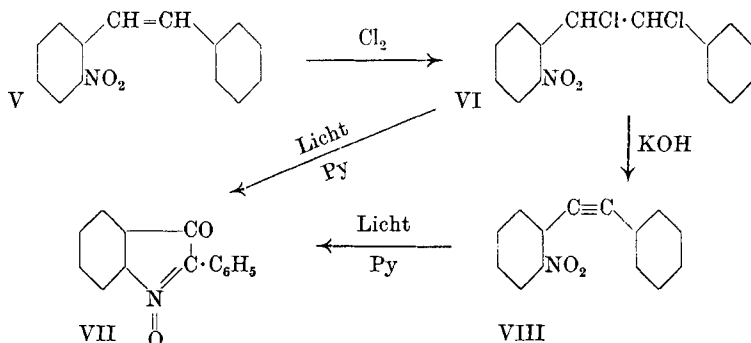
⁴⁾ *A. von Baeyer*, *B.* **15**, 55 (1882).

⁵⁾ *A. von Baeyer*, *B.* **14**, 1742 (1881).

rigen Alkalien oder Erdalkalien¹⁾, wobei allerdings ein isotogen-artiges Zwischenprodukt unsicher erscheint. Beobachtungen in ähnlichem Sinn machte *L. Alessandri*²⁾. In Verbindung hiermit sei auch auf die von *Ruggli* und *Leonhardt*³⁾ beobachtete Umlagerung eines 2-phenylierten Isatogens in ein N-Phenyl-isatin hingewiesen.

Darstellung des 2-Phenyl-isatogens.

Das 2-Phenyl-isatogen (VII) wurde bisher fast ausschliesslich aus o-Nitro-stilben (V) über sein Dichlorid (VI) bereitet⁴⁾. Man kann letzteres entweder direkt in Pyridinlösung belichten oder durch Einwirkung von Alkali in o-Nitro-tolan (VIII) verwandeln und letzteres belichten.



Wir konnten diese Reaktion eingehend untersuchen, nachdem durch die neue Methode der Decarboxylierung⁵⁾ von α -Phenyl-o-nitro-zimtsäure das o-Nitro-stilben leicht zugänglich geworden ist; man erhält dabei die cis-Form, die sich durch Erhitzen mit Nitrobenzol und etwas Jod nach Belieben in die trans-Form umlagern lässt. Bei der Chlorierung machten wir die Beobachtung, dass aus cis-o-Nitro-stilben ausschliesslich die höher schmelzende Form des Dichlorids (Smp. 122°) entsteht, während wir aus trans-o-Nitro-stilben nur das niederschmelzende (stereoisomere) Dichlorid vom Smp. 77—79° erhielten. Bei der Darstellung von o-Nitro-tolan mit alkoholischem Natriumhydroxyd geben die beiden Stereoisomeren verschiedene Ausbeuten: aus dem höher schmelzenden Dichlorid erhielten wir 36%, aus dem nieder schmelzenden 74—90% Roh- oder 63—73% Reinausbeute der Theorie an Nitro-tolan. Es ist also vorteilhaft, den Weg über die trans-Form des Nitro-stilbens zu wählen.

Auch die Belichtungsreaktion, welche zum Phenyl-isatogen (VII) führt, wurde mit Nitro-stilben-dichlorid⁶⁾ und Nitro-tolan unter den

¹⁾ *A. von Baeyer*, B. 13, 2259 (1880).

³⁾ *Helv.* 7, 898 (1924).

²⁾ *G.* 58, 554 (1928).

⁴⁾ *P. Pfeiffer*, A. 411, 102 (1916).

⁵⁾ *T. W. J. Taylor* und *P. M. Hobson*, Soc. 1936, 181; *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* 20, 37 (1937).

⁶⁾ Wir verwendeten zur Belichtung die höher schmelzende Form (122°), während in den früheren Arbeiten von *P. Pfeiffer* vermutlich vorwiegend die niederschmelzende belichtet wurde.

verschiedensten Umständen durchgeführt, teils im Freien an der Sonne, teils an der Quecksilberlampe oder einer 300 Watt-Osramlampe. Dabei zeigte es sich, dass die Reaktion wesentlich langsamer verläuft als die andern uns bekannten Isatogensynthesen durch Belichtung, was allerdings zum Teil durch die geringere Verharzung kompensiert wird. Immerhin ist im vorliegenden Falle wegen der langen Versuchsdauer eine Benutzung künstlicher Lichtquellen zu teuer.

Wir glaubten, der Reaktion nachhelfen zu können, indem wir an Stelle des Dichlorids *o*-Nitro-tolan verwandten, das man nach dem bisherigen Anschauungen als Zwischenprodukt bei der Isatogensynthese betrachtete. Dabei wurde aber in mehreren Parallelversuchen die merkwürdige Tatsache festgestellt, dass *o*-Nitro-tolan beim Belichten in Pyridinlösung im Gegenteil langsamer in Phenyl-isatogen übergeht¹⁾ als *o*-Nitro-stilben-dichlorid (höher schmelzende Form). Dies lässt sich nur erklären, wenn man bei der Belichtung des Dichlorids die Bildung einer „nascierenden“ oder „aktiven“ Form des Nitro-tolans annimmt — etwa IX — oder wenn bei der Belichtung die Abspaltung des Chlorwasserstoffs unsymmetrisch verläuft, etwa über ein Zwischenprodukt X.



Zur Ergänzung wäre eigentlich noch der quantitative Vergleich mit der Reaktionsfähigkeit des nieder schmelzenden Dichlorids²⁾ erwünscht, doch haben wir nach den Erfahrungen des lichtlosen Sommers 1936 nach einer besseren Synthese des Phenyl-isatogens ohne Belichtung gesucht und fanden sie auf dem folgenden Wege.

Versetzt man eine kalte Chloroformlösung von *o*-Nitro-tolan (VIII) mit Nitroso-benzol und lässt im Dunkeln stehen, so lagert sich ersteres in etwa 19 Tagen mit 57% Reinausbeute in Phenyl-isatogen (VII) um. Ein Teil des letzteren scheidet sich dabei wegen des langsamen Wachstums in sehr grossen, reinen Krystallen aus, der Rest wird durch Entfernung des Nitroso-benzols mit Wasserdampf ebenfalls fast rein gewonnen. Dies ist nunmehr die beste Synthese des 2-Phenyl-isatogens.

Konz. Schwefelsäure, die in den Arbeiten *A. von Baeyer's* zur Umwandlung von *o*-Nitrophenyl-propionsäure-ester in Isatogensäure-ester sowie zur Überführung von *o,o'*-Dinitro-diphenyl-diacetylen in Di-isatogen diente, hat sich im vorliegenden Falle nicht bewährt. Sie gibt mit *o*-Nitro-tolan die schon von *Pfeiffer* beobachtete violette

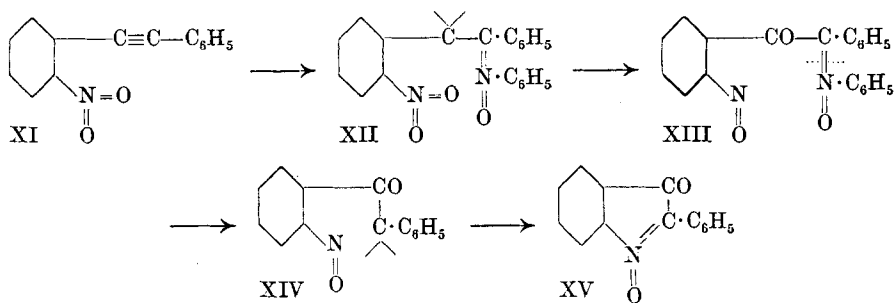
¹⁾ Man darf diese Beobachtung nicht ohne weiteres auf andere Fälle übertragen. Es gibt auch Beispiele, wo das Tolan rascher reagiert.

²⁾ *P. Pfeiffer* erhielt aus einem Dichlorid-Gemisch, das wohl vorwiegend die niederschmelzende Form enthielt, 33% Phenyl-isatogen; vermutlich ist die niederschmelzende Form auch hier die günstigere, ebenso wie bei der Überführung in Nitro-tolan.

Lösung, aus der sich mit Wasser unverändertes Nitrotolan abscheidet. Lässt man die Lösung aber 2 Stunden stehen, so wird sie braun und scheidet dann nur noch Zersetzungsprodukte ab.

Die Wirkung von Nitroso-benzol auf o-Nitro-phenyl-acetylene ist schon von *L. Alessandri*¹⁾ beobachtet und in Parallele zur Wirkung von konz. Schwefelsäure, Pyridin oder Licht als „azione di presenza“ bezeichnet worden. Experimentell können wir zur Frage einer solchen „katalytischen“ Wirkung nur sagen, dass 2 Mol Nitroso-benzol bisher das beste Resultat ergaben, mit 0,2 Mol ist die Ausbeute etwas geringer.

Will man die Wirkung des Nitroso-benzols mit der Bildung von Additionsprodukten (Keto-nitronen) in Verbindung bringen²⁾, so muss man eine reversible und wahrscheinlich einseitige Addition annehmen, die sich durch folgenden Reaktionsverlauf (XI bis XV) wiedergeben lässt³⁾.



Die letzte Phase entspricht hier wieder einer erneuten Addition einer Nitroso-gruppe an ein ungesättigtes Kohlenstoffatom, nur dass hier die Nitroso-gruppe bereits der eigenen Molekel angehört. Über solche Additionen der Nitroso-gruppe an ein zweiwertiges Kohlenstoffatom⁴⁾ derselben Molekel besitzen wir noch weiteres Material aus andern Verbindungsklassen, worüber in einer späteren Arbeit berichtet werden soll.

¹⁾ Letzte Arbeiten *G.* 58, 551, 738 (1928); dort Hinweise auf frühere Literatur. Der Autor erhielt dabei aus o-Nitro-phenyl-propionsäure-ester Isatogensäure-ester, aus o-Nitrophenyl-acetylen in komplizierter Reaktion wenig Di-isatogen, N-Oxy-isatin, Isatin und α -Isatin-oxim-N-phenyläther.

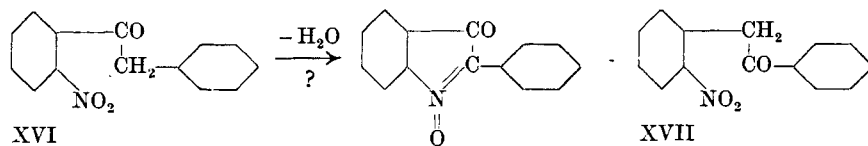
²⁾ Solche Additionsverbindungen, und zwar Keto-dinitrone, hat *Alessandri* im Falle des Tolans und des Phenyl-propionsäure-esters isoliert. Auch unser Versuch hatte ursprünglich die Darstellung solcher Nitrone bezweckt.

³⁾ Ähnliche ungesättigte Zwischenprodukte hat auch *Alessandri* in Betracht gezogen.

⁴⁾ Bei der Bildung von Nitronen aus Nitrosobenzol und aliphatischen Diazo-Verbindungen haben *H. Staudinger* und *K. Miescher* neben der intermediären Entstehung eines Dihydro-furo-triazolderivates (*Helv.* 2, 556 (1919)) auch bereits die Reaktion mit zweiwertigem Kohlenstoff in Betracht gezogen. Vgl. *K. Miescher*, Diss. E. T. H. Zürich (1918), S. 21 sowie S. 18.

Von weiteren Bildungsmöglichkeiten des Phenyl-isatogens ohne Licht erwähnen wir noch, dass es nach *M. Bakunin* und *T. Vitale*¹⁾ bei der Synthese der α -Phenyl-o-nitro-zimtsäure in kleinen Mengen als Nebenprodukt entsteht, was wir bestätigen können (vgl. den experimentellen Teil), ferner die Angaben von *Angeli* und *Angelico*²⁾, dass das Nitroso-oxy-phenyl-indol (C-Oxim des 2-Phenyl-isatogens, erhalten aus 1-Oxy-2-phenyl-indol und Amylnitrit) mit Chromtrioxyd in Essigsäure zu 2-Phenyl-isatogen oxydiert wird, eine Darstellung, die trotz offener Richtigkeit bisher von anderer Seite nicht wiederholt werden konnte³⁾.

Inzwischen hatten wir noch eine weitere Möglichkeit der Phenyl-isatogen-Synthese in Betracht gezogen, nämlich die Abspaltung von Wasser aus dem noch unbekanntem 2'-Nitro-desoxybenzoin oder o-Nitrophenyl-benzyl-keton (XVI). Diese Reaktion verdient in verschiedener Hinsicht Interesse, einmal wegen der Frage der Kondensierbarkeit von Nitrogruppen mit reaktionsfähigem Methylen, zweitens zur Prüfung der „Hydrat-Theorie“ bei der *von Baeyer*'schen Isatogen-Synthese mit konz. Schwefelsäure.



Wenn uns die Synthese dieses Ketons (XVI) auch noch nicht gelungen ist, wollen wir doch einige dahin zielende Versuche kurz mitteilen. Es ist klar, dass es keinesfalls durch Nitrierung von Desoxybenzoin entstehen kann, da die Nitrierung natürlich zuerst am Kern der Benzylgruppe und nicht der Benzoylgruppe angreift. Dabei entsteht⁴⁾ neben der 4-Nitroverbindung eine kleine Menge des für uns unbrauchbaren 2-Nitro-desoxybenzoin oder Phenyl-o-nitrobenzyl-ketons (XVII).

Wir haben o-Nitro-benzoylchlorid (XVIII) mit der Natriumverbindung des Cyan-phenyl-essigesters (XIX) kondensiert und den noch unbekanntem schön krystallisierten o-Nitrobenzoyl-cyan-phenyl-essig ester (XX) erhalten, der nach Verseifung und Decarboxylierung das gesuchte 2'-Nitro-desoxybenzoin (XVI) ergeben sollte. Nun ist bereits bekannt, dass tertiäre Acetonitrile schwer verseifbar sind⁵⁾. Hier führt die Behandlung mit Alkalien, wie bei einem β -Keton-säure-ester zu erwarten, zu einer „Säure-spaltung“ unter Rückbil-

¹⁾ Rend. Accad. Scienze fis. mat., Napoli [3a] **33**, 270 (1927); C. **1929**, I. 1455. *M. Bakunin* und *D. Peccerillo*, G. **65**, 1145 (1935); C. **1936**, II. 296.

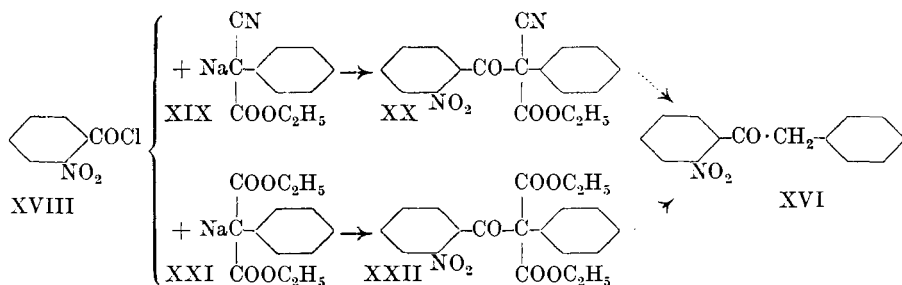
²⁾ Atti Accad. Lincei [5] **15**, II 761; C. **1907**, I. 732.

³⁾ *P. Pfeiffer*, A. **411**, 81 Fussnote (1916); *Bakunin* und *Vitale*, loc. cit., S. 4, 5.

⁴⁾ *Golubeff*, B. **11**, 1939 (1878); *Pictet*, B. **19**, 1064 (1886); *List*, B. **26**, 2452 (1893).

⁵⁾ Vgl. z. B. *H. Lund*, B. **69**, 1621 (1936).

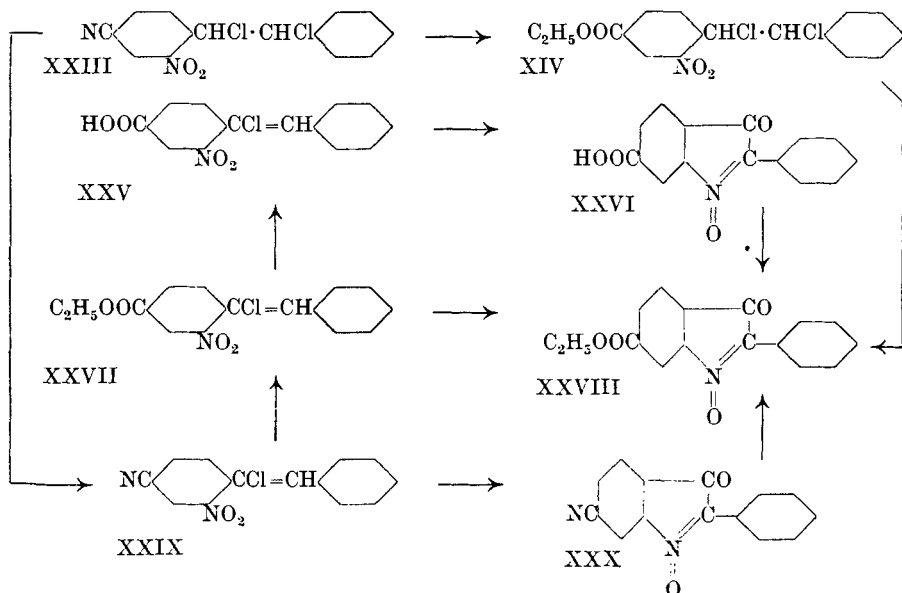
dung der Ausgangsmaterialien; aber auch mit den verschiedensten sauren Mitteln gelang die Verseifung nicht. In der Regel erfolgt langsam dieselbe Spaltung wie mit Alkalien; in andern Fällen trat keine Einwirkung ein.



In ähnlicher Weise haben wir aus *o*-Nitro-benzoylchlorid und Natrium-phenyl-malonester (XXI) den gut krystallisierten *o*-Nitro-benzoyl-phenyl-malonester (XXII) erhalten, doch trat auch hier anstatt der einfachen Verseifung eine anderweitige unerwünschte Spaltung ein. Wir haben zur Zeit andere Versuche im Gang, um das gesuchte Keton herzustellen.

Zur Darstellung des 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogens.

Die sämtlichen im untenstehenden Schema formulierten Darstellungen¹⁾ des 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogens (XXVIII) wurden auf ihre Eignung zu grösseren Ansätzen untersucht.



¹⁾ P. Pfeiffer, A. 411, 122 (1916).

Bei unseren Versuchen bewährte sich am besten der Weg XXIII → XXIX → XXVII → XXVIII, doch erwies sich die Überführung der Cyan- in die Carbäthoxygruppe (XXIX → XXVII) beim Arbeiten im Grossen als sehr zeitraubend. Die Umlagerung im Licht (XXVII → XXVIII) in Pyridinlösung wurde an der Sonne, an der Quecksilberlampe und an einer 300 Watt-Osramlampe ausgeführt. In diesem Fall zeigte sich die Schädlichkeit jeder Temperatursteigerung. Ein grosser Ansatz, der im heissen Sommer 1935 an der Sonne stand, war nach zwei Monaten verharzt. Andere Versuche im Sonnenlicht gaben 2 bis 4% Isatogen.

Wenn man von dem Gedanken ausgeht, dass diejenigen Lichtstrahlen wirksam sind, welche von der Substanz absorbiert werden, so müsste bei dem nahezu farblosen 2-Nitro-4-carbäthoxy- μ -chlorstilben (XXVII) vorwiegend das ultraviolette Licht wirksam sein. In der Tat gaben kleine Versuche in einem mit kaltem Wasser berieselten Quarz-Reagensglas in 1 mm Entfernung von der Quarzlampe schon nach dreistündiger Belichtung 20% Ausbeute. Trotzdem ist diese Methode für grössere Ansätze noch nicht recht brauchbar, da bei so geringer Entfernung nur zwei Gläser gleichzeitig belichtet werden können und die Apparatur einer gewissen Aufsicht bedarf.

Wir gingen daher zu einer gewöhnlichen 300 Watt-Osramlampe über, die neben grosser Lichtintensität im sichtbaren Bereich auch einen kleinen Teil des Ultraviolett ausstrahlt. Sie arbeitet billiger und ohne Aufsicht. In einer besonderen Anordnung mit Wasserkühlung (vgl. den experimentellen Teil) konnten grössere Ansätze bewältigt werden, die nach etwa 800 Stunden 60% Ausbeute an 2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen (XXVIII) ergaben. Damit ist diese Synthese wesentlich ergiebiger geworden.

Experimenteller Teil.

Stereoisomere Dichloride¹⁾ aus cis- und trans-o-Nitro-stilben.

Höher schmelzendes Dichlorid aus der cis-Form. 30 g cis-o-Nitro-stilben²⁾ werden in 75 cm³ Schwefelkohlenstoff grösstenteils gelöst und unter Eiskühlung 20—25 Minuten lang ein rascher Strom von trockenem Chlor eingeleitet, wobei unter Selbsterwärmung bis etwa 25° Lösung eintritt. Wenn die Temperatur wieder auf 0° gesunken ist, unterbricht man und dekantiert von den Dichloridkrystallen, welche auf Ton getrocknet werden (29 g). Die Schwefelkohlenstofflösung gibt beim Verdunsten noch 6 bis 7 g schmierige Krystalle, die durch Verreiben mit Methanol gereinigt werden. Gesamtausbeute 97% der Theorie.

¹⁾ Vgl. Pfeiffer, A. 411, 102 (1916).

²⁾ Helv. 20, 43 (1937).

Das Produkt ist fast reines „hoch schmelzendes“ Dichlorid und kann direkt verwendet werden. Sein Smp. 118—119° steigt beim Umkrystallisieren aus der zehnfachen Menge Methanol unter Zusatz von etwas Tierkohle auf 122°.

Nieder schmelzendes Dichlorid aus der trans-Form. Die Chlorierung des trans-o-Nitro-stilbens¹⁾ verläuft analog mit 91% Rohausbeute oder 81% Reinausbeute und gibt ausschliesslich die niederschmelzende Form des Dichlorids vom Smp. 77—79°. Die höher schmelzende Form haben wir aus reinem trans-o-Nitro-stilben nie erhalten. Unser Ergebnis weicht also etwas von demjenigen *P. Pfeiffer's*²⁾ ab, der beide Formen des Dichlorids nebeneinander feststellte. Vielleicht enthielten die damaligen Nitro-stilben-Präparate neben trans- ein wenig cis-Form.

o-Nitro-tolan (VIII).

o-Nitro-tolan wurde mit einigen Abänderungen nach *P. Pfeiffer*³⁾, und zwar aus einheitlichen o-Nitro-stilben-dichloriden dargestellt. Die bessere Ausbeute erhält man mit dem nieder schmelzenden Dichlorid (Smp. 77—79°).

10 g Dichlorid werden mit 60 cm³ Alkohol unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei sich ein Teil löst, während der andere Teil schmilzt. Dann tropft man im Laufe einer Stunde eine Lösung von 12 g Natriumhydroxyd in 80 cm³ Wasser und 80 cm³ Alkohol hinzu. Nach weiterem 1½-stündigem Kochen wird die Lösung in einen Liter kaltes Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 200 cm³ Äther ausgezogen. Das nach Waschen, Trocknen und Abdestillieren verbleibende Öl erstarrt beim Kühlen und Reiben und wird auf Ton gestrichen; Rohausbeute 74—90% d. Th. Durch Umkrystallisieren aus der dreifachen Menge siedenden Methanols erhält man gelbe Krystalle vom Smp. 49—51° (ganz rein bei 50—52°), die sich am Licht dunkler färben. Reinausbeute 63—73%.

Verwendet man das höher schmelzende Dichlorid (Smp. 122°), so verläuft der Versuch ähnlich, nur dass das Dichlorid bei der Reaktion nicht schmilzt und dass das rohe Nitro-tolan vor dem Umkrystallisieren mit 5 cm³ eiskaltem Methanol gewaschen werden muss. Ausbeute roh 58%, rein 36% der Theorie.

Darstellung des 2-Phenyl-isatogens (XV).

a) Darstellung aus o-Nitro-tolan und Nitrosobenzol. 4 g o-Nitro-tolan und 4 g Nitrosobenzol werden in 25 cm³ Chloroform kalt gelöst, filtriert und 19 Tage verschlossen im Dunkeln stehen gelassen. Dann lassen sich 0,9 g sehr grosse Krystalle von reinem Phenyl-isatogen direkt abfiltrieren. Aus dem Verdunstungsrückstand (4,5 g) werden durch Destillation mit Wasserdampf 1,1 g Nitrosobenzol krystallisiert zurückerhalten. Der Kolbenrückstand gab nach Trocknen auf Ton weitere 2,1 g Isatogen. Ausbeute roh 75%, nach Umkrystallisieren aus Methanol-Chloroform (5:1) ins-

¹⁾ Durch Umlagerung der cis-Form mit heissem Nitrobenzol und etwas Jod erhalten; vgl. *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* **20**, 44 (1937).

²⁾ *A.* **411**, 102 (1916). Dort wurde in siedendem Schwefelkohlenstoff chloriert, doch erhielten wir auch dann nur das nieder schmelzende Chlorid.

³⁾ *A.* **411**, 103 (1916).

gesamt 2,3 g oder 57% vom Smp. 186°. Identifizierung durch Mischprobe und Analyse.

$C_{14}H_9O_2N$ Ber. N 6,28 Gef. N 6,16%

Die angewandte Menge Nitrosobenzol beträgt etwa 2,2 Mol. Ein Versuch mit wenig, d. h. 0,2 Mol Nitrosobenzol gab in derselben Zeit 45%, ein Versuch mit viel, d. h. 4 Mol Nitrosobenzol 40% Reinausbeute.

b) Darstellung des 2-Phenyl-isatogens auf lichtchemischem Wege¹⁾.

1) Aus o-Nitro-stilben-dichlorid. Wir verwendeten für die Belichtungen ausschliesslich die höher schmelzende Form des Dichlorids (122°).

Sonnenlicht. Wir fanden, dass die Lichtreaktion gerade im vorliegenden Falle länger dauert als in andern Fällen, dafür aber geringere Verharzung ergibt. Monatelange Exposition bei diffusum Tageslicht im Freien wirkte wenig ein, eine 14-tägige Sonnenperiode ergab uns dann 22% Isatogen.

Quarz-Quecksilber-Tauchlampe²⁾. 64 g Dichlorid wurden in 230 cm³ kaltem Pyridin gelöst und in den ringförmigen Raum zwischen zwei ineinandergestellten Bechergläsern gefüllt³⁾. Im Innern des engeren Becherglases zirkulierte Kühlwasser, in das eine Quarz-Tauchlampe eingeführt war. Nach 176-stündiger Belichtung ergab eine verdunstete Probe neben Ausgangsmaterial etwa 5% Isatogen, das sich aber wegen der Ähnlichkeit seiner Löslichkeit mit der des Dichlorids nur schwer abtrennen lässt⁴⁾.

Horizontale Quarzlampe. 1,77 g Dichlorid in 5 cm³ Pyridin wurden im Quarzröhrchen unter Berieselung mit Wasser in 1 mm Entfernung von der Lampe 2 Stunden belichtet. Dieser Versuch ergab beim Verdunsten neben vorwiegend Ausgangsmaterial einige gut ausgebildete Isatogenkryställchen.

2) Aus o-Nitro-tolan. 5 g o-Nitro-tolan in 60 cm³ Pyridin gaben in 18 Tagen bei wechselndem Sonnenlicht keine nennenswerte Veränderung, an einer Osram-Glühbirne von 300 W unter Wasserkühlung nach 25 Tagen nur eine geringe orangefarbene Färbung. Die Aufarbeitung gab nur wenig Isatogen.

3) Vergleichende Belichtung von o-Nitro-stilben-dichlorid und o-Nitro-tolan.

Mit kaltgesättigten Lösungen. 0,5 g Nitro-tolan (schwerer löslich) bzw. 1,77 g Nitro-stilben-dichlorid (leichter löslich) in je 5 cm³ Pyridin wurden in 5 mm weiten Quarzröhrchen in 1 mm Entfernung von einer horizontalen Quecksilberlampe unter Berieselung mit Wasser 2¾ Stunden belichtet. Die Dichloridlösung hatte sich tief gefärbt und gab beim Verdunsten eine mit Isatogen durchsetzte Krystallmasse; die Tolanlösung war weit weniger gefärbt und gab verharztes Ausgangsmaterial zurück.

Mit 10-proz. Lösungen. Je 0,34 g beider Substanzen wurden in 3,4 cm³ Pyridin in der gleichen Weise 6½ Stunden belichtet.

¹⁾ Vgl. P. Pfeiffer, A. 411, 104 (1916).

²⁾ Dem Vorsteher der physikalisch-chemischen Anstalt, Herrn Prof. A. L. Bernoulli, danken wir bestens für die Überlassung der Quarzlampen.

³⁾ Zeichnungen und genaue Beschreibung finden sich in der Diss. E. Caspar, Basel 1938.

⁴⁾ Kleine Mengen Dichlorid lassen sich hingegen leicht durch Auskochen mit Methanol entfernen.

Beide gaben beim Verdunsten vorwiegend Ausgangsmaterial, daneben konnte nur bei der Dichlorid-Probe 20 mg Isatogen isoliert werden.

Mit äquimolekularen Lösungen. 0,005 Mol beider Substanzen (1,12 g Nitro-tolan, 1,48 g Nitro-stilben-dichlorid) wurden in je 12 cm³ Pyridin 31 Stunden in gleicher Weise belichtet. Aus dem Dichlorid entstanden schätzungsweise 40 % Isatogen, aus dem Tolan etwa 8 %.

Die Versuche zeigen übereinstimmend die grössere Reaktionsfähigkeit des Dichlorids.

c) 2-Phenyl-isatogen als Nebenprodukt bei der Darstellung von α -Phenyl-o-nitro-zimtsäure. Da die Angaben von *M. Bakunin*¹⁾ in einer weniger leicht zugänglichen Zeitschrift niedergelegt sind, beschreiben wir kurz unsere Erfahrungen.

In einem Literkolben werden 133 g bei 110—120° getrocknetes phenylessigsäures Natrium mit 500 g Essigsäure-anhydrid und 17 g entwässertem und gepulvertem Zinkchlorid gemischt und nach Zusatz von 125 g gepulvertem o-Nitro-benzaldehyd am Steigrohr in einem mit Thermoregulator versehenen Ölbad 36 bis 45 Stunden auf genau 79—81° (Ölbad-Temperatur) erwärmt. Dann giesst man in 4 L heisses Wasser, wobei das ausfallende rote Öl allmählich zu einem körnigen Kuchen erstarrt, der nach völligem Erkalten abgesaugt und mit viel kaltem Wasser gewaschen wird. Man löst in 2 L 10-proz. Soda-lösung, kocht auf und giesst durch ein Stofffilter, wobei ein dickes rotes Öl (siehe unten), zurückbleibt. Das Filtrat wird bei 40° mit 10-proz. Essigsäure angesäuert, wobei die α -Phenyl-o-nitro-zimtsäure in gelbbraunen Flocken ausfällt, die nach Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton bei 50° getrocknet werden; Ausbeute 190 g. Aus 600 cm³ siedendem Eisessig erhält man 170 g grosse gelbliche Krystalle, aus der Mutterlauge noch 10 g einer bräunlichen Krystallfraktion, total 80% d. Th., falls man von reinem Aldehyd ausging.

Das erwähnte rote Öl, nach Erkalten eine zähe Schmiere, ergab bei unseren Versuchen wechselnde Ausbeuten an Phenyl-isatogen (nach *Bakunin* und *Vitale* 4—5 % bezogen auf Nitro-benzaldehyd). Die aus einem Gesamtumsatz von 400 g Aldehyd erhaltene Schmiere wog ohne Trocknung 210 g und wurde in 240 cm³ heissem Essigester gelöst, filtriert und über Nacht stehen gelassen. Dabei fiel ein dunkelroter schmieriger Krystallbrei aus, der mit 80 cm³ Methanol angerieben und abgesaugt wurde. Die Krystalle (36 g) enthielten neben Phenyl-isatogen noch reichlich α -Phenyl-o-nitro-zimtsäure, die durch Schütteln mit 700 cm³ 10-proz. Soda-lösung gelöst wurde. Zur Lösung des Isatogens wurden 200 cm³ Äther und 100 cm³ Chloroform zugesetzt. Die gewaschene und getrocknete Äther-Chloroformlösung wurde auf dem Wasserbad auf 20 cm³ abdestilliert und verdunstet. Die Krystalle (8,2 g) ergaben

¹⁾ *M. Bakunin* und *T. Vitale*, Rend. Acad. Scienze fis. mat., Napoli [3a] **33**, 270 (1927); *C.* **1929**, I. 1455. *M. Bakunin* und *D. Peccerillo*, *G.* **65**, 1145 (1935); *C.* **1936**, II. 296. Letztere Autoren stellten fest, dass die Bildung des Phenyl-isatogens an die Gegenwart von Metallsalz-Katalysatoren gebunden ist und bei deren Ersatz durch Stickstoffbasen ausbleibt.

aus 700 cm³ Methanol-Chloroform (5:1) die prachtvollen roten Blättchen des Phenyl-isatogens in einer Ausbeute von 7,1 g.

Gelber 270°-Körper: Bei einer anderen (kleineren) Portion wurden aus dem Essigester 4,7 g eines hellroten Krystallgemisches erhalten, das keine Säure mehr enthält. Nach 20-maligem Auskochen des Phenyl-isatogens mit je 20 cm³ Methanol blieben leuchtend gelbe Krystalle zurück, aus Eisessig kleine Prismen vom Smp. 270°. Sie waren weder in Säure noch Alkali löslich und konnten wegen ihrer geringen Menge noch nicht aufgeklärt werden. Die aufgestellte Formel drückt nur das Ergebnis der Analyse aus.

C ₁₀ H ₂₃ O ₃ N ₂	Ber. C 82,00	H 4,80	N 4,80%
	Gef. „ 81,84	„ 4,86	„ 4,89%

o-Nitrobenzoyl-cyan-phenyl-essigsäure-äthylester (XX).

Zu einem Brei von Natrium-cyan-phenyl-essigester in etwa 150 cm³ Toluol, dargestellt aus 14,3 g Benzylcyanid, 18,6 g Kohlensäure-diäthylester und Natriumäthylat (aus 3 g Natrium) lässt man nach Kühlung auf 0° langsam (1 Tropfen in 2 Sek.) unter Rühren eine Lösung von 23 g reinem o-Nitrobenzoylchlorid, aus Säure und Thionylchlorid frisch dargestellt, in 45 cm³ Toluol zutropfen. Die Masse wird gelbbraun und gallertartig, trübt sich dann und ist nach drei Stunden mit weissen Krystallen durchsetzt.

Nach Stehen über Nacht wird mit 50 g fein zerstoßenem Eis verrührt, worauf man 100 cm³ 10-proz. Schwefelsäure zugibt. Es scheidet sich eine ölige, gelbe Schicht über einer milchig weissen Krystallemulsion ab. Nach Zusatz von 100 cm³ Wasser und 200 cm³ Äther schüttelt man im Scheidetrichter und beobachtet dabei die Bildung von drei Schichten: ein oben schwimmendes Öl (A), weisse, zusammengeballte Krystalle (B) und die klare, wässrige Säurelösung (C).

Die wässrige Säure (C) wird abgelassen; sie gibt beim Ausäthern nur wenig Schmiere. Die Krystalle (B) werden abgetrennt, mit 30 cm³ Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Äther gewaschen; man erhält 18 g schneeweisse Krystalle von o-Nitrobenzoyl-cyan-phenyl-essigester.

Die Äther-Toluol-Schicht (A) wurde nach Waschen mit Natriumcarbonatlösung und Wasser getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei ein bald krystallisierendes Öl hinterblieb. Die abgesaugten, mit wenig Äther gewaschenen Krystalle wogen 5,5 g und bestanden gleichfalls aus o-Nitrobenzoyl-cyan-phenyl-essigester. Das ölige Filtrat hinterliess nach Abdampfen des Waschäthers 10 g braunes, nach Benzylcyanid riechendes Öl, das nach dem Ergebnis der Vakuumdestillation vorwiegend aus Cyan-phenyl-essigester zu bestehen scheint.

Aus der Bicarbonatlösung wurden nach Ansäuern und Ausäthern 0,1 g o-Nitrobenzoesäure isoliert.

Der o-Nitrobenzoyl-cyan-phenyl-essigester (Rohausbeute 18 + 5,5 g) ist in Wasser, Säuren und Alkalien unlöslich, schwerlöslich in Äther oder kaltem Alkohol, wenig löslich in kaltem Toluol. Durch wieder-

holtes Umkrystallisieren aus heissem Alkohol (1 g : 10 cm³) wurde er in langen farblosen Nadeln vom Smp. 118^o erhalten.

4,612 mg Subst. gaben 10,825 mg CO₂ und 1,820 mg H₂O
 5,500 mg Subst. gaben 0,406 cm³ N₂ (19^o, 741 mm)
 2,938 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N₂ (25,5^o, 751 mm)
 C₁₈H₁₄O₃N₂ Ber. C 63,90 H 4,14 N 8,28%
 Gef. „ 64,01 „ 4,42 „ 8,41; 8,37%

Verseifungsversuche: Bei 15-stündigem Erwärmen mit der fünffachen Menge 50-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad am Rührwerk wurden die Krystalle schwarz und klebrig. Die Aufarbeitung ergab zur Hälfte unverändertes Ausgangsmaterial, zur Hälfte Schmiere, daneben wenig o-Nitro-benzoesäure.

Zehnständiges Kochen mit Alkohol unter Einleiten von Chlorwasserstoff ergab 66% Ausgangsmaterial zurück, daneben nach Fällen mit Wasser und Ansäthern 10% eines neuen, aus 50-proz. Alkohol umkrystallisierbaren Körpers vom Smp. 182^o, der 9,91% Stickstoff enthielt, also etwas mehr als das Ausgangsmaterial. Ein Versuch, durch längere Dauer der Reaktion (34 Std.) mehr von diesem Körper zu erhalten, führte nur zu einer nach Phenyllessigsäure riechenden Schmiere.

Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure (1 cm³: 3 cm³ auf 0,1 g Substanz) führte zur Selbsterwärmung und Lösung. Die Aufarbeitung mit Eiswasser ergab Ausgangsmaterial, durch rotes Harz verunreinigt.

Reine konz. Schwefelsäure ergab Selbsterwärmung und Lösung unter völliger Verharzung.

Dreistündiges Erhitzen mit Eisessig-Chlorwasserstoff ergab neben Ausgangsmaterial o-Nitro-benzoesäure.

o-Nitrobenzoyl-phenyl-malonsäure-diäthylester (XXII).

40 g Phenyl-malonester werden in 200 cm³ absolutem Benzol mit 4 g in Scheiben geschnittenem Natrium 8 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten werden geringe Natriumreste herausgefischt. In die entstandene Gallerte tropft man innert einer Stunde unter starkem Rühren eine Lösung von 26 g o-Nitrobenzoylchlorid in 60 cm³ absolutem Benzol hinzu, wobei gelinde Selbsterwärmung eintritt. Die anfangs trübe Masse, welche sich hierbei zu einer goldgelben Lösung geklärt hat, wird bei weiterem Rühren von neuem trüb und schleimig. Zweckmässig rührt man noch weitere zwei Stunden und lässt über Nacht stehen.

Dann säuert man mit 200 cm³ 10-proz. Schwefelsäure an, gibt 100 cm³ Äther hinzu und schüttelt. Die Äther-Benzol-Schicht enthält saure und neutrale Substanzen und wird daher zweimal mit je 100 cm³ gesättigter Sodalösung durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernt die Lösungsmittel durch Destillation, anfangs unter gewöhnlichem, hernach unter vermindertem Druck. Das verbleibende helle Öl erstarrt im Kältegemisch nach einiger Zeit, worauf man durch Anreiben mit 20 cm³ Methanol 23 g weisse Krystalle von o-Nitrobenzoyl-phenyl-malonester erhält, die nach mehrmaligem Umkrystalli-

sieren aus Alkohol-Wasser (3 : 1) scharf bei 104° schmelzen. Ausbeute 37% der Theorie.

4,925 mg Subst. gaben 11,360 mg CO₂ und 1,722 mg H₂O

3,058 mg Subst. gaben 0,100 cm³ N₂ (25°, 755 mm)

C₂₀H₁₄O₇N Ber. C 63,16 H 3,68 N 3,68%

Gef. „ 62,91 „ 3,92 „ 3,72%

Das Wasch-Methanol hinterliess 29 g eines nicht krystallisierenden Öls, aus dem durch Destillation im Vakuum 7 g unveränderter Phenyl-malonester zurückerhalten wurden; der Rest war zersetzt. — Die Sodalösung ergab nach Ansäuern und Ausäthern 3,5 g krystallisierte o-Nitro-benzoesäure zurück.

Verseifungsversuche. Konz. Schwefelsäure oder Eisessig-Schwefelsäure gaben in der beim vorigen Präparat beschriebenen Weise vorwiegend Zersetzungsprodukte, teilweise auch Ausgangsmaterial oder o-Nitro-benzoesäure zurück. Weiter wurden noch versucht: 10-stündiges Kochen mit Butylalkohol-Chlorwasserstoff sowie Kochen mit Bariumhydroxydlösung. Letztere ergab eine „Säurespaltung“, d. h. Zerfall zu o-Nitro-benzoesäure und Phenyl-essigsäure, die durch Spaltung von Phenyl-malonsäure entstanden ist.

Keine Einwirkung gab Erhitzen mit Phosphorpentachlorid in kochendem Xylol oder im Rohr (3 Stunden auf 135°). Auch fünfstündiges Erhitzen mit Phenol auf 190⁰¹) oder 10-stündiges Erwärmen mit 90-proz. Ameisensäure auf 100⁰²) waren völlig wirkungslos.

2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen³) (XXVIII).

2-Nitro-4-cyan- μ -chlor-stilben (XXIX) wurde aus dem Dichlorid des 2-Nitro-4-cyan-stilbens (XXIII) erhalten a) durch fünfstündiges Erhitzen mit der 8fachen Pyridinmenge im Rohr auf 150—170°; Reinausbeute 58% d. Th., für grössere Ansätze nicht empfehlenswert, b) zweckmässiger durch Kochen mit alkoholisch-wässriger Sodalösung; Ausbeute 75%. 430 g Dichlorid wurden im 5 L-Kolben mit 2,5 L Alkohol aufgeschlämmt, mit einem Brei von 400 g wasserfreier Soda in 800 cm³ Wasser versetzt und unter Rückfluss und starkem mechanischem Rühren 23 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Man versetzt mit dem dreifachen Volum Wasser, saugt ab, wäscht mit warmem Wasser und krystallisiert nach Trocknen auf Ton aus 1,5 L Eisessig um; Ausbeute 285 g.

2-Nitro-4-carbäthoxy- μ -chlor-stilben (XXVII). Diese Veresterung⁴) verlief bei unseren Versuchen sehr langsam. 200 g der Cyanverbindung wurden in 8 L Alkohol suspendiert und nach Sättigung mit Chlorwasserstoff gekocht. Nach 8 Tagen ununterbrochenen Siedens, wobei täglich zweimal 2 Stunden Chlorwasserstoff eingeleitet wurde, liess man erkalten und dekantierte vom ungelösten Ausgangsmaterial, das nur wenig Ester enthielt. Aus der Lösung krystallisierten nach Abdestillieren auf ein Drittel die seidenglänzenden weingelben grossen Blättchen des Esters. Nachdem die Operation mit dem verbliebenen Ausgangsmaterial 6 bis 7 Wochen lang (unter zeitweiser Aufarbeitung) bis zur völligen Lösung fortgesetzt war, wurde die letzte Krystallisation mit heissem Alkohol von etwas schwerlöslichem Ausgangsmaterial abgetrennt. Rohausbeute 170 g Ester, der zur völligen Reinigung mehrmals aus der fünffachen Menge Alkohol umkrystallisiert wurde.

2-Phenyl-6-carbäthoxy-isatogen (XXVIII). Die Belichtungen erfolgten in der 4—5fachen Menge Pyridin. Im folgenden soll nur die beste Methode mit Hilfe der 300 Watt-Osramlampe beschrieben werden.

¹) Diels und Alder, A. 505, 140 (1933).

²) Diels und Alder, A. 498, 35 (1932).

³) P. Pfeiffer, A. 411, 122 ff. (1916).

⁴) P. Pfeiffer, B. 45, 1826 (1912).

Die Apparatur¹⁾ besteht aus zwei grossen, ineinander gestellten Bechergläsern, von denen das äussere etwas niedriger ist als das innere. In das innere wird die Osramlampe eingesenkt; sie soll die Wände fast berühren. Der Zwischenraum zwischen den Bechergläsern wird mittels eines bis auf den Boden reichenden Glasrohrs fortlaufend mit Wasser gefüllt, dessen Überschuss langsam über den Rand in einen grossen Trichter überläuft, in dem das äussere Becherglas mit einigen Gummistückchen befestigt ist. Die zu belichtenden Reagenzgläser stehen im Kranz um das äussere Becherglas; sie werden oben durch einen Draht ring gehalten und stützen sich unten auf den Trichterrand.

Auf diese Weise sind die Reagenzgläser nur etwa 2 cm von der Lampe entfernt und erhalten fast die volle Lichtintensität, während sie durch die Wasserschicht vor Erwärmung geschützt sind. 41 g 2-Nitro-4-carbäthoxy- μ -chlor-stilben wurden in 175 cm³ Pyridin gelöst und in 7 Reagenzgläsern²⁾ 800 Stunden belichtet. Es schieden sich lange verfilzte Isatogen-Nadeln neben Pyridin-chlorhydrat ab. Nach Verdunsten bis zur Brei-Konsistenz wurde abgesaugt, gewaschen und auf Ton getrocknet; 22 g oder 60% der Theorie Rohausbeute. Nach Umkrystallisieren aus der 70-fachen Menge Alkohol-Pyridin (10:1) erhielt man 18 g reines 2-Phenyl-6-carbäthoxyisatogen in orangeroten Nadeln.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

34. Über Ester der Follikelhormon-Reihe

von K. Miescher und C. Scholz.

(13. II. 37.)

Die systematische Durchprüfung einer grösseren Zahl von Estern des Testosterons sowie auch anderer Verbindungen der männlichen Sexualhormon-Reihe im Tierversuch unter neuartigen Gesichtspunkten führte zu dem interessanten Ergebnis, dass durch passende Wahl der Säurekomponenten die Wirkung insbesondere des Testosterons in ungeahntem Masse erhöht und verlängert werden kann³⁾. Unter Berücksichtigung der Befunde bei verschiedenen Tiertesten zeigte das Testosteron-propionat optimale Eigenschaften.

Dieses Ergebnis veranlasste uns, auch Ester der Follikelhormon-Reihe nach ähnlichen Grundsätzen in systematischer Weise einer biologischen Prüfung zu unterziehen. Es erforderte die Herstellung einer grösseren Anzahl neuer Ester dieser Reihe, wovon ein Teil nachstehend beschrieben werden soll.

¹⁾ Figur in der handschriftlichen Dissertation *E. Caspar*, Basel 1938.

²⁾ Man kann gleichzeitig etwa 15 Reagenzgläser belichten.

³⁾ *K. Miescher, A. Wettstein* und *E. Tschopp*, Schweiz. Med. Wochenschr. **66**, 763 (1936); *Biochem. J.* **30**, 1977 (1936); *A. S. Parkes*, *Lancet*, **1936**, II, 674; *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **19**, 1141 (1936).