

Nous remercions (G.G. et M.P.) l'Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (IRSIA) pour son appui moral et financier.

Les calculs relatifs à la méthode des moindres carrés ont été effectués par les soins du Laboratoire de Calcul Numérique de l'Université Libre de Bruxelles, à qui nous exprimons notre reconnaissance.

SUMMARY

ARRHENIUS parameters have been determined for the solvolysis of a series of acid chlorides of polycyclic aromatic hydrocarbons in methanol-acetone (1:1) (Table II). The fact that the solvolyses were carried out at an average temperature (275° K) situated above the isokinetic temperature (estimated to be 220° K) explains why the sequence observed is the reverse of the one obtained in the case of the alkaline hydrolysis of the corresponding esters.

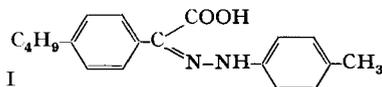
Université Libre de Bruxelles, Faculté des Sciences,
Service de Chimie Organique

59. *syn-anti*-Isomerie bei Arylhydrazonen von Arylgyoxylsäuren

von Ch. Vogel und M. Matter

(24. I. 59)

Im Zusammenhang mit heilmittelchemischen Untersuchungen synthetisierten wir eine Anzahl von Arylhydrazonen von Arylgyoxylsäuren und fanden, dass geeignet substituierte Vertreter dieser Stoffklasse interessante pharmakologische Eigenschaften haben¹⁾. Als besonders aktiv und wenig giftig erwies sich das *p*-Tolylhydrazon der (*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure (I).



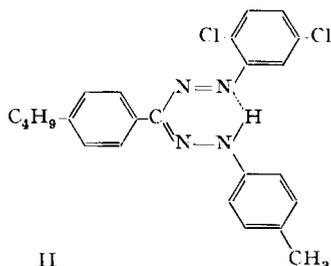
Diese Verbindung zeigte auch in analysenreiner Form einen Doppel-Smp. Da Hydrazone zu geometrischer Isomerie befähigt sind, lag die Vermutung nahe, dass in der Verbindung I ein Gemisch der *syn-anti*-isomeren Formen vorlag. Wir überprüften daher das Hydrazon I im Papierchromatogramm auf seine Einheitlichkeit und fanden unsere Vermutung bestätigt, indem Verbindung I zwei Flecken von ungefähr gleich grosser Farbintensität auf dem Papier hervorrief.

Mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazonen von α -Ketocarbonsäuren sind papierchromatographische Trennungen schon von anderen Autoren durchgeführt worden²⁾. Im Gegensatz zu diesen 2,4-Dinitrophenylhydrazonen besitzt das Hydrazon I keine genügend intensive Eigenfarbe, um seinen Standort auf dem Papier ohne Hilfsmittel erkennen zu lassen. Zur Sichtbarmachung der Flecken wurde daher der rote Farbstoff benutzt, der bei der Kupplung von 2,5-Dichlorphenyldiazoniumchlorid mit I entsteht. Wie die Synthese im präparativen Maßstab ergab, besitzt der Farbstoff

¹⁾ HACO AG., Schweiz. Patentgesuch Nr. 51 129 vom 1. Oktober 1957.

²⁾ Literaturübersicht in E. LEDERER & M. LEDERER, Chromatography, 2nd Ed., Elsevier 1957, S. 194.

die Konstitution des 1-(2',5'-Dichlorphenyl)-3-(p-(n)-butylphenyl)-5-p-tolyl-formazans (II). Mit Hilfe dieser Farbreaktion konnte das Hydrazone I noch in Mengen von $< 1\%$ auf dem Papier sichtbar gemacht werden.



Die Zuordnung der beiden Flecken der *syn*- bzw. der *anti*-Form wurde erleichtert, da es gelang, das Hydrazone I präparativ durch fraktionierte Kristallisation und Isomerisierung in zwei Isomere mit einheitlichem Smp. zu trennen. Aus Äther-Benzin liess sich unter bestimmten Bedingungen (vgl. Experimenteller Teil) das Isomere A vom Smp. 135–137° als erste Kristallfraktion gewinnen. Das gleiche Isomere A erhielt man aus einer wässrig-äthanolischen Lösung des Natriumsalzes vom Isomerengemisch I durch Fällung mit verd. Salzsäure in der Kälte; einstündiges Kochen der Natriumsalz-Lösung vor der Fällung lieferte dagegen das zweite Isomere B, das bei 118–120° schmilzt³⁾.

Im Papierchromatogramm der beiden reinen isomeren Verbindungen A und B zeigte unter Verwendung von Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid als stationäre und Benzol-Triäthylamin (9:1) als mobile Phase das Isomere B den höheren Rf-Wert (siehe Tab.). Die Chromatogramme beider Isomeren wiesen aber neben dem Hauptfleck noch schwache Flecken in der Höhe ihres isomeren Partners auf, ein Verhalten, das auf die Tendenz zur gegenseitigen Umwandlung im gewählten Lösungsmittelsystem zurückzuführen ist.

Physikalische Daten der isomeren p-Tolylhydrazone der (p-(n)-Butylphenyl)-glyoxylsäure

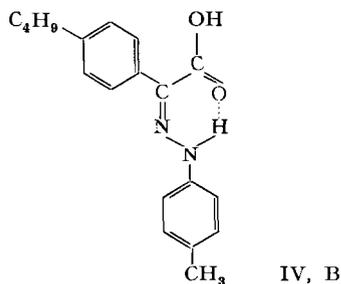
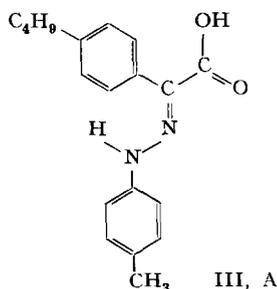
| Isomeres | Smp. °C | Löslichkeit bei 20° (g in 100 g Lösungsmittel) in | | λ_{\max} in m μ (ϵ) | Rf ^{a)} | pK' ^{b)} |
|-------------------|---------|--|---------|--|------------------|-------------------|
| | | Benzol | Äthanol | | | |
| A (<i>anti</i>) | 135–137 | 2,2 | 3,5 | 338 (1,77 · 10 ⁴) | 0,16 | 6,6 |
| B (<i>syn</i>) | 118–120 | 11 | 36 | 358 (1,94 · 10 ⁴) | 0,37 | 5,1 |

a) Stat. Phase: Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid; mob. Phase: Benzol-Triäthylamin (9:1); Laufzeit: 2 Std. bei 22°.
b) Mikrotitration in Methylcellosolve-Wasser (8:1).

Die physikalischen Daten: Smp., relative Löslichkeiten in polaren und unpolaren Lösungsmitteln, UV.- und IR.-Absorptionsspektren und relative pK-Werte, die zu

³⁾ Unter ähnlichen Bedingungen erhielten H. C. FEHRLIN (Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, 1574 (1890)) und A. KRAUSE (*ibid.* **23**, 3617 (1890)) aus dem Phenylhydrazone der (o-Nitrophenyl)-glyoxylsäure eine höher schmelzende isomere Verbindung, ohne sich aber über die Natur der Isomerie genau Rechenschaft geben zu können.

der Strukturbestimmung der beiden Isomeren A und B herangezogen wurden (siehe Tab.), erlaubten, die *anti*-Form III der Verbindung A und die *syn*-Form IV der Verbindung B zuzuordnen.



Der tiefere Smp. und die bessere Löslichkeit des Isomeren B deuten auf das Vorhandensein von intramolekularen Wasserstoffbrücken und geringeren intermolekularen Kräften und somit auf die *syn*-Form IV hin, deren Struktur die Bildung eines sechsgliedrigen Chelatringes ermöglicht⁴⁾. Im Einklang damit weist B im UV.-Spektrum (Fig. 1) gegenüber A ein längerwelliges Absorptionsmaximum auf, da solche Strukturen wie V mit einer stabilisierenden Wasserstoffbrücke einen grösseren Beitrag zum angeregten Zustand leisten können⁵⁾.

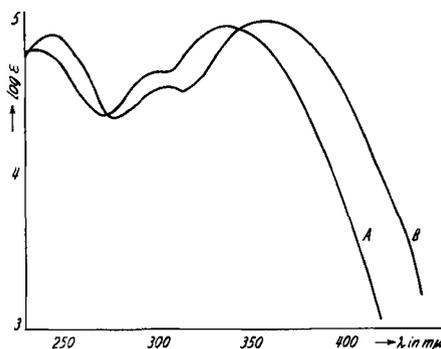
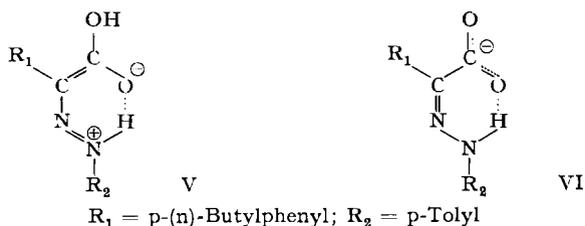


Fig. 1. UV.-Spektren der isomeren (*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure-*p*-tolylhydrazone
Kurve A: *anti*-Form Kurve B: *syn*-Form

⁴⁾ L. HUNTER, Annual Reports **43**, 144 (1946); vgl. auch C. A. GROB, Helv. **33**, 1787 (1950); H. P. SCHAD, *ibid.* **38**, 1117 (1955).

⁵⁾ F. A. ISHERWOOD & R. L. JONES, Nature **175**, 419 (1955).

Im IR.-Absorptionsspektrum der *syn*-Verbindung IV (Fig. 2b) treten neben schwachen Banden bei $2,85 \mu$ (ν_{NH}) und $5,75 \mu$ (ν_{CO}), eine breite und starke Chelat-NH-Bande bei $3,25 \mu$ und eine ebenfalls stark ausgebildete Bande bei $6,05 \mu$ auf, die für eine assoziierte Säurecarbonyl-Gruppe charakteristisch ist⁵⁾. Die entsprechenden Banden des *anti*-Isomeren III (Fig. 2a) liegen bei $2,90 \mu$ (ν_{NH}) und $3,00 \mu$ (ν_{NH} assoziiert) sowie $5,70 \mu$ ($\nu_{\text{Säure-CO}}$, stark) und $6,00 \mu$ ($\nu_{\text{Säure-CO}}$ assoziiert, schwach). Die beiden auf Assoziation hinweisenden Banden in der *anti*-Form III bei $3,00 \mu$ und $6,00 \mu$ sind auf zwischenmolekulare Wasserstoffbrücken zurückzuführen, da ihre Absorption beim Verdünnen etwas abnimmt. Die entsprechenden Banden der *syn*-Verbindung IV zeigen diesen Verdünnungseffekt nicht und werden somit von intramolekularer Assoziation hervorgerufen⁶⁾.

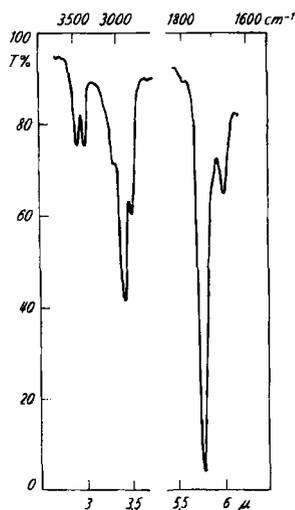
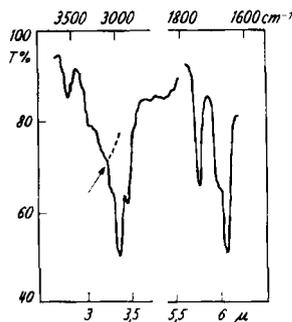
Fig. 2a: *anti*-FormFig. 2b: *syn*-Form

Fig. 2. IR.-Absorptionsspektren der isomeren (*p*-(*n*-Butylphenyl)-glyoxylsäuren-*p*-tolylhydrazone in Methylenchlorid

Es ist bekannt, dass intramolekulare Wasserstoffbrücken die Stärke einer Säure beeinflussen. Eine Chelatstruktur, wie sie die *syn*-Form IV darstellt, sollte das Anion VI stabilisieren und die Ionisation begünstigen⁷⁾. Die elektrometrische Mikrotitration⁸⁾ (Fig. 3) der beiden isomeren Säuren III und IV zeigte dann auch das erwartete Bild (siehe Tab.), indem die *syn*-Verbindung IV einen um 1,5 Einheiten tieferen pK' -Wert als die *anti*-Form III aufweist.

Der höhere R_f -Wert des Isomeren B zeigt, dass bei dessen Triäthylammoniumsalz der Verteilungskoeffizient im Vergleich zum Isomeren A zugunsten der hydrophoben, nicht polaren, mobilen Phase (Benzol) verschoben ist. Auch dies spricht

⁶⁾ R. C. GORE & E. S. WAIGHT in: Determination of Organic Structures by Physical Methods, herausgegeben von E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, Academic Press Inc., Publishers, New York 1955, S. 215.

⁷⁾ H. C. BROWN, D. H. McDANIEL & O. HÄFLIGER, *loc. cit.*⁸⁾, S. 628.

⁸⁾ Bei der Titration gelangte an Stelle einer Bürette ein Mikrodosimeter der Firma Dr. W. INGOLD, Pflugstrasse 6, Zürich, zur Anwendung.

dafür, dass dem Isomeren B die *syn*-Struktur IV zukommt, weil hier die Tendenz zur Wasserstoffbrückenbildung mit dem Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid wegen des Chelatings geringer als bei der *anti*-Struktur III sein muss.

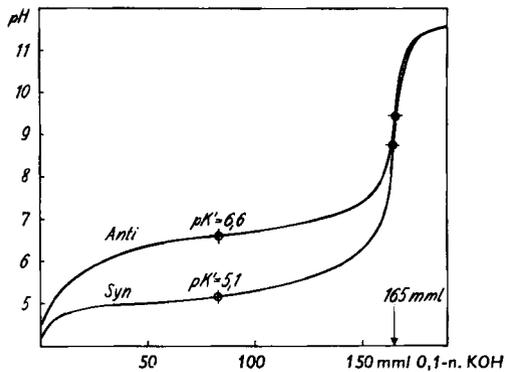


Fig. 3. 5,170 mg III bzw. IV in 0,5 ml Methylcellulose-Wasser 8:1

Wir danken Herrn Prof. Dr. C. A. GROB, Basel, für die Aufnahme und die Interpretation der UV.- und IR.-Spektren.

Experimenteller Teil⁹⁾

A. Synthetische Arbeiten. – (*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure-methylester. 150 g (1,12 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid wurden unter Rühren, Kühlen mit Eis und Ausschluss von Feuchtigkeit allmählich in 370 ml Nitrobenzol eingetragen. Nachdem sich fast alles gelöst hatte, wurden 137 g (1,12 Mol) Methoxalylchlorid¹⁰⁾ zugefügt und darauf unter weiterem Rühren und Kühlen innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. 150 g (1,12 Mol) *n*-Butylbenzol zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch dunkelrotbraun färbte. Anschliessend wurde 5 Std. bei Raumtemperatur weiter gerührt, mit 750 ml Äther verdünnt und unter heftigem Umschütteln auf fein zerstoßenes Eis gegossen. Die nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalz-Lösung gewaschene Ätherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, zuletzt im Vakuum. Die Hochvakuumdestillation des Rückstandes lieferte 135,6 g (55%) Ester als gelbes Öl, Sdp. 127–132°/0,1 Torr, $n_D^{20} = 1,5245$.

(*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure. 328 g (1,5 Mol) (*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure-methylester wurden in 2500 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 550 ml Wasser und 340 ml 10-n. Natronlauge versetzt und 2 Std. rückfliessend gekocht. Die Reaktionslösung wurde nun weitgehend eingeeengt, zuletzt im Vakuum, der Rückstand mit viel Wasser verdünnt und zur Entfernung nicht verseiften Esters mit Äther geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde mit konz. Salzsäure-Wasser (1:1) angesäuert, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft: 243 g (79%) gelbes Öl. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

(*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure-*p*-tolylhydrazon (I). Die Lösung von 243 g (1,18 Mol) roher (*p*-(*n*)-Butylphenyl)-glyoxylsäure in 480 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 144 g (1,18 Mol) *p*-Tolylhydrazin in 960 ml Methanol und 15 ml Eisessig versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf dem Dampfbad auf $\frac{1}{3}$ eingeeengt, mit soviel Wasser versetzt, dass in der Wärme eben noch alles gelöst blieb, und erkalten gelassen. Nach längerem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit wenig 80-proz. Methanol gewaschen. Aus der Mutterlauge liess sich durch Einengen, Verdünnen mit Wasser, Ausäthern und Kristallisation aus Äther-Benzin eine weitere Menge kristalliner Substanz gewinnen. Man erhielt auf diese Weise 260 g (71%) Gemisch der *syn-anti*-isome-

⁹⁾ Die synthetischen Arbeiten wurden von H. BAUMANN, die papierchromatographischen Untersuchungen und Mikrotitrationen von R. GLATTHARD ausgeführt. – Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

¹⁰⁾ Hergestellt nach P. L. SOUTHWICK & I. L. SEIVARD, J. Amer. chem. Soc. 71, 2535 (1949).

ren Hydrazone vom Doppel-Smp. 116–118°/131–135°¹¹⁾. Zur Analyse wurde einmal aus Äther-Benzin umkristallisiert, Smp. 118–120° und 135–137°, und 15 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$ (310,38) Ber. C 73,55 H 7,10 N 9,03% Gef. C 73,60 H 7,21 N 9,03%

Zur Abtrennung des *anti*-Isomeren aus dem Isomeren-Gemisch wurden 260 g des Rohproduktes in 3500 ml Äther gelöst und die Lösung filtriert. Während man nun ca. 2500 ml Äther auf dem Dampfbad abdestillierte, liess man 2000 ml Benzin, Sdp. 80–95°, hinzutropfen. Schon in der Wärme begannen hellgelbe Nadeln auszukristallisieren, die nach dem Erkalten abgenutscht und mit Benzin gewaschen wurden. Man erhielt so 43 g der reinen *anti*-Form III des Hydrazons vom Smp. 135–137°. Das Einengen der Mutterlauge lieferte 170 g gelbe, verfilzte Nadeln, die den Doppel-Smp. des Isomeren-Gemisches von 118–120°/135–137° zeigten.

1-(2',5'-Dichlorphenyl)-3-(p-(n)-butylphenyl)-5-p-tolylformazan (II). Die heisse Lösung von 1,62 g (0,01 Mol) 2,5-Dichloranilin in 20 ml Wasser und 5 ml konz. Salzsäure wurde unter heftigem Schütteln rasch abgekühlt und die so erhaltene Suspension des Hydrochlorids nach Zusatz von 10 g fein zerstoßnem Eis mit 10 ml 1-n. Natriumnitritlösung tropfweise versetzt. Zu der Diazoniumchloridlösung fügte man 5 g wasserfreies Natriumacetat und hierauf langsam unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 3,10 g (0,01 Mol) (p-(n)-Butylphenyl)-glyoxyssäure-p-tolylhydrazon (I) in 10 ml Wasser, 3 ml Methanol und 10 ml 1-n. Natronlauge hinzu. Ausäthern und Abdampfen des Lösungsmittels nach dem Trocknen über Natriumsulfat ergab 2,5 g (57%) Rohprodukt, das aus Äther-Methanol in dunkel-rotviolett Nadeln, Smp. 160–162°, kristallisierte. Das Analysenpräparat wurde 15 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{24}H_{24}Cl_2N_4$ (439,38) Ber. C 65,60 H 5,47 N 12,76% Gef. C 65,58 H 5,63 N 12,74%

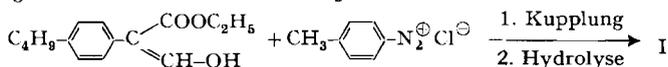
B. Isomerisierungsversuche. – Der Lösung von 3,1 g (0,01 Mol) rohem (p-(n)-Butylphenyl)-glyoxyssäure-p-tolylhydrazon (I) in 10 ml Äthanol fügte man bei Raumtemperatur 2 ml 10-n. Natronlauge und sofort anschliessend unter Kühlung 20 ml 2-n. Salzsäure hinzu. Die ausgefallene Substanz wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid im Vakuum aus Äther-Benzin umkristallisiert. Man erhielt auf diese Weise das *anti*-Isomere III vom Smp. 135–137° in hellgelben Nadeln.

Ein gleicher Ansatz, bei dem vor der Zugabe der Salzsäure die Lösung des Natriumsalzes 1 Std. unter Rückfluss gekocht wurde, lieferte die *syn*-Verbindung IV, die aus Äther-Benzin in gelben Nadeln, Smp. 116–118°, kristallisierte. Der Smp. stieg nach einer weiteren Umkristallisation aus Methanol-Wasser auf 118–120°.

C. Papierchromatographie. – Papier: WHATMAN Nr. 1. Stationäre Phase: Di-(β-hydroxyäthyl)-sulfid; mobile Phase: Benzol-Triäthylamin (9:1); absteigende Entwicklung bei 22°. Das Papier wurde mit einer Mischung von Di-(β-hydroxyäthyl)-sulfid-Aceton (1:4) imprägniert und 1/4 Std. an der Luft getrocknet. Die Substanz wurde in 1-proz. frisch zubereiteter benzolischer Lösung aufgetragen (50 γ Substanz). Der Glastrog wurde vor dem Chromatographieren 15 Std. mit der mobilen Phase klimatisiert. Laufgeschwindigkeit der mobilen Phase: 38 cm in 2 Std. Die Papierstreifen wurden nach dem Chromatographieren im Trockenschrank bei 150° getrocknet und anschliessend durch eine 1-proz., mit Natriumacetat gepufferte wässrige Lösung von 2,5-Dichlorphenyldiazoniumchlorid¹²⁾ gezogen, wobei augenblicklich tiefrote Flecken auf dem Papier erschienen. Überschüssige Diazolösung wurde nun durch sorgfältiges Auswaschen mit Wasser entfernt, dann wurden die Papierstreifen zunächst zwischen zwei Filterbogen und schliesslich an der Luft getrocknet. Die Erfassungsgrenze lag bei 0,5 γ Substanz.

Die Analysen wurden von Dr. K. EDER, Laboratoire microanalytique, Ecole de Chimie, Genf, ausgeführt.

¹¹⁾ Verbindung I liess sich auch mit Hilfe der JAPP-KLINGEMANN-Reaktion durch Kupplung



von p-Tolyldiazoniumchlorid mit α-Formyl- bzw. Hydroxymethylen-(p-(n)-butylphenyl)-essigsäure-äthylester und anschliessende Hydrolyse in guter Ausbeute herstellen.

¹²⁾ Ausser der von uns hergestellten Diazoniumverbindung wurde auch stabilisiertes 2,5-Dichlorphenyldiazoniumsalz verwendet, das bei der Firma ROHNER AG., Pratteln, unter dem Namen «Diazoachtscharlach GG» käuflich ist.

Zusammenfassung

Das p-Tolylhydrazon der (p-(n)-Butylphenyl)-glyoxylsäure (I) wurde durch Verteilungschromatographie auf Papier, sowie präparativ durch fraktionierte Kristallisation und Isomerisierung in die beiden *syn-anti*-isomeren Formen III (*anti*) und IV (*syn*) getrennt. Diese Konfigurationen wurden den beiden Isomeren auf Grund von Smp., Löslichkeit, UV.- und IR.-Spektren und pK'-Werten zugeordnet.

Wissenschaftliche Abteilung der HACO AG., Gümligen

60. Neue basisch substituierte Hydrazin-Derivate

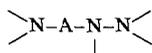
von A. Ebnöther, E. Jucker, A. Lindenmann, E. Rissi, R. Steiner,
R. Süess und A. Vogel

(24. I. 59)

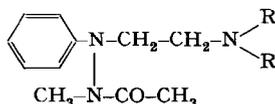
Einleitung

1913 schrieb H. WIELAND im Vorwort zu seiner Monographie «Die Hydrazine»¹⁾: «Dagegen kam es mir nicht undankbar vor, in der vorliegenden Sonderdarstellung zu zeigen, wie ein seit vier Jahrzehnten unablässig bearbeitetes rein organisches Gebiet jetzt als Ganzes aussieht, wie fast alle Möglichkeiten, an dem reaktionsfähigen Gerüst des gepaarten Hydrazinstickstoffs Umsetzungen vor sich gehen zu lassen, mit viel Experimentierkunst und Scharfsinn erschöpft sind.» Seither sind 45 Jahre vergangen, und die Chemie des Hydrazins ist noch weiter ausgebaut worden, was sich eindrücklich in der Monographie von CLARK «Hydrazine»²⁾ und in der fast unübersehbaren Zahl von wissenschaftlichen Publikationen und Patentschriften manifestiert.

Die Durchsicht der Hydrazin-Literatur zeigt indessen, dass eine spezielle Gruppe von Hydrazin-Derivaten nur sehr wenig bearbeitet wurde, nämlich diejenige der basisch substituierten Hydrazine der folgenden allgemeinen Formel:



A bedeutet entweder eine aliphatische Kette oder bildet zusammen mit >N- ein nichtaromatisches heterocyclisches System. Solche Hydrazine sind deshalb interessant, weil sie ausser der Hydrazin-Gruppe selbst noch eine weitere basische Gruppe enthalten, die auch nach Umsetzungen an der Hydrazin-Gruppierung als solche in der Molekel verbleibt. Schon länger bekannt ist einzig β -Amino-äthylhydrazin³⁾. Erst kürzlich beschrieben nun BÜCHI & PERAZZI⁴⁾ die Synthese einiger basisch substituiertes Phenylhydrazine folgender Konstitution:



¹⁾ H. WIELAND, Die Hydrazine, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1913.

²⁾ CH. C. CLARK, Hydrazine, Mathieson Chemical Corp., Baltimore, Maryland, 1953.

³⁾ F. SOMMER, A. F. SCHULTZ & M. NASSAU, Z. anorg. allg. Chem. **147**, 142 (1925); A. GEVER & K. HAYES, J. org. Chemistry **14**, 813 (1949).

⁴⁾ J. BÜCHI & G. PERAZZI, Helv. **41**, 39 (1958).