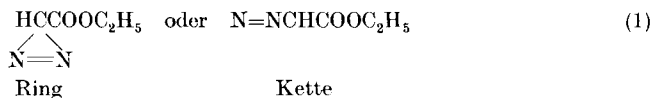


54. Reaktionen mit  $^{15}\text{N}$ .XXIV. Zur Bildungsweise und Struktur des Diazoessigesters<sup>1)2)</sup>

von Klaus Clusius und Ursula Lüthi.

(25. I. 57.)

1. Die Frage, ob im Diazoessigester ein Ring auftritt, wie sein Entdecker *Curtius*<sup>3)</sup> vermutete, oder eine Kette, wie *Angeli*<sup>4)</sup> und *Thiele*<sup>5)</sup> behauptet haben, ist lange erörtert worden:



*Boersch* fand schon vor 20 Jahren für den Grundkörper, das Diazomethan, durch Elektronenbeugung eine gestreckte Konstitution<sup>6)</sup>, und heute hat sich wohl allgemein diese Kettenformel durchgesetzt. Allerdings gibt eine physikalische Methode nur Auskunft über den statischen Zustand der Molekel. Ihr kinetisches Verhalten bei der Entstehung und beim Zerfall wird nicht erfasst. Ferner kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass ein Gleichgewicht zwischen Ring und Kette vorliegt, das weit zugunsten der letzteren verschoben ist, so dass vom Vorhandensein des Ringes nichts bemerkt wird.

Mit klassisch-chemischen Methoden ist dieses Problem freilich auch nicht zu lösen. Alle dahingehenden „Beweise“ beruhen auf Trugschlüssen, weil die Beschaffenheit von Reaktionsprodukten keinen eindeutigen Anhalt für die Konstitution der Diazoparaffine liefert. Läge etwa ein Ringsystem vor, so würden manche Reaktionen durch seine Öffnung eingeleitet werden, womit die Kette als Zwischenkörper auftritt usw., usw.

Anders steht es, wenn man Glykokollester mit markiertem Nitrit,  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ , diazotiert und den gebildeten Diazoessigester wieder reduktiv in Glykokoll und Ammoniak spaltet. Besitzt der Diazokörper wirklich eine Ringstruktur mit zwei funktionell gleichwertigen N-Atomen, so muss der schwere Stickstoff auf die Reduktionsprodukte statistisch verteilt werden. Bei der Kette sind dagegen die beiden N-Atome funktionell verschieden. Das Ammoniak muss dann den

<sup>1)</sup> XXIII. Helv. **39**, 1469 (1956).

<sup>2)</sup> Vorläufige Mitteilung *K. Clusius & U. Lüthi*, *Chimia* **8**, 96 (1954); *K. Clusius*, *Angew. Chem.* **66**, 502 (1954).

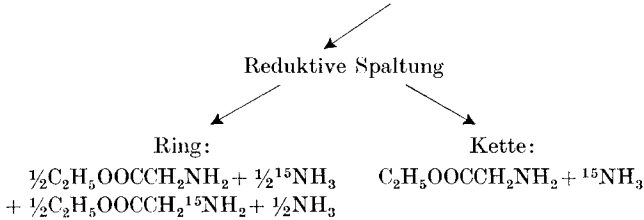
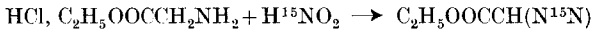
<sup>3)</sup> *Th. Curtius*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **16**, 2230 (1883).

<sup>4)</sup> *A. Angeli*, *Atti R. Acad. naz. Lincei. Rend.* **16**, 790 (1907).

<sup>5)</sup> *J. Thiele*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **44**, 2522 (1911).

<sup>6)</sup> *H. Boersch*, *Mh. Chem.* **65**, 311 (1935).

$^{15}\text{N}$ -Gehalt des Nitrits aufweisen, das Glykokoll aber nur gewöhnlichen Stickstoff enthalten:



Dieses einfache Untersuchungsprogramm liess sich im wesentlichen einhalten, doch musste es um verschiedene Varianten bereichert werden. Die Reduktion wurde nach klassischem Vorbild in ätherischer Eisessiglösung mit Zinkstaub vorgenommen<sup>7)</sup>. Nach dem Fällen mit Schwefelwasserstoff enthielt das Filtrat neben Ammoniak und Glykokoll noch eine reduzierende Substanz, Hydraziessigsäure, die beim Eindampfen in Gegenwart von Salzsäure Hydrazin abspaltete. Dieses wurde ausser beim ersten Versuch als Benzalazin abgetrennt und gesondert verarbeitet, während die Aminosäure nach erneuter Veresterung vom Ammoniumchlorid durch Kristallisation getrennt wurde.

2. Die Ergebnisse von sechs Versuchen, die unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt wurden, sind in Tab. 1 und Fig. 1 zusammengestellt. In letzterer ist der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt längs einer Geraden aufgetragen. Das eingeführte Glykokoll hat immer den normalen  $^{15}\text{N}$ -Gehalt von 0,37%, während das zum Diazotieren verwendete Natriumnitrit 2,57%  $^{15}\text{N}$  aufweist. Die Zusammensetzung der Ausgangs-Verbindungen liegt daher in Fig. 1 bei jedem Versuch an derselben Stelle.

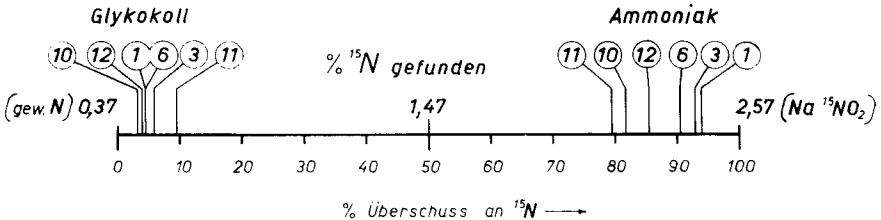


Fig. 1.

Graphische Darstellung der  $^{15}\text{N}$ -Analysen der Reduktionsprodukte von markiertem Diazoessigester (Glykokoll und Ammoniak) der Versuche 1, 3, 6, 10, 11, 12. Zur Markierung wurde gewöhnliches Glykokoll (0,37%  $^{15}\text{N}$ ) mit schwerem Natriumnitrit (2,57%  $^{15}\text{N}$ ) diazotiert. Der obere Teil veranschaulicht die unmittelbar gefundenen  $^{15}\text{N}$ -Werte, der untere den prozentualen Überschuss an schwerem Stickstoff über den Normalwert. Falls der Diazoessigester Ringstruktur hätte, müssten die Analysen für Glykokoll und Ammoniak übereinstimmend 1,47%  $^{15}\text{N}$  liefern.

<sup>7)</sup> Th. Curtius, J. pr. Chem. **38**, 396 (1888); A. Darapsky & M. Prabhakar, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 2617 (1912).

Tabelle 1.

$^{15}\text{N}$ -Analysen der Reduktionsprodukte von markiertem Diazoessigester.  
 $^{15}\text{N}$ -Diazoessigester gebildet aus normalem Glykokoll (0,37%  $^{15}\text{N}$ )  
 und Nitrit mit 2,57%  $^{15}\text{N}$ .

Ver- such	% $^{15}\text{N}$ gefunden			Summe von Spalte a) + b)	Bemerkungen
	a) im Glykokoll	b) im Ammon.	c) im Benzalaz.		
1	0,47	2,44	--	2,91	Diazotieren von salzs. Glykokoll- ester bei $-12^\circ$ bis $-2^\circ$ , Waschen mit 5-proz. NaOH, Destillation im Vakuum.
3	0,50	2,42	1,44	2,92	wie 1; Fälln des Hydrazins als Benzalazin.
6	0,47	2,36	1,37	2,83	wie 1; jedoch Waschen mit Wasser, Fälln von Benzalazin und zwei- malige Vakuumdestillation.
10	0,44	2,17	1,30	2,61	wie 1; jedoch Diazotierung bei $30^\circ$ , Fälln von Benzalazin, zweimalige Destillation im Vakuum.
11	0,58	2,12	1,44	2,70	wie 10; Analyse der beim Diazotie- ren entweichenden gasförmigen Nebenprodukte: $\text{N}_2$ : 1,45% $^{15}\text{N}$ $\text{NO}$ : 2,59% $^{15}\text{N}$ $\text{N}_2\text{O}_3$ : 2,68% $^{15}\text{N}$
12	0,46	2,25	–	2,71	Diazotierung von freiem Glyko- koll-ester unter Vermeidung von $\text{Cl}^-$ -Ionen; zweimalige Destillation im Vakuum.
	0,37	2,57	} 1,47	2,94	Erwartete Werte für die Kette den Ring
	1,47	1,47		2,94	

Damit sollte auch der durchschnittliche  $^{15}\text{N}$ -Wert von  $(2,57 + 0,37)/2 = 1,47\%$  für den entstandenen Diazoessigester festgelegt sein. Die für die Reduktionsprodukte unter verschiedenen Bedingungen gefundenen Ergebnisse sind eingezeichnet. Sie liegen sämtlich nahe bei den von der Kette geforderten Werten. Sieht man von der offensichtlich vorhandenen Diskrepanz zunächst einmal ab, so gelangt man zu folgenden beiden Aussagen:

1. Die Annahme einer Ringstruktur ist für den Diazoessigester unmöglich, da sich dann sowohl für Glykokoll wie für Ammoniak ein Gehalt von  $1,47\%$   $^{15}\text{N}$  ergeben müsste, was nicht zutrifft.

2. Ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Ring und Kette, das gelegentlich diskutiert wurde, liegt ebenfalls nicht vor. Sonst würde sich über die Ringstruktur die statistische Verteilung der beiden

N-Atome herstellen, worauf das analytische Ergebnis das gleiche wie beim alleinigen Auftreten der Ringstruktur wäre.

Die Tatsache, dass die Analysendaten zwar nahe, aber eben doch nicht genau auf die Kette stimmen, lässt sich freilich nicht übersehen. Die an sich denkbare Deutung, dass beide Strukturen als Isomere nebeneinander vorkommen, ist aus energetischen Gründen höchst unwahrscheinlich. Dann bleiben nur zwei Möglichkeiten übrig:

a) Der bei der Synthese gebildete Diazoessigester besteht ausschliesslich aus dem Isomeren  $C_2H_5OOCCH=N=^{15}N$ . Beim reduktiven Abbau findet jedoch ein partieller Austausch der beiden Stickstoffatome statt, der die beobachtete Diskrepanz verursacht. Sämtliche Bemühungen, eine solche Austauschreaktion ausfindig zu machen, fielen negativ aus, wie im folgenden dargelegt ist.

b) Die andere Möglichkeit läuft darauf hinaus, dass die Synthese selbst keinen eindeutig markierten Diazoessigester liefert. Man muss vielmehr annehmen, dass in gegabelter Reaktion<sup>8)</sup> ein Gemisch zweier Isotopisomeren entsteht, zur Hauptsache  $C_2H_5OOCCH=^{15}N=N$  und daneben noch  $C_2H_5OOCCH=^{15}N=N$ . Diese Annahme ist nicht ohne weiteres zu prüfen, doch steht sie mit keinem unserer Versuche und keiner sonst bekannten Tatsache in Widerspruch. Sie hat gegenwärtig die grösste Wahrscheinlichkeit für sich.

3. Zunächst wurde kontrolliert, ob der durchschnittliche  $^{15}N$ -Gehalt im Diazoessigester wirklich den erwarteten Wert  $(2,57 + 0,73)/2 = 1,47\%$   $^{15}N$  besitzt. Wir haben dafür verschiedene Belege; teils in der Zusammensetzung des durch Säurekatalyse entwickelten Stickstoffs, teils in dem  $^{15}N$ -Gehalt des aus dem Diazoessigester durch Reduktion mit Eisen(II)hydroxyd gewinnbaren Hydrazins, teils im  $^{15}N$ -Gehalt des Benzalazins, das bei der Reduktion des Diazoessigesters mit Zink-Eisessig durch Zusatz von Benzaldehyd als Nebenprodukt abfällt. Die Werte sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Durchschnittlicher  $^{15}N$ -Gehalt des markierten Diazoessigesters.

$$C_2H_5-OOCCH_2NH_2 + H^{15}NO_2 \quad ; \quad \text{ber.} \quad \frac{2,57 + 0,37}{2} = 1,47\% \text{ } ^{15}N$$

0,37%                      2,57%

1. Stickstoff durch Säurekatalyse entwickelt	2. Stickstoff im Hydrazinsulfat, erhalten aus obigem Ester	3. Stickstoff aus Benzalazin, erhalten bei den Reduktionen	Diazo-Stickstoff im Mittel
Versuch 11: 1,49% $^{15}N$ Versuch 12: 1,47% $^{15}N$	1,45% $^{15}N$	Versuch 3: 1,44% $^{15}N$ Versuch 4: 1,48% $^{15}N$ Versuch 5: 1,42% $^{15}N$ Versuch 11: 1,44% $^{15}N$	gef. 1,46% $^{15}N$

<sup>8)</sup> „Gegabelte Reaktionen“ s. K. Clusius, Z. Elektrochem. **58**, 586 (1954).

Das gefundene Mittel zeigt mit 1,46%  $^{15}\text{N}$  praktisch den erwarteten Durchschnitt. Demnach wird der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt im Diazoessigester bei der Synthese nicht durch Isotopieeffekte verfälscht. Wegen der Verwendung von Schwefelsäure bei der Nitrosierung hätte nach anderen Erfahrungen eine solche Wirkung vielleicht eintreten können<sup>9)</sup>. Es ist also wichtig, dass der richtige Durchschnittswert auch in den Reduktionsprodukten, wie im Benzalazin erreicht wird.

4. Um so mehr fällt auf, dass sich die Abweichungen beim Glykokoll und Ammoniak nicht gegenseitig kompensieren. Man sieht unmittelbar auf Fig. 1, dass die Ammoniakwerte mehr streuen und stärker herabgesetzt werden, als die Glykokollwerte gehoben sind. Quantitativ kommt diese Tatsache in Tab. 1 in der Spalte für die „Summe von Spalte a) + b)“ zum Ausdruck, die stets hinter der aus dem Ausgangsmaterial berechneten zurückbleibt. Im Mittel ist der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des Glykokolls um 5,5% zu hoch, für den Ammoniak um 12,7% zu niedrig, so dass für letzteren noch zumindest eine Erklärung für die Verdünnung mit gewöhnlichem Stickstoff um den Betrag von  $12,7 - 5,5 = 7,2\%$  gesucht werden muss.

Man findet die fragliche Erklärung in folgender überraschenden Tatsache: Diazoessigester liefert bei der Reduktion ein Verhältnis

$$\frac{N_{\text{Ammoniak}} + N_{\text{Glykokoll}}}{N_{\text{Ammoniak}}} < 2,$$

während sich bei glatter Spaltung der N-N-Bindung genau das Verhältnis 2 ergeben müsste. Auch eine teilweise Reduktion zu Hydrazinderivaten und eine gewisse parallel laufende Zersetzung des Esters durch H<sup>+</sup>-Katalyse kann an dieser Erwartung nichts ändern. Da die einzig vorhandene Stickstoffquelle für überschüssig entstandenen Ammoniak Glykokoll-Stickstoff ist, wird offenbar ein Teil dieses am Kohlenstoff gebundenen Stickstoffs bis zum Ammoniak abgebaut. Zur Entscheidung dieser Frage wurde gewöhnlicher Diazoessigester in Versuch 8 wie üblich reduziert und nach Beseitigung von Hydrazinspuren der Ammoniak und Gesamt-N in aliquoten Lösungsmengen bestimmt.

Man fand für Ammoniak allein: 11,95; 11,95 milli-Mol N.

für Ammoniak + Glykokoll: 22,55; 22,60 milli-Mol N,

also

$$\frac{N_{\text{Gesamt}}}{N_{\text{Ammoniak}}} = \frac{22,58}{11,95} = 1,89 < 2.$$

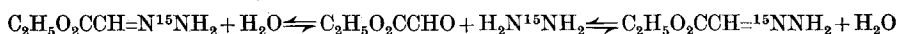
Es entstehen danach rund 6% des Ammoniaks aus kohlenstoffgebundenem Stickstoff. Da dieser bei allen Markierungsversuchen leicht ist, wird es klar, warum die  $^{15}\text{N}$ -Werte des Ammoniaks im Durchschnitt um rund 7% stärker unter- als die des Glykokolls überschritten werden.

<sup>9)</sup> K. Clusius & M. Vecchi, Helv. **39**, 1469 (1956).

Es berührt merkwürdig, dass die zusätzliche reduktive Ammoniakbildung nur aus dem Diazoessigester selbst erfolgt, nicht aber aus Glykokoll und auch nicht aus Hydrazin, wie Blindversuche zeigten. Ferner haben wir die Literaturangabe geprüft und bestätigen können, dass Glykokoll gegen alkalische Hydrolyse beim Kochen äusserst stabil ist und keine merklichen Ammoniakmengen abspaltet. Selbstverständlich waren alle Chemikalien so weit stickstofffrei, dass sie als Quelle des überschüssigen Ammoniaks nicht in Frage kamen.

5. Unter diesen Umständen ist es zweckmässig, sich zur Beurteilung etwaiger Austauscheffekte auf die  $^{15}\text{N}$ -Analysen des Glykokolls und nicht auf die  $^{15}\text{N}$ -Werte für Ammoniak zu stützen.

Da bei der Reduktion Hydrazin entsteht, konnte ein Austausch über ein Hydrazongleichgewicht mit Glyoxylsäureester



vorliegen. Bei fortschreitender Reduktion wird dann markiertes Glykokoll  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{CCH}_2^{15}\text{NH}_2$  und gewöhnliches  $\text{NH}_3$  gebildet. Wie jedoch aus Versuch 4) und 5), Tab. 3 hervorgeht, hatten Zusätze von markiertem Hydrazinacetat zu unmarkiertem Diazoessigester nach oder

**Tabelle 3.**

$^{15}\text{N}$ -Analyse der Reduktionsprodukte von gewöhnlichem Diazoessigester bei Zugabe markierter  $^{15}\text{N}$ -Verbindungen.

Ver- such	% $^{15}\text{N}$ gefunden			Zusatz auf 1 Mol Diazoessigester
	im Glykokoll	im Ammoniak	im Benzalazin	
4	0,37	0,37	1. Fällung: 1,48 2. Fällung: 1,07	~ 0,5 Mole $^{15}\text{N}_2\text{H}_4$ , $\text{HOOCCH}_3$ mit 1,45% $^{15}\text{N}$ nach der Reduktion, vor der Fällung des Zinks
5	0,37	0,37	1. Fällung: 1,42 2. Fällung: 1,32	~ 0,5 Mole $^{15}\text{N}_2\text{H}_4$ , $\text{HOOCCH}_3$ mit 1,45% $^{15}\text{N}$ zum Eisessig vor der Reduktion
7	0,37	1,11 (ber.: 1,12) siehe Text	0,37	0,74 Mole $^{15}\text{NH}_4\text{OOCCH}_3$ mit 2,20% $^{15}\text{N}$ zum Eisessig vor der Reduktion

vor der Reduktion nicht den mindesten Einfluss auf den  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des reduktiv erhaltenen Glykokolls und Ammoniaks; für beide wurde der Normalwert von 0,37%  $^{15}\text{N}$  gefunden. Die Versuche beweisen ausser der Einflusslosigkeit des Hydrazins noch die scharfe, quantitative Trennung des Glykokolls und Ammoniaks vom Hydrazin. Der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des gefällten Benzalazins kommt unmittelbar nach der Beseitigung des Zinks (1. Fällung) dem  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des zugesetzten Hydrazins (1,45%) sehr nahe (1,48% und 1,42%), während eine 2. Fällung nach dem sauren Eindampfen erheblich kleinere Werte (1,07%

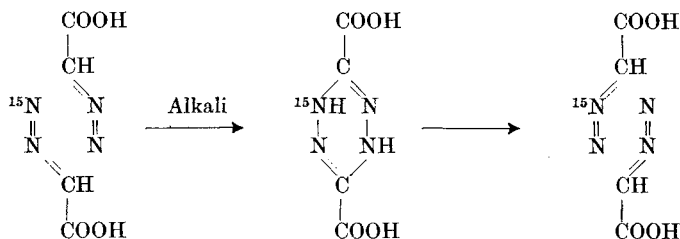
und 1,32%) liefert. Dies rührt daher, dass aus intermediär gebildeter Hydraziessigsäure allmählich noch gewöhnliches Hydrazin mit 0,37%  $^{15}\text{N}$  abgespalten wird, wodurch der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des später erhaltenen Benzalazins niedriger ausfällt.

6. Ein Zusatz von markiertem Ammoniumacetat  $^{15}\text{NH}_4\text{OOCCH}_3$  bewirkt ebenfalls keine Änderung des normalen  $^{15}\text{N}$ -Gehalts des Glykokolls (Versuch 7, Tab. 3). In diesem Falle enthält auch das Benzalazin nur 0,37%  $^{15}\text{N}$ , wie zu erwarten war. Der für den Ammoniak gefundene  $^{15}\text{N}$ -Gehalt entspricht mit 1,11%  $^{15}\text{N}$  sehr genau dem berechneten, wenn man berücksichtigt, dass die Ammoniakmenge nach den oben erwähnten Erfahrungen das 1,06-fache des eingesetzten Diazoesters beträgt:

$$\frac{1,06 \cdot 1,00 \cdot 0,37 + 0,74 \cdot 2,20}{1,06 + 0,74} = 1,12\% \text{ } ^{15}\text{N} \text{ ber. (1,11\% gef.)}$$

Ein Austausch von Ammoniumionen, der an sich freilich recht unwahrscheinlich war, findet also ebenfalls nicht statt. Der Versuch beweist noch die scharfe Trennung des Glykokolls vom Ammoniak.

7. Ferner musste ein Austausch über dimeren Diazoessigester, der sich beim Waschen des Rohproduktes mit Natronlauge bilden konnte, ins Auge gefasst werden:



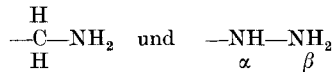
Deshalb wurde bei Versuch 6 (Tab. 1) der Diazoessigester nur mit Wasser und nicht mit Natronlauge gewaschen. An den Ergebnissen änderte sich jedoch nichts Wesentliches gegenüber den Versuchen 1 und 3. Es ist danach wenig wahrscheinlich, dass ein Platzwechsel der N-Atome auf dem Umweg über symmetrische dimere Diazoessigester stattfindet. Ausserdem wäre es dann schwer verständlich, warum der Austausch immer bei etwa derselben  $^{15}\text{N}$ -Konzentration stehen bleibt und nicht mehr oder weniger vollständig abläuft.

8. Der Einfluss einer Verunreinigung des Diazoessigesters durch irgendwelche stickstoffhaltige Nebenprodukte wurde gleichfalls erwogen. Wir haben ihn durch sorgfältige Destillation im Hochvakuum (Versuche 10, 11, 12) auszuschalten gesucht, wobei das Material nur überdunstete. Diese Massnahmen haben jedoch die  $^{15}\text{N}$ -Bilanz nicht nennenswert geändert, so dass die Anwesenheit folgender Verbindungen für die beobachtete Diskrepanz nicht verantwortlich zu machen ist: Pyrazolintricarbonsäure-(3,4,5)-äthylester; Azimethylen-dicarbonester,

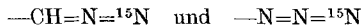
Nitromethan, Nitriloxyd. Die Vermeidung von Chlorionen im Versuch 12 schloss die Bildung von Chlor-oximino-essigsäure-äthylester sicher aus — auch dabei erhielt man im wesentlichen die gleichen Resultate.

Die höhere Arbeitstemperatur in Vers. 10 u. 11 wurde absichtlich eingehalten. Sie wirkt sich vielleicht im Sinne einer noch stärkeren Isomerisation aus, doch ist der Effekt nicht sehr deutlich.

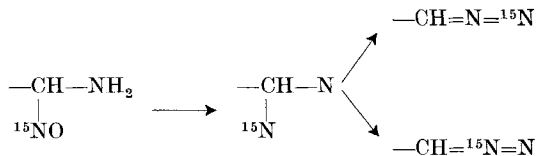
9. Unter diesen Umständen nehmen wir zur Erklärung der merkwürdigen Verteilung des  $^{15}\text{N}$  in den Reduktionsprodukten an, dass zwar die Kettenformel richtig ist, dass aber teilweise bei der Nitrosierung des Glykokolls und der gleichzeitig verlaufenden Wasserabspaltung des Zwischenkörpers eine eigentümliche Isomerisation erfolgt. Es drängt sich hier eine Analogie im reaktionskinetischen Verhalten des Glykokollesters mit dem des Phenylhydrazins bei der Einwirkung der salpetrigen Säure auf. Die entscheidenden Strukturen



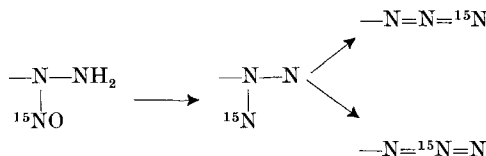
sind isoelektronisch aufgebaut. In beiden Fällen hängen an diesen Strukturen Reste „acidifizierenden“ Charakters. In beiden Fällen greift die salpetrige Säure überwiegend an der endständigen Aminogruppe an, wobei mit  $\text{HO}^{15}\text{NO}$  die Derivate



entstehen. Ausserdem erfolgt aber zu einem Bruchteil die Nitrosierung am Nachbaratom der Aminogruppe, so dass intermediär C-Nitrosoderivate auftreten. Diese lassen unter Wasseraustritt ein in bezug auf Stickstoff symmetrisches Molekelskelett zurück, das sich in zwei Richtungen umlagert und dabei das isotopisomere Gemisch liefert<sup>10)</sup>:



und

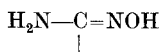


Die Annahme eines kurzlebigen  $\alpha$ -Nitroso-aminosäureesters als Zwischenkörper ist wohl nicht ganz abwegig, weil  $\alpha$ -Nitrosofettsäure-

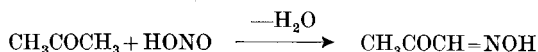
<sup>10)</sup> K. Clusius & H. R. Weisser, Helv. 35, 1548 (1952).



ester durchaus bekannt sind. Möglicherweise ist das Zwischenprodukt auch ein Isonitrosoderivat:

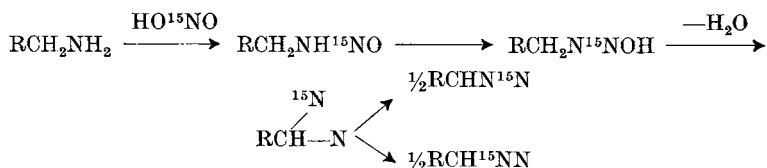


entstehen doch in dem formal ähnlich gelagerten Falle der Ketone in analoger Reaktion die Isonitrosoketone:



Eine etwaige Beweglichkeit des Methylenwasserstoffs im Glykoll ester, die schon von anderer Seite vermutet wurde<sup>11)</sup>, sollte sich durch Austauschversuche mit Deuterium feststellen lassen. Die salpetrige Säure richtet ihre Einwirkung mit Vorliebe auf derartige H-Atome, sei es als Kation  $\text{NO}_2^+$  oder Anion  $\text{NO}^-$ .

Sollte der Gedanke einer Nitrosierung der Methylengruppe allzu revolutionär erscheinen, so bleibt der Ausweg, als Zwischenkörper ein Nitrosamin bzw. Oxim anzunehmen. Dieses müsste eine Umlagerung – etwa zugleich mit der Wasserabspaltung – erleiden, wodurch die isotope Isomerisation eintritt:



Wie die Erklärung auch im einzelnen ausfallen mag, die grösste Wahrscheinlichkeit hat das Auftreten eines in bezug auf den Stickstoff symmetrischen Zwischenkörpers für sich. In gewissem Sinne lebt damit die *Curtius'sche* Vorstellung vom Ringe in einer vergänglichen Modifikation wieder auf.

**10.** Das hier behandelte Problem glaubten wir anfänglich durch einen einzigen Versuch, ein wahres *experimentum crucis*, entscheiden zu können. Die Ausführung lehrte rasch, dass die Frage viel hintergründiger ist, als man zunächst annahm. Dies ist für den mit Isotopen arbeitenden Chemiker keine besondere Überraschung. Er ist es nachgerade gewöhnt, dass viele Reaktionen anders verlaufen, als die klassischen Vorstellungen erwarten lassen. Unsere Kenntnisse werden dadurch in Gebieten erweitert, die man für abgeschlossen hält, die aber tatsächlich ungenügend bearbeitet sind.

Es ist wünschenswert, bei den Diazoparaffinen weitere  $^{15}\text{N}$ -Synthesen mit nachfolgendem Abbau durchzuführen. Geeignete Reaktionen, bei denen die beiden N-Atome des Diazostickstoffs analytisch scharf erfassbar sein müssen, sind eben nicht häufig. Eine Möglichkeit

<sup>11)</sup> *Gattermann-Wieland*, Die Praxis des organischen Chemikers, 34. Auflage, Berlin 1952, S. 233.

bietet die Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Diazoessigester, wobei neben Ammoniak das Hydrazid der Azidoessigsäure entsteht. Eine andere ist die Diazotierung  $\alpha$ -akylsubstituierter Glykokolle. Noch grössere Hoffnung setzen wir auf die Veresterung der Stickstoffwasserstoffsäure mit Diazomethan, die letzten Endes zu Methylazid und Stickstoff führt<sup>12)</sup>. Doch tritt möglicherweise hier wie in der aromatischen Reihe ein Pentazolderivat als Zwischenprodukt auf<sup>9) 13)</sup>. Solche Versuche haben wir jetzt aufgenommen.

### Experimenteller Anhang.

Alle <sup>15</sup>N-Analysen wurden mit der bandenspektroskopischen Mikromethode ausgeführt. Herrn Dr. P. Baertschi von der Physikalisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel danken wir vielmals für verschiedene massenspektrometrische Kontrollanalysen.

1. Markierter Diazoessigester. 5,1 g Glykokollesterhydrochlorid und 3 g Natriumnitrit (2,57% <sup>15</sup>N) in 18 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst wurden mit 22 cm<sup>3</sup> Methylchlorid überschichtet und bei -12° unter Durchleiten von Stickstoff mit 3,4 g 5-proz. Schwefelsäure tropfenweise versetzt<sup>14)</sup>. Das Methylchlorid enthielt sofort die Hauptmenge des Diazoessigesters. Es wurde abgetrennt und die wässrige Lösung noch mehrmals mit Methylchlorid ausgezogen. Die Extrakte wurden zweimal mit 5-proz. Natronlauge, bei Vers. 6 nur mit Wasser gewaschen und anschliessend über 0,6 g geschmolzenem Calciumchlorid getrocknet. Nach Beseitigung des Lösungsmittels durch Abpumpen destillierte der Diazoessigester bei 48° über; Ausbeute 2,4 g (58%). — Bei Vers. 11 wurde die Anwesenheit von Chlorionen bei der Darstellung vermieden. Dazu versetzte man bei -15° eine Lösung von 1,36 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,12 g Natriumacetat und 5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O allmählich mit 5,08 g reinem Glykokollester, gab noch 4 g Eis und eine Lösung von 3,4 g Na <sup>15</sup>NO<sub>2</sub> (2,57% <sup>15</sup>N) in 5,6 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O hinzu und setzte die Reaktion in der neutralen Lösung durch einen Tropfen verdünnte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Gang<sup>15)</sup>. Der Diazoessigester wurde von der wässrigen Phase getrennt und dreimal mit gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen. Nach zweimaliger Destillation am Hochvakuum erhielt man 1,75 g sehr reinen Diazoessigester.

2. Reduktion von Diazoessigester<sup>7)</sup>. 2,4 g markierter Diazoessigester wurden in 18 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und bei dessen Siedetemperatur im Dreihalskolben mit Rückflusskühler unter magnetischer Rührung abwechselnd mit abs. Eisessig und Zinkstaub versetzt. Innerhalb 1 Std. wurden 9 cm<sup>3</sup> Eisessig und 8 g Zn zugegeben. Die grünlich fluoreszierende Lösung war nach 2 Std. fast vollständig entfärbt. Sie wurde mit heissem Wasser versetzt, wobei der Äther verdampfte, vom ungelösten Zink abfiltriert und auf 300 cm<sup>3</sup> verdünnt. Aus der auf 70° gehaltenen Lösung fiel das Zink durch 2stündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff vollständig aus. Nach dem Abzentrifugieren des Zinksulfids wurde die Lösung unter Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure auf dem Wasserbad möglichst weit eingedampft und der Rückstand mehrere Std. im Hochvakuum getrocknet. Darauf wurde er mit abs. Alkohol und Chlorwasserstoffgas in der Siedehitze neu verestert. Das Glykokollesterhydrochlorid ging dabei in Lösung, während Ammoniumchlorid zurückblieb. Das durch Abdampfen des Alkohols gewonnene Glykokollesterhydrochlorid wurde zur weiteren Reinigung viermal aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert (Smp. 144—145°; Lit.: 144°), gelegentlich auch im Hochvakuum sublimiert (Smp. 145°) und in Diketopiperazin umgesetzt. Diese Operationen übten keinen merklichen Einfluss auf den Wert der <sup>15</sup>N-Analysen aus. Zuletzt wurden die Produkte zur Analyse stets kjeldahlisiert und in Ammoniumchlorid verwandelt. Das in der alkoholischen Lösung des Glykokollesterhydrochlorids ungelöst

<sup>12)</sup> E. Oliveri-Mandala, Gazz. chim. ital. **62**, 716 (1932).

<sup>13)</sup> J. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius & M. Vecchi, Angew. Chem., **68**, 753 (1956).

<sup>14)</sup> Norman & Searle, USA-Patent 2,490,714 (6. 12. 49).

<sup>15)</sup> Th. Curtius, Ber. deutsch chem. Ges. **17**, 957 (1884); G. S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. **46**, 736 (1923).

gebliebene Ammoniumchlorid wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert und zur vollständigen Trennung von allen Hydrazinverbindungen durch „kalte Destillation“ aus öligem Natronlauge in reines Ammoniak verwandelt, das wieder in Salzsäure aufgenommen wurde. Sowohl das Glykokollester-hydrochlorid wie das Ammoniumchlorid wurden stets mit ammoniakalisch-alkalischer Silberlösung auf die Abwesenheit reduzierender Verunreinigungen geprüft, bevor sie der Isotopenanalyse zugeführt wurden, ersteres auch noch auf Freiheit von Ammoniumionen. Bei den Vers. 3, 6, 10, 11 und 12 wurde der auf dem Wasserbad erhaltene Rückstand mit Wasser aufgenommen und gebildetes Hydrazin als Benzalazin gefällt. Man erhielt davon 2–10 mg, die nach einmaliger Kristallisation aus Alkohol rein waren (Smp. 93°, Lit.: 93°).

3. Markiertes Hydrazinacetat. Die von *Curtius* angegebene Bereitung von Hydrazinacetat aus Bariumacetat und Hydrazinsulfat liefert schlechte Ausbeuten und ein wenig ansehnliches Produkt. Das Salz wird in wässriger Lösung stark hydrolysiert, und bei der Flüchtigkeit von Hydrazin und Essigsäure mit Wasserdampf bleiben beim Abdampfen nur kleine Mengen zerfliesslicher Kristalle zurück. Ein tadelloses Präparat erhält man durch Zutropfen der berechneten Menge Eisessig zu einem Gemisch von Hydrazinhydrat und Äther in einem *Erlenmeyer*-Kolben, wenn man das Lösungsmittel wiederholt dekantiert und mit Natrium-trockenem Äther den Wasserüberschuss allmählich aufnimmt. Am Boden des Kolbens schiessen dann prachtvolle, lange Nadeln des Salzes vom Smp. 99–100° an, die sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol, unlöslich in trockenem Äther sind. Markiertes Hydrazinsulfat wurde aus markiertem Diazoessigester durch Reduktion mit Eisen(II)hydroxyd in der üblichen Weise gewonnen und durch Erhitzen mit dem gleichen Gewicht KOH unter Zusatz einiger Tropfen Wasser in einer schifflosen Vakuumapparatur in Hydrazinhydrat übergeführt. Dieses ist nach zweimaliger Vakuumdestillation ganz rein.

4. Markiertes Ammoniumacetat. In ähnlicher Weise lässt sich aus einer Lösung von  $^{15}\text{NH}_3$  in Eisessig durch mehrmaliges Schütteln mit trockenem Äther schön kristallisiertes  $^{15}\text{NH}_4\text{OOCCH}_3$  in 100-proz. Ausbeute erhalten.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* sind wir für die Bereitstellung von Mitteln und den Herren Prof. *P. Karrer* und *M. Viscontini* für verschiedene Diskussionen zu vielem Dank verpflichtet.

### Zusammenfassung.

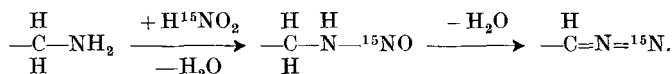
Die Frage, ob Diazoessigester als Ring oder Kette



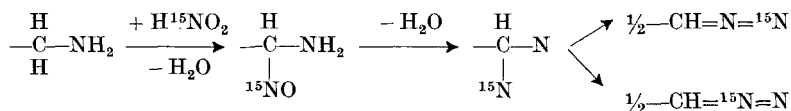
zu formulieren ist, wird mit Hilfe von schwerem Stickstoff untersucht. Dazu wird gewöhnliches Glykokollester-hydrochlorid mit markiertem Natriumnitrit ( $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ ) diazotiert und der gebildete Diazoessigester reduktiv zu Glykokoll und Ammoniak abgebaut. Falls der Ring auftritt, hat man eine statistische Verteilung des  $^{15}\text{N}$  in den Reduktionsprodukten zu erwarten, beim Vorliegen der Kette sollte jedoch nur das Ammoniak überschüssigen  $^{15}\text{N}$  enthalten, das Glykokoll aber nicht.

Man findet, dass die Analysen so nahe bei den für die Kette zu erwartenden Werten liegen, dass die Ringstruktur auszuschliessen ist. Auch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Ring und Kette existiert sicher nicht. Indessen weichen die Analysen von den theoretisch geforderten Werten um Beträge ab, die ausserhalb der Fehlergrenzen liegen, obwohl der durchschnittliche  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des Diazoessigesters genau den erwarteten Betrag aufweist.

Es ist auf Grund eingehender Austauschversuche äusserst unwahrscheinlich, dass während des reduktiven Abbaus die „partiell statistische“ Verteilung eintritt. Man muss vielmehr annehmen, dass bereits bei der Synthese in gegabelter Reaktion zwei Bildungswege durchlaufen werden. Der eine dürfte im direkten Angriff der salpetrigen Säure auf die Aminogruppe bestehen und die Hauptmenge des Reaktionsproduktes liefern:



Bei dem anderen Weg muss ein in bezug auf die Stickstoffatome symmetrischer Zwischenkörper auftreten, der zu der beobachteten Isomerisation führt, z. B.:



Die Versuchsbedingungen üben keinen wesentlichen Einfluss auf die beobachtete Verzweigung der Reaktionswege aus.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 55. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

8. Mitteilung<sup>1)2)</sup>.

### Totalsynthese von Kryptoxanthin und eine weitere Synthese von Zeaxanthin<sup>1)3)</sup>

von O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy und P. Zeller.

(25. I. 57.)

Kryptoxanthin (I) kommt in geringer Konzentration in zahlreichen natürlichen Materialien vor, z. B. im Mais, in Beeren, im Eigelb, in Butter und auch im Blutserum. Dieser Farbstoff wurde erstmals 1932 durch R. Yamamoto & S. Tin<sup>4)</sup> aus *Carica papaya* L. und 1 Jahr später von R. Kuhn & Ch. Grundmann<sup>5)</sup> aus Kelch und Beeren

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **39**, 2041 (1956).

<sup>2)</sup> Teil eines Referates, das am 21. Sept. 1956 anlässlich der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft in Basel gehalten wurde.

<sup>3)</sup> Vgl. die 9. Mitteilung dieser Reihe, O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, Liebigs Ann. Chem. (1957) im Druck.

<sup>4)</sup> R. Yamamoto & S. Tin, Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. **20**, 411 (1933); Chem. Zbl. **1933**, I, 3090.

<sup>5)</sup> R. Kuhn & Ch. Grundmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1746 (1933).