

Über die Struktur des Diazides $C_{16}H_{13}N_7$

5. Mitt. über die Benzylumlagerung

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 11. August 1958)

Die Annahme einer chinolartigen Struktur für das Diazid $C_{16}H_{13}N_7$ (I), dessen Synthese durch Umsatz des α -(p-Tolyl)-zimtsäurenitrildibromides (IV) mit Silberazid in der 4. Mitt. über die Benzylumlagerung beschrieben wurde¹, wird durch die Ergebnisse verschiedener chemischer und physikalischer Angriffe auf dieses Molekül (I) erhärtet. Diese Angriffe führten sämtlich infolge der Aromatisierungstendenz des Diazides (I) zu Umlagerungen, welche nach zwei prinzipiell verschiedenen Richtungen verliefen:

Chemische Einwirkungen führten zu einer Eliminierung von HN_3 unter Abspaltung der β -Azidogruppe und Bildung eines aromatischen Reaktionsproduktes (II) bzw. dessen Folgeprodukten.

Bei rein thermischer Behandlung dagegen in verschiedenen Lösungsmitteln aromatisierte sich die Diazidoverbindung (I) durch bloße Isomerisierung zu (III).

Der aus der Strukturformel von Diazid I zu erwartende ungesättigte desaromatisierte Charakter von I und der aromatisch gesättigte Charakter des zu I isomeren Diazides III wurde durch eine Reihe von Reaktionen unterstrichen. Die Struktur von II bzw. Folgeprodukten wurde durch Zweitsynthesen, die Struktur von III durch Abbau- und Umwandlungsreaktionen sichergestellt.

Bei den in einer vorangehenden Mitteilung¹ veröffentlichten Versuchen zur Kenntnis der Benzylumlagerung bei besetzter p-Stellung

¹ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **89**, 479 (1958).

wurde dem Reaktionsprodukt des Silberazidumsatzes (I), $C_{16}H_{13}N_7$, eine chinolartige Struktur zugeschrieben. Das Ziel dieser Arbeit ist, weitere Strukturbeweise für das Diazid (I) zu liefern.

Teil I: Umlagerung von (I) durch chemische Einwirkungen

Da Azidogruppen im allgemeinen recht oxydationsstabil sind, sollte durch Permanganatoxydation der Verbindung (I) unter anderem Azido-methylmalonsäure (VIII) entstehen. Diese wäre in Alanin überführbar und als solches leicht zu identifizieren.

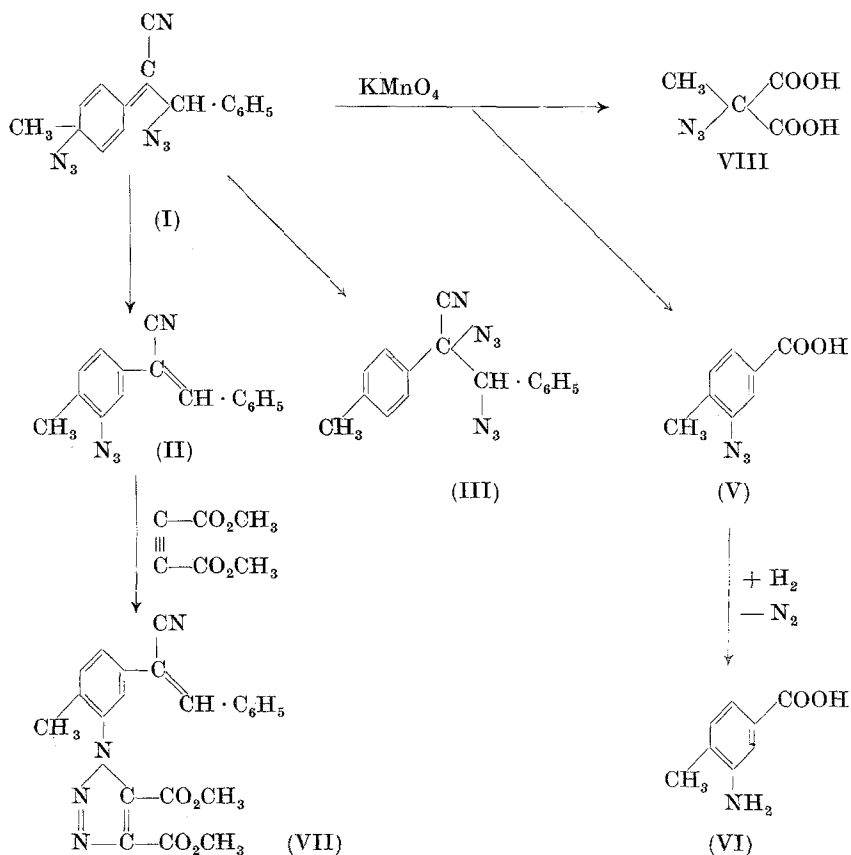
Die Oxydation wurde in Aceton bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (Vers. 1). Als Hauptprodukt der Reaktion (80% d. Th.) wurde neben Benzoesäure eine Azidosäure $C_8H_7N_3O_2$ (V) isoliert. Die Säure (V) wurde durch katalytische Reduktion in eine Aminosäure vom Schmp. 165° übergeführt (Vers. 2), welche letztere mit der gleich hoch schmelzenden nach Literaturangaben² dargestellten m-Amino-p-toluylsäure (VI) keine Schmelzpunktsdepression gab.

Die Oxydation führte also, ähnlich wie die schon beschriebene Hydrierung oder alkalische Behandlung¹, nahezu quantitativ zu Folgeprodukten, die sich von der angenommenen Struktur der Ausgangssubstanz nur durch eine Umlagerung ableiten lassen. Aus den von der Azidotoluylsäure und Benzoesäure durch Kristallisation befreiten Rückständen der Permanganatoxydation wurden die leicht wasserlöslichen Anteile abgetrennt und der katalytischen Reduktion unterzogen (Vers. 3). Das Reduktionsprodukt (3% des Gewichtes an eingesetztem Diazid) gab positive Ninhydrinreaktion. Ein Papierchromatogramm ließ fünf ninhydrinpositive Verbindungen verschiedener R_f -Werte erkennen, darunter auch eine, welche mit parallel laufendem reinen Alanin übereinstimmende R_f -Werte zeigte. Das gesuchte Alanin in Substanz zu isolieren gelang ebensowenig wie etwa das Thiohydantoin desselben zu fassen.

Als nächstes Ziel wurde versucht, durch Addition von Acetylendicarbonester an die Azidogruppen von (I) und darauffolgende Permanganatoxydation die N-haltigen Bruchstücke wesentlich zu vergrößern und vielleicht leichter faßbar zu machen. Eine Reaktion mit 1 Mol Acetylendicarbonester erfolgte schon bei Zimmertemperatur recht schnell (Vers. 4). Isoliert wurde jedoch in über 90-proz. Ausbeute nur das aus dem Diazid (I) durch Eliminierung von HN_3 erhältliche Azid (II), welches schon in der letzten Mitteilung beschrieben ist. Dieses addiert bei etwas erhöhter Temperatur leicht ein Mol Acetylendicarbonester zu (VII) (Vers. 5).

² E. Kloeppel, Ber. dtsch. Chem. Ges. **26**, 1733 (1893).

Formelübersicht, Teil I



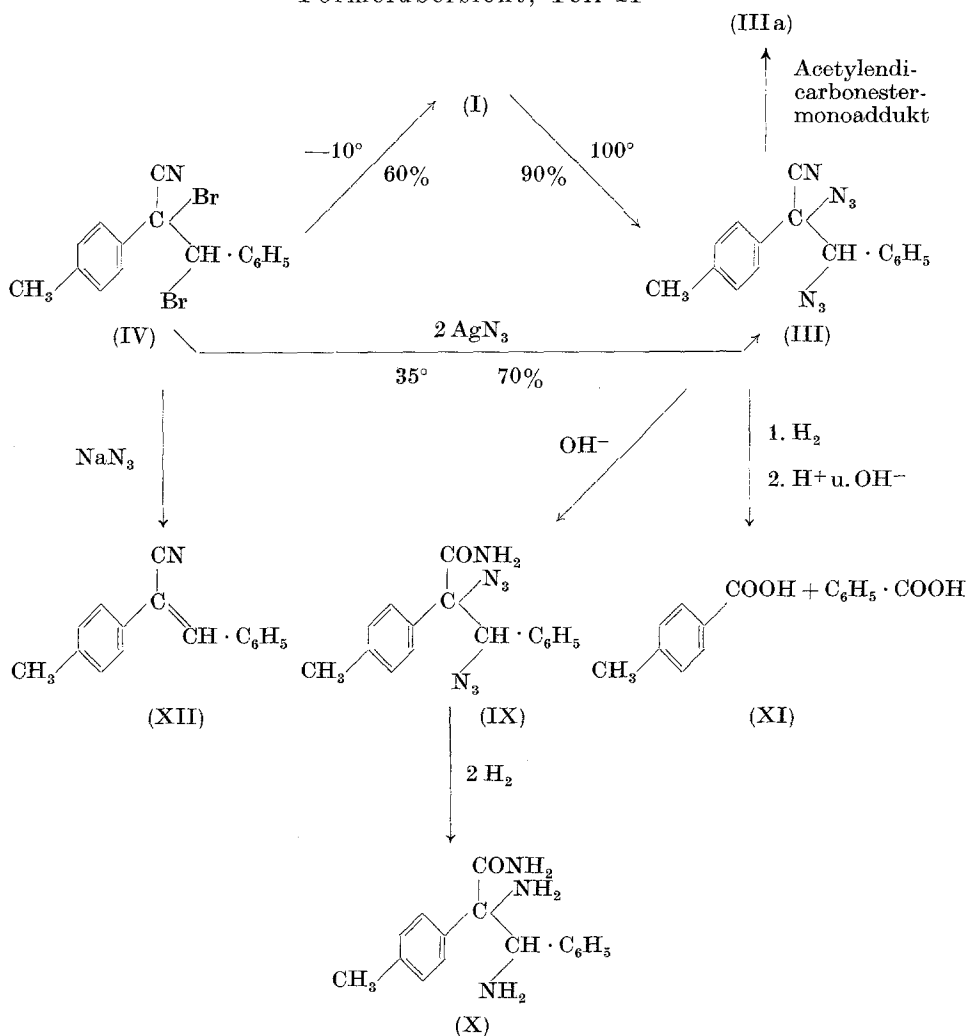
Teil II: Thermische Isomerisierung von (I) zu (III)

Wird das Diazid (I) in einem geeigneten Lösungsmittel (am besten Toluol) längere Zeit am Wasserbad erhitzt, so entsteht nahezu quantitativ eine zum eingesetzten Diazid isomere Verbindung (III), welche sehr beständig ist und ein gänzlich anderes chemisches Verhalten zeigt (Vers. 6). Die Verbindung ist gegen Permanganat selbst in siedendem Aceton vollkommen stabil. Die gleiche Verbindung konnte auch aus den Mutterlaugen des Silberazidumsatzes (Vers. 4 der 4. Mitt.) in bis zu 20% Ausbeute (Vers. 7) und unter Änderung der Reaktionsbedingungen (Vers. 8) in bis zu 70% Ausbeute gewonnen werden.

Die Verbindung (III) addiert 1 Mol Acetylendicarbonester (Vers. 9) und gibt nach Reduktion in alkohol. oder Eisessiglösung nur wenige Prozente an basischen Verbindungen, darunter keine Verbindungen mit

aromatischer Aminogruppe. Durch saure und alkalische Behandlung des Eindampfrückstandes der Pd/C-Reduktion konnte neben einer ninhydrinpositiven Aminosäure in etwas undurchsichtiger Reaktion p-Toluylsäure (XI) (27% d. Th.) und etwas Benzoesäure isoliert werden (Vers. 10).

Formelübersicht, Teil II



Die Verbindung (III) ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7$) läßt sich mit etwa 60% Ausbeute alkalisch zum Säureamid (IX) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$ verseifen (Vers. 11), letzteres wieder am besten in Alkohol, weniger gut in Eisessig in mäßiger Aus-

beute (30%) zu einer Diaminoverbindung (X) $C_{16}H_{19}N_3O$ reduzieren (Vers. 12).

Die Verbindung (X) zeigt positive Ninhydrinreaktion und enthält zwei primäre Aminogruppen, welche nicht diazotierbar sind und sich in ihrer Basizität wesentlich unterscheiden. Die Titrationskurve des Dichlorhydrates zeigt zwei deutliche Umschlagsbereiche. Der Äquivalenzpunkt des schwächer basischen Zentrums liegt bei pH 5—6, der des stärker basischen bei pH 8—9. Die einmal in methanol. HCl, das andere Mal in methanol. Natronlauge aufgenommenen UV-Spektren decken sich nahezu vollständig (aliphatische Aminogruppen) (Absorptionsmax. der Nebenbande im sauren Bereich 2560 und 2620 Å, im alkalischen 2580 Å).

Für das Diaminosäureamid $C_{16}H_{19}N_3O$ kann aus obigen Ergebnissen die Struktur als α,β -Diamino- α -(p-tolyl)- β -phenylpropionsäureamid (X) als bewiesen gelten. Die schwach basische Aminogruppe ist die in α -Stellung zur Carboxylgruppe³.

Da man annehmen darf, daß die Umwandlungen $III \rightarrow IX$ und $IX \rightarrow X$ (siehe Formelschema, Teil II) ohne Umlagerung erfolgt sind, ergibt sich somit zwanglos die Struktur des Diazides (III) als α -(p-Tolyl)- β -phenyl- α,β -diazidopropionsäurenitril. Das Diazid (III) hat also die Struktur des normalen, aus dem Dibromid (IV) beim Umsatz mit Azidionen zu erwartenden Substitutionsproduktes.

Ein deshalb unternommener Versuch zur direkten Synthese des Diazides (III) durch den Umsatz des Dibromides (IV) mit Natriumazid (Vers. 13) führte jedoch nicht zum Ziele. Es trat bei genügend langer Reaktionsdauer in der Hauptsache Entbromung zum α -(p-Tolyl)-zimtsäurenitril (XII) ein (vgl. Darstellung von IV¹).

Teil III: Vergleich der chemischen und physikalischen Eigenschaften des labilen Diazides (I) mit seinem stabilen Isomerisierungsprodukt (III)

Die leicht erfolgende Isomerisierung $I \rightarrow III$ ließ eine vergleichende Betrachtung der Eigenschaften beider Verbindungen wünschenswert erscheinen.

1) *IR-Spektren*: (Aufnahme und Diskussion durch Herrn Dr. H. L. Chopard dit Jean, Hoffmann-La Roche A. G., Basel).

Von den Diazidverbindungen (I) und (III) sowie als Vergleichssubstanz von der Monoazidverbindung (II) mit aromat. Azidogruppe und von dem Ausgangsprodukt der Reihe, dem α -(p-Tolyl)-zimtsäurenitril

³ E. J. Cohn und J. F. Edsall, *Proteins, Aminoacids and Peptides*, S. 85 und 99, Reinhold Publ. Corp (1943).

(XII) wurden IR-Spektren aufgenommen. Diese stehen mit der angenommenen Struktur dieser Verbindungen nicht im Widerspruch, wenn sie auch nicht selbst zum Konstitutionsbeweis herangezogen werden können, da weitere geeignete Vergleichssubstanzen fehlen.

Die Wellenlängen (in μ) der Absorptionsmaxima sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

XII	II	I	III	
4,52	4,53	4,50	4,64 (Schulter)	—CN
—	4,72	4,74	4,74	—N ₃ -asymm.
—	7,77	7,64	8,17	—N ₃ -symm. ⁴
—	—	8,29	—	—
—	—	6,08	—	chinolides System? ⁵
6,35	6,35	6,39 (?)	—	Konjugationsbande
14,60	14,62	14,65	14,20	γ -Schwingungen monosubst.
12,36	12,24	—	12,42	1,4-disubst.
—	11,58	11,54 (?)	—	1,2,4-trisubst.

2) Eine Übersicht über Eigenschaften und Reaktionen der beiden Diazidverbindungen gibt folgende Tabelle:

	Labiles Diazid I	Stabiles Diazid III	Anm.
Schmp.	90°	54°	
Löslichkeiten	Organ. Solventien mittelgut	Organ. Solventien sehr leicht	
Farbe	gelb	farblos	
Doppelbindungsreaktionen:			
KMnO ₄	pos. 0°	neg., selbst in siedendem Aceton	
Tetranitromethan ..	pos.	neg.	
Br ₂ /CCl ₄	Verbrauch 1,2 Mol bei 0°	kein Verbrauch	(a)
Ozon	3 Mol Addition bei —15°	nicht untersucht	(b)
OsO ₄ /Äther	1 Mol Addition	keine Reaktion	(c)
Eliminierung von HN ₃	erfolgt leicht	keine Eliminierung	
Acetyldicarbon- säureester, 20°	HN ₃ -Eliminierung	keine Reaktion	
desgl., 100°	Addukt von II	1 Mol wird addiert zu IIIa	

a) (Vers. 14.)

b) Das bei —15° durch Addition von 3 Mol Ozon dargestellte Ozonid wurde mit KMnO₄ in Aceton oxydiert (Vers. 15). Es konnten jedoch keine eindeutig definierbaren Reaktionsprodukte isoliert werden.

⁴ E. Lieber, C. N. Ramachandra Rao, T. S. Chao und C. W. W. Hoffman, Anal. Chem. **29**, 916—18 (1957).

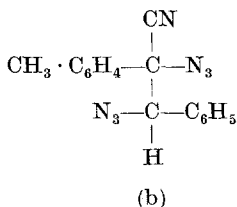
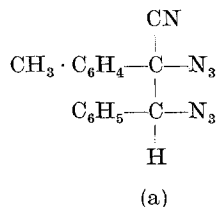
⁵ E. Müller und K. Ley, Ber. dtsh. Chem. Ges. **87**, 992—934 (1954).

c) Der in 90-proz. Ausbeute erhaltene schwarzbraune Osmiumsäureester (Vers. 16) konnte ohne Zerstörung des übrigen Molekülteiles nicht nach *Criegee*⁶ mit KOH-Mannit gespalten werden. Eine reduktive Spaltung wurde nicht versucht, da hierbei durch Reduktion beider Azidogruppen das Reaktionsbild noch weiter kompliziert worden wäre.

Als positives Ergebnis dieser Reaktionen und Gegenüberstellung ist der hiemit belegte stark ungesättigte Charakter der labilen Diazidverbindung I gegenüber dem gesättigten, stabilen Diazid (III) hervorzuheben.

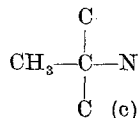
Teil IV: Folgerungen für die Struktur von (I) aus den Ergebnissen der Abschnitte I, II und III

Die Strukturen der beiden isomeren Diazide (I) und (III) können nicht durch die diastereomeren Formeln (a) und (b) wiedergegeben werden.



Dagegen spricht: 1. vornehmlich der große Unterschied in den Infrarotspektren von (I) und (III), der weit über die Unterschiede von Diastereomeren ohne H-Brückenphänomene hinausgeht.

2. Der gelungene Nachweis des Vorhandenseins der Gruppierung (c) durch papierchromatographische Identifizierung von α -Alanin in den Reaktionsprodukten der Oxydation und anschließenden Hydrierung von Diazid (I) (dieses Ergebnis ist allerdings mit einer gewissen Unsicherheit behaftet).



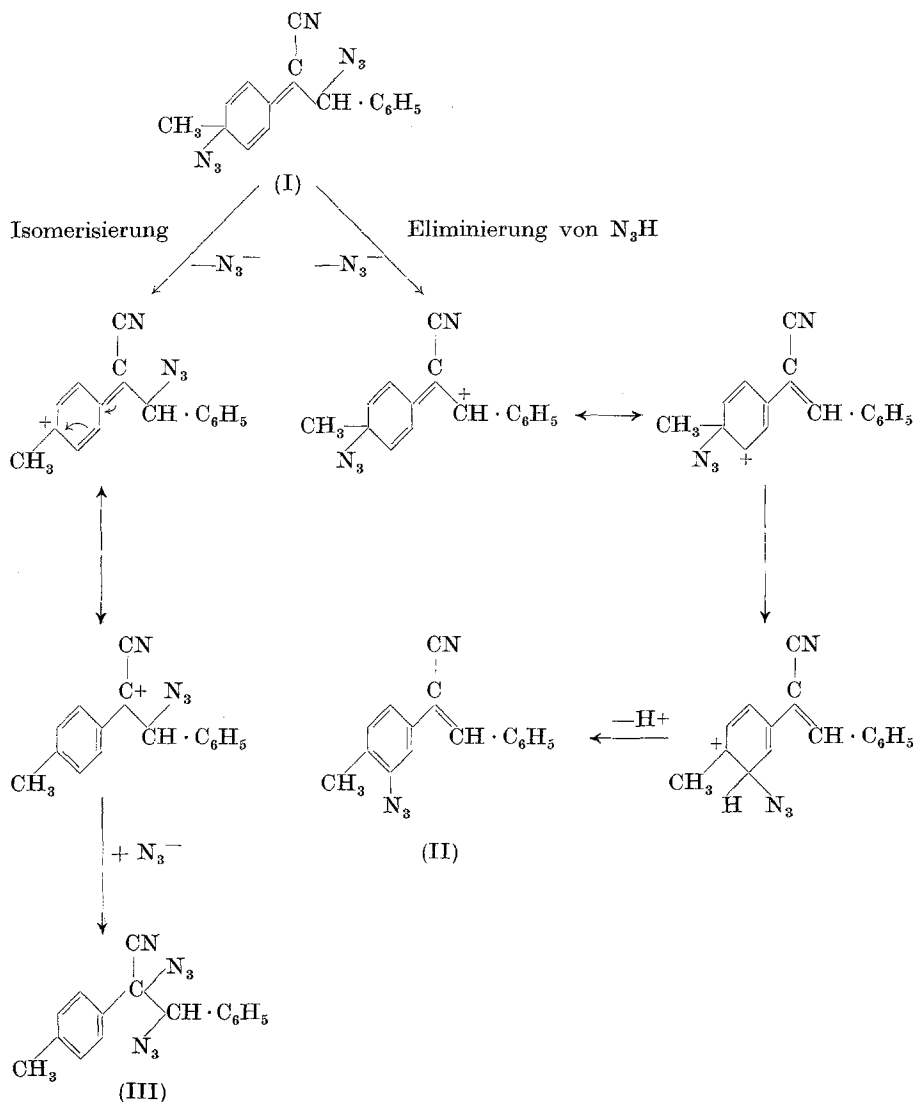
3. Die nur bei Diazid (I) leicht erfolgende N_3H -Eliminierung führt nicht zu β -Azidostilbenen — wie von (a) bzw. (b) zu erwarten — sondern zu ar-Azidostilbenen. ar-Azidostilbene lassen sich von Strukturen, wie (a), (b) nur unter der Annahme von komplizierteren Umlagerungen ableiten, als sie nötig sind, um die Bildung der ar-Azidostilbene aus (I) zu erklären.

4. Diazid (I) ist von Diazid (III) deutlich durch sein ungesättigtes Verhalten gegen KMnO_4 , Br_2 , OsO_4 und Tetranitromethan unterscheidbar. Es ist anzunehmen, daß dieses Verhalten der ursprünglichen Substanz und nicht einem in allen vier Fällen spontan entstehenden Eliminierungsprodukt zukommt.

Wenn auch die Ergebnisse der Abschnitte I, II und III keinen direkten

⁶ R. Criegee, B. Marchand und H. Wannowius, Ann. Chem. **550**, 99 (1942).

Strukturbeweis der chinoiden Formel für die Diazidoverbindung (I) darstellen, so liefern diese doch einen indirekten Beweis für die Richtigkeit der angenommenen Formel (I). Denn die Genese von (II) und (III) aus ein und derselben Verbindung (I) scheint nur aus der angenommenen chinoiden Formel für (I) erklärbar (vgl. folgende Formelübersicht).



Abschließend möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen, der

Firma Hoffmann-La Roche A. G., Wien und Basel, für die gewährte großzügige Unterstützung und Herrn Dr. *H. L. Chopard dit Jean* (Hoffmann-La Roche A. G., Basel) für Aufnahme und eingehende Diskussion der IR-Spektren herzlich danken.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Permanganatoxydation des Diazides (I)*¹: 3 g Diazid (I) wurden in 150 ml trockenem Aceton gelöst und unter Rühren bei 0° allmählich mit 6 g gepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Nach 1 Stde. wurde auf 35° erwärmt und noch weitere 2 Stdn. gerührt. Es wurde vom MnO_2 abfiltriert, mit Aceton gewaschen und der Braunstein mit 50 ml Wasser ausgekocht. Der Rückstand der Acetonlösung wurde zwischen Äther und Wasser verteilt (Ätherextrakt 1,4 g), und die vereinigten wäßrigen Phasen mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei die Säure (V) (0,70 g) ausfiel. Das wäßrige Filtrat von (V) wurde im Extraktor mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Rückstand der vereinigten Ätherlösungen wurde zur Gewinnung der im Wasser leicht löslichen Säuren mit 15 ml Wasser heiß digeriert, filtriert und mit 5 ml Wasser nachgewaschen. Die 20 ml des wäßrigen Filtrates wurden zur Hydrierung aufgehoben (s. Versuch 3).

Die wasserunlöslichen Anteile (1,4 g) wurden mit alkohol. KOH 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt, der alkalische Eindampfrückstand in Wasser aufgenommen, mit Kohle filtriert und mit verd. HCl angesäuert. So wurden weitere 0,8 g Azidosäure (V), bräunliche Nadeln vom Schmp. 187—192° (u. Zers.) gewonnen. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert.

$C_8H_7N_3O_2$ (177,16). Ber. C 54,23, H 3,98. Gef. C 54,16, H 3,96.

Vers. 2: *m-Amino-p-Tolylsäure aus (V)*: 200 mg der Säure (V) wurden in Alkohol gelöst und mit Pd/C als Katalysator bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Der farblose Eindampfrückstand der aushydrierten und durch Filtration vom Katalysator befreiten Lösung wurde aus Äther/Petroläther zur Kristallisation gebracht. Die Aminoverbindung kristallisierte in farblosen Nadeln und Plättchen vom Schmp. 165°, war in HCl leicht löslich und diazotierbar. Die Lösung des Diazoniumsalzes kuppelte mit β -Naphthol zu einem roten Azofarbstoff. Eine Mischprobe mit nach Literaturangaben dargestellter m-Amino-p-Tolylsäure lag bei 165°.

Vers. 3: *Hydrierung der wasserlöslichen Fraktionen aus Vers. 1*: Der für die Hydrierung aufgehobene kongosaure Wasserextrakt aus Versuch 1, aus welchem nach dem Abkühlen 190 mg Benzoesäure auskristallisierten, wurde nach deren Filtration mit Pd/C in der Schüttelapparatur hydriert. Die farblose Hydrierlösung reagierte neutral und gab eine dunkelvioletten Ninhydrinreaktion. Der Eindampfrückstand (100 mg) der mit 2 Tropfen konz. HCl durch 3 Stdn. bei 100° gehaltenen Hydrierlösung (Decarboxylierung evt. vorhandener Malonsäuren) wurde in 10 ml Wasser aufgenommen, mit $NaHCO_3$ genau neutralisiert, mit Kohle filtriert und 1 Tropfen des Filtrates papierchromatographisch mit n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:1) entwickelt. Nach einer Laufzeit von 22 Stdn. am aufsteigenden Chromatogramm wurde mit Ninhydrin fixiert. Es zeigten sich 5 blaue Zonen mit den R_f -Werten 0,15, 0,29, 0,40, 0,55, und 0,73 ab. Die intensivste Färbung lag bei den R_f -Werten 0,15 und 0,29. Eine Parallelprobe mit reinem Alanin zeigte einen R_f -Wert von 0,29—0,30.

Das chromatographisch nachgewiesene Alanin konnte aus dem glasigen Eindampfrückstand der Hydrierlösung nicht herausgeholt werden. Ebenso gelang es nicht, aus der mit Phenylsenföl und Kalilauge behandelten Hydrierlösung das dem Alanin entsprechende Thiohydantoin zu isolieren.

Vers. 4: (II) aus Diazid (I) und Acetylendicarbonsäuredimethylester: Zu 1,25 g Diazid (I) werden bei Zimmertemp. 1,5 ml Acetylendicarbonsäuredimethylester gegeben. Mit einem empfindlichen Thermometer wird die Temperatur im Kolben genau kontrolliert. Durch leichtes Anwärmen auf 30° wird die Reaktion gestartet. Die Temperatur im Kolben darf nicht über 35° steigen, da sonst explosionsartige Reaktion eintritt. Ist ein Temperaturanstieg im Kolben über die Temperatur des Bades zu bemerken, dann ist sofort mit Eiswasser zu kühlen. Kaum ist das Ausgangsmaterial in Lösung gegangen, beginnt schon das Reaktionsprodukt im Kolben zu kristallisieren. Nach Zugabe von Methanol wird zur vollständigen Kristallisation kaltgestellt und dann filtriert; 1 g (d. s. 93% d. Th.) schwach bräunlich gefärbte Nadeln vom Schmp. 87° wurden erhalten. Eine Mischprobe mit auf anderem Wege¹ gewonnener Verbindung (II) zeigte keine Depression.

Vers. 5: (VII) aus Azidoverbindung (II) und Acetylendicarbonsäuredimethylester: 0,2 g Azid (II) wurde mit 0,2 ml Acetylendicarbonsäureester langsam auf 100° erhitzt und 5 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wurde mit Methanol versetzt und die erhaltenen Nadeln des Additionsproduktes (VII) (0,27 g) zur Analyse aus Methanol umkristallisiert (Schmp. 158—159°).

$C_{22}H_{18}N_4O_4$ (402,4). Ber. N 13,92. Gef. N 13,87.

Vers. 6: Diazid (III) aus Diazid (I): 7 g Diazid (I) werden in 50 ml Toluol durch 10 Stdn. am siedenden Wasserbad gehalten. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wird in 80-proz. siedenden wäßrigen Methanol gelöst, die heiße Lösung mit Kohle filtriert und der langsamen Kristallisation überlassen. Die Diazidoverbindung (III) kristallisiert in farblosen Würfeln vom Schmp. 54°, Ausbeute 6,3 g (d. s. 90% d. Th.) [das Diazid (I) ist schwach gelb].

Zur Analyse wurde aus Petroläther (30—60°) umkristallisiert.

$C_{16}H_{13}N_7$ (303,32). Ber. C 63,35, H 4,32, N 32,33.
Gef. C 63,42, H 4,36, N 32,36.

Die Verbindung (III) ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht bis sehr leicht löslich, unlöslich in Wasser, stabil gegenüber Permanganat selbst in siedendem Aceton [Unterschied gegenüber Diazid (I)]. Sie zeigt nur mäßig starke Azidreaktion beim Versetzen mit konz. Schwefelsäure, wobei eine intensive Färbung von Rot nach Violett auftritt.

Vers. 7: Gewinnung von Diazid (III) aus den Mutterlaugen der Darstellung von Diazid (I): Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand der alkohol. Mutterlauge aus Versuch 4 der 4. Mitt.¹ wird in Petroläther gelöst und an einer 20 cm hohen Aluminiumoxydsäule (200 g Al_2O_3 , Brockmann) chromatographiert. Da alle Nebenprodukte einschließlich des Diazides (I) und des Azides (II) in der Säule beim Entwickeln mit 800 ml Petroläther festgehalten werden, besteht der Eindampfrückstand des Eluates praktisch aus reinem Diazid (III). Es wird einmal aus verd. Methanol umkristallisiert. Ausbeute 6 g (d. s. 18% d. Th.), Schmp. 54°.

Vers. 8 *Dibromverbindung (IV) und Silberazid in siedendem Äther*: In einem 500 ml-Dreihalskolben wird eine absol. äther. Silberazidsuspension aus 5 g Silbernitrat bereitet. Der Kolben wird mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen und die Silberazidsuspension unter Rühren zum Sieden erhitzt. Aus dem Tropftrichter wird die Lösung von 4 g Dibromverbindung in 250 ml Äther unter Rühren zutropfen gelassen; nach beendigter Zugabe wird die Reaktionsmischung noch 1 Stde. gekocht. Das Silberbromid wird abfiltriert und der Eindampfrückstand der Ätherlösung in 100 ml Alkohol der Kristallisation in der Kälte überlassen. Nach einigen Tagen scheiden sich 170 mg Diazid (I) in gelblich gefärbten Plättchen vom Schmp. 90° ab. Der Eindampfrückstand des Filtrates wird analog Versuch 7 chromatographiert (Al_2O_3 — 30 g, Petroläther — 50 ml) und aus dem Eluat 2,1 g (d. s. 70% d. Th.) an Diazid (III) (Schmp. 54°) gewonnen.

Vers. 9: *Diazid (III) und Acetylendicarbonsäureester, Addukt (III a)*: 1,1 g Diazid (III) wurde mit 1 ml Acetylendicarbonsäuredimethylester innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. auf 90° erhitzt. Nach 1 Stde. bei dieser Temperatur wurde zur Vervollständigung der Addition noch $\frac{1}{2}$ Stde. am siedenden Wasserbad gehalten. Wird gleich am siedenden Wasserbad erhitzt, tritt infolge der hohen, freiwerdenden Reaktionswärme explosionsartige Zersetzung des Diazides ein. Das nach dem Abkühlen als zähes Öl erhaltene Reaktionsprodukt wurde aus 70 ml verd. Methanol zur Kristallisation gebracht. Es wurden 0,8 g farbloser Plättchen vom Schmp. 115° erhalten. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert.

$C_{22}H_{19}N_7O_4$ (445,43). Ber. C 59,32, H 4,30, N 22,02.
Gef. C 59,43, H 4,34, N 21,96.

Vers. 10: *Reduktion des Diazides (III) und Hydrolyse der Reaktionsprodukte*: a) 3,5 g Diazid (III) wurden in 50 ml Eisessig katalyt. mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur bei Normaldruck hydriert. Die Reduktion nimmt keinen glatten Verlauf, denn es konnte eine Wasserstoffaufnahme von 160 ml, d. s. etwa 0,6 Mol, gemessen werden. Die Hydrierlösung war nach Abfiltrieren des Katalysators tieforange gefärbt. Enthaltene freie HN_3 war an ihrem Geruch und physiologischen Folgen zu erkennen. Der im Vak. hergestellte Eindampfrest wurde mit wäßrig-alkohol. HCl (1:2) 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt, daraufhin nach 20 ml Eisessigzusatz die Säure abgedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit 14 g KOH in 15 ml Wasser und 50 ml Methanol durch 20 Stdn. am Wasserbad gekocht. Der Rückstand der Hydrolyselösung wurde zwischen wenig Wasser und Äther verteilt, dabei bildeten sich im Scheidetrichter 3 Phasen. Die unterste wäßrige Phase wurde abgetrennt, angesäuert, ausgeäthert und der Rückstand des Ätherextraktes im Vak. destilliert. Das Destillat wurde aus Äther/Petroläther zur Kristallisation gebracht. 0,49 g in Rauten und Nadeln kristallisierte Säure vom Schmp. 180° wurden erhalten, welche mit der gleich hoch schmelzenden p-Toluylsäure keine Schmelzpunktsdepression gab. Aus der Mutterlauge des Äther/Petroläther-Kristallisates schieden sich nach Abdampfen des Äthers 0,12 g Benzoesäure ab.

b) In einem zweiten Ansatz (3,5 g) wurde der Eindampfrest der Hydrierlösung auf Basen aufgearbeitet. Diese (0,3 g) wurden als bräunlich gefärbtes Öl erhalten und den gleichen hydrolytischen Methoden unterworfen wie unter a) beschrieben. Die alkalische Hydrolyselösung wurde erst mit HCl, dann mit Soda-Eisessig auf pH 6 eingestellt und der Kristallisation überlassen.

80 mg einer in farblosen Nadeln vom Schmp. 214° kristallisierten Verbindung wurden isoliert. Diese gibt eine reinblaue Ninhydrinreaktion und ist in Mineralsäuren und Sodalösung leicht löslich.

Vers. 11: (IX) aus Diazid (III) und alkohol. Kalilauge: 3 g der Diazidoverbindung (III) wurden in 50 ml 2 n wäßrig-methanol. Kalilauge durch Erwärmen gelöst und 1 Stde. am Wasserbad rückflußerhitzt. Die Hydrolyselösung färbte sich in zunehmendem Maße tiefrot. Das Methanol wurde am Wasserbad entfernt, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt und der Trockenrückstand der äther. Lösung aus wenig Äther umkristallisiert. 1,8 g (d. s. 60% d. Th.) farbloser Plättchen vom Schmp. 173° (u. Zers.) wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert. Die Verbindung ist in Alkohol und Äther mittelgut, in Petroläther schwer löslich und gibt positive Azidreaktion.

$C_{16}H_{15}N_7O$ (321,55). Ber. C 59,80, H 4,71, N 30,52.
Gef. C 60,45, H 4,80, N 30,25.

Vers. 12: α -(p-Tolyl)- β -phenyl- α - β -diaminopropionsäureamid (X): 1,5 g Säureamid (IX) aus Versuch 11 wurden in 100 ml Äthanol durch 10 Stdn. mit Palladiumkohle als Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Eindampfrückstand der filtrierten Hydrierlösung wurde aus Äther zur Kristallisation gebracht. 0,45 g farbloser Würfel vom Schmp. 178 – 180° (u. Zers.) wurden isoliert. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Die Verbindung ist in Äther schwer, in Alkohol leicht und in Petroläther unlöslich, in Mineralsäuren leicht löslich. Die Titrationskurve läßt ein schwach basisches und ein stark basisches Zentrum erkennen, welche sich beide aus primären Aminogruppen ableiten, wie die N-Bestimmung nach van Slyke zeigt. Keine der Aminogruppen läßt sich mit Natriumnitrit in eine Diazoniumgruppe verwandeln. Das in saurer und in alkalischer Lösung aufgenommene UV-Spektrum der Verbindung läßt keine (für aromatische Amine charakteristische) Verschiebung der Absorptionsbanden erkennen.

$C_{16}H_{19}N_3O$ (269,34). Ber. C 71,34, H 7,11, N 15,60, N (van Slyke) 10,4.
Gef. C 71,77, H 7,28, N 15,44, N (van Slyke) 10,7.

Vers. 13: (XII) aus Dibromverbindung (IV) mit Natriumazid: 7 g Dibromid (IV) wurden in 150 ml Aceton gelöst, eine Lösung von 3 g NaN_3 in 30 ml Wasser zugegeben und 10 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Aceton wurde im Vak. entfernt, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt und der Rückstand der getrockneten äther. Phase aus Petroläther umkristallisiert. 3,3 g farblose Nadeln mit einem Schmp. von 74° wurden isoliert. Der Schmp. einer Mischprobe mit α -(p-Tolyl)-zimtsäurenitril (XII) lag bei 74° .

Vers. 14: Diazid (I) und Ozon. 3 g Diazid (I) wurden in 25 ml CH_2Cl_2 gelöst, auf -15° abgekühlt und Ozon-Sauerstoffgemisch aus einem H. Boerschen Elektrolyseozonisator⁷ so lange eingeleitet, bis 3 Mol Ozon auf 1 Mol Diazid (I) absorbiert waren. Gegen Ende der Reaktion (nach $1\frac{1}{2}$ Stdn.) war ein deutliches Nachlassen der Ozonaufnahme festzustellen. Aus der gelblichen Lösung des Ozonides wurde das Methylenchlorid im Vak. bei 5° Badtemperatur entfernt, der ölige Rückstand wurde in 100 ml Aceton aufgenommen, 5 ml Wasser zugefügt und bei 10° Badtemperatur unter heftigem Rühren

⁷ H. Boer, Rec. trav. Chim. Pays-Bas **67**, 217 (1948).

innerhalb 2 Stdn. 5 g pulverisiertes $KMnO_4$ zugegeben. Gegen Ende der Zugabe wurde das Permanganat nur noch langsam verbraucht. Es wurde auf 35° Badtemp. erwärmt und nach Zugabe von weiteren 0,2 g $KMnO_4$ noch 1 Stde. gerührt. Der Braunstein wurde abfiltriert, das rotgefärbte Filtrat eingedampft und der Rückstand zwischen Äther (30 ml) und Wasser (30 ml) verteilt. Die Ätherphase wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung behandelt, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der braungefärbte Rückstand (0,75 g) roch deutlich nach Benzaldehyd. 0,15 g des Rückstandes wurden mit Dinitrophenylhydrazin in Alkohol-HCl behandelt. Es wurden 80 mg Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (Schmp. $237-239^\circ$) erhalten, welche mit einem authentischen Vergleichspräparat ident waren (Mischprobe). Der Rest der wasserunlöslichen Anteile des Acetonrückstandes wurde mit methanol. KOH rückflußerhitzt, wobei NH_3 entwickelt wurde und die organischen Bestandteile nahezu vollständig verharzten. Durch Ansäuern der Reaktionsmischung wurde HN_3 in Freiheit gesetzt ($FeCl_3$ -Reaktion). Der Braunstein wurde mit 60 ml Wasser ausgekocht und filtriert, das klare wäßrige Filtrat wurde mit den wäßrigen Phasen des Acetonrückstandes vereinigt und mit verd. H_2SO_4 kongosauer gemacht. Hierbei fielen 90 mg der bereits in Vers. 1 beschriebenen Azido-toluylsäure (V) aus. Nach Filtration wurde im Flüssigkeitsextraktor mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes (1,5 g) wurde in 10 ml heißem Wasser aufgenommen, filtriert und mit 5 ml heißem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde abgekühlt und nach 1stdg. Stehen bei 0° die ausgeschiedene Benzoesäure (0,45 g) abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Pd/C als Katalysator hydriert. Die aushydrierte, filtrierte Lösung reagierte kongosauer. Ein Tropfen davon, mit $NaHCO_3$ neutralisiert, gab mit Ninhydrinlösung versetzt, schon in der Kälte sofort eine tiefrote Färbung. Die wäßrige Hydrierlösung wurde 1 Stde. am Drahtnetz gekocht (Decarboxylierung evt. vorhandener Malonsäure) und anschließend im Flüssigkeitsextraktor mit Äther extrahiert, bis die wäßrige Phase ein pH von etwa 6 aufwies. Der Rückstand der wäßrigen Phase (0,2 g), ein braungefärbtes Schaumharz, gab mit Ninhydrin eine rotblaue Farbreaktion. Ein Papierchromatogramm in Butanol-Eisessig-Wasser ließ 8 ninhydrinpositive Verbindungen erkennen; R_f -Werte: 0,05 rot, 0,08 blau, 0,145 blau, 0,21 braunblau, sehr stark, 0,27 blau, 0,36 schwach blau, 0,40 schwach blau, 0,52 blau. Ein Vergleichsstreifen mit reinem Alanin hatte einen R_f -Wert von 0,27.

Vers. 15: *Diazid (I) und (III) mit Brom*: Eine gewogene Menge der beiden Azidoverbindungen wurde in CCl_4 gelöst und, mit einer abgemessenen Menge einer Lösung von Br_2 in CCl_4 bekannten Titers versetzt, bei 0° 1 Tag stehengelassen. Das überschüssige Brom und die freie HBr (aus Substitutionsprozessen) wurden nach Meyer⁸ titriert.

Ergebnisse: Lösung Diazid (I) Addition 1,2 m Br, keine HBr.

Lösung Diazid (III) keine Addition, keine HBr.

Ein Parallelversuch, welcher 3 Stdn. bei Zimmertemp. gehalten wurde, lieferte folgende Werte:

Diazid (I): Bromverbrauch 1,15 m, HBr 0,32 m, also addiert: 0,83 M

Diazid (III): Bromverbrauch 0,12 m, HBr 0,10 m

Vers. 16: *Diazid (I) und (III) mit OsO_4* : 0,28 g OsO_4 wurden in 15 ml absol. Äther gelöst und zur Lösung von 0,34 g Diazid (I) in 15 ml absol. Äther

⁸ H. Meyer, Analyse u. Konstitutionsermittlg. org. Verb. (1931), 658.

gegeben. Innerhalb weniger Min. färbte sich die Reaktionsmischung dunkelbraun und nach 2 Stdn. setzte sich ein schwarzbrauner Niederschlag ab. Es wurde 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann der ausgefallene Osmiumsäureester (0,58 g, d. s. 93% d. Th.) abfiltriert. 0,3 g des Esters wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1%iger wäßriger KOH, welche 2,5 g Mannit enthielt, durch 8 Stdn. geschüttelt. Die Methylenchloridlösung entfärbte sich nicht, jedoch hatten sich schwarze Flocken abgeschieden. Daraufhin wurde am Rückflußkühler erhitzt, wobei starke Verkohlung beobachtet wurde. Es konnte keine Os-freien Verbindungen isoliert werden.

Äquimolare Mengen Diazid (III) und OsO_4 in absol. Äther wurden zusammengeschüttet und bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach 5 Stdn. war die Reaktionsmischung noch farblos, nach 3 Tagen war nur leichte Gelbfärbung festzustellen. Im Vak. wurden Äther und OsO_4 entfernt und der Rückstand aus verd. Alkohol kristallisiert (Schmp. $52-54^\circ$, Ausgangsmaterial).