

gezogen. Nach Zugabe von Wasser ätherte man die nicht verseiften Anteile aus, säuerte an, füllte mit Wasser auf 230 ccm auf und destillierte 30 ccm der Flüssigkeit ab, wobei der aus der beigemengten β -Phenyl-glycidsäure entstehende Phenyl-acetaldehyd (4.5%) überging³⁵). Er wurde nach dem Ausäthern in sein Semicarbazon vom Schmp. 150.5–152° (Mischprobe mit Vergleichspräparat) übergeführt. Aus der Lösung im Destillierkolben schieden sich nach dem Aufkochen mit Tierkohle 1.4 g = 31% *trans*-Zimtsäure vom Schmp. 129–131° ab (Mischprobe). Aus der Mutterlauge wurden mit Äther 1.3 g (29% d. Th.) an *cis*-Zimtsäure vom Schmp. 37–39° extrahiert, die zur Identifizierung in warmer konz. Schwefelsäure in die *trans*-Form vom Schmp. 128–130° (Mischprobe) umgelagert wurde.

236. Erich Hecker: 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid als Reagens auf Alkohole

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen]

(Eingegangen am 27. Juli 1955)

Die Ester der 2', 3'- und 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) und der Azobenzol-carbonsäure-(4) wurden dargestellt und ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften vergleichend untersucht. Es wurde gefunden, daß sich die Ester der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) gegenüber den Estern der übrigen Azobenzol-carbonsäuren-(4) durch gute Kristallisationsfähigkeit und auffällig hohen Schmelzpunkt auszeichnen. Die Ester sind außerdem intensiv farbig und verseifbar. 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid ist ein leicht zugängliches Reagens auf Alkohole.

In der Natur vorkommende Alkohole sind häufig Flüssigkeiten oder niedrig schmelzende Substanzen, die schlecht kristallisieren. Manche Alkohole, namentlich die der Terpenreihe, sind außerdem recht empfindlich¹). Die Isolierung, Reindarstellung und Charakterisierung von kleinen Mengen solcher Alkohole wird erleichtert oder überhaupt erst möglich, wenn sich mit Hilfe geeigneter Reagenzien quantitativ darstellbare, leicht zu reinigende und gut kristallisierende Derivate herstellen lassen.

Als physikalische und chemische Eigenschaften von Reagens und Derivat sind erwünscht: gute Zugänglichkeit und Haltbarkeit des Reagens, quantitative Umsetzung des Reagens mit Alkoholen, stabile und farbige Derivate, die durch Chromatographie und Verteilung leicht gereinigt werden können, gutes Kristallisationsvermögen und hohen Schmelzpunkt besitzen und unter schonenden Bedingungen zur Rückgewinnung der reinen Alkohole leicht spaltbar sind, ferner quantitative Bestimmbarkeit kleiner Mengen der Derivate. Von keinem der bisher – vornehmlich zur Charakterisierung von Alkoholen – verwendeten Derivate werden alle diese Anforderungen gleichzeitig erfüllt.

Sehr häufig werden Alkohole nach Umsetzung mit Isocyanaten als Urethane charakterisiert. Diese können durch Umkristallisation meist gut gereinigt werden. Sie schmelzen aber verhältnismäßig niedrig und haben wie alle *N*-substituierten Urethane den Nachteil, daß sie sich unter schonenden Bedingungen nicht oder nur schwer wieder spalten

³⁵) H. Scheibler u. P. S. Tutundzitsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2916 [1931].

¹) J. A. Mills, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2332.

lassen^{2, 3}). Zu Derivaten mit hohem Schmelzpunkt führt die Umsetzung von Alkoholen mit Anhydriden geeigneter Dicarbonsäuren, z. B. mit 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid⁴). Die dabei entstehenden sauren Ester sind jedoch zersetzlich^{1, 2, 5}) und können nur unter erheblichen Verlusten analysenrein dargestellt werden. Sie lassen sich aber besonders leicht spalten und haben sich auch zur qualitativen Analyse von Alkoholgemischen mittels Papierchromatographie als brauchbar erwiesen²). — Die Nachteile der bisher erwähnten Verbindungen können vermieden werden, wenn man Alkohole mit Säurechloriden zu neutralen Estern umsetzt. Von den zahlreichen, bisher zu diesem Zweck vorgeschlagenen Säurechloriden hat sich das 3,5-Dinitro-benzoesäure-chlorid besonders gut bewährt^{6, 7}). Wir haben daher eine Anzahl 3,5-Dinitro-benzoesäure-ester nach bekannten Verfahren dargestellt und ihre Eigenschaften untersucht. Als nachteilig haben sich ihre gute Löslichkeit und ihr verhältnismäßig niedriger Schmelzpunkt — besonders bei den Estern höherer Alkohole — erwiesen. Bei der Reinigung der Ester durch Säulenchromatographie war die geringe Eigenfarbe der Ester von Nachteil (vergl. dazu auch l. c.⁸)), außerdem ist die molare Extinktion der 3,5-Dinitro-benzoesäure-ester nicht unabhängig vom Alkoholrest⁹).

Die isomeren Mononitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) und ihre Ester

Zur Charakterisierung von Vitamin A und Neovitamin A^{10, 11}) sowie zur chromatographischen Trennung und Charakterisierung von Zuckern^{12, 13}) und von Zuckerderivaten^{14, 15}), von Tocopherolen¹⁶) und von Steroiden^{8, 17}) sind die Ester der intensiv farbigen Azobenzol-carbonsäure-(4) verwendet worden. Wir haben daher zunächst diese Säure und ihr Chlorid¹⁸) sowie einige bisher noch nicht beschriebene Ester*) einfacher Alkohole dargestellt und ihre physikalischen Eigenschaften überprüft. Die Ester sind in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln noch leichter löslich als die entsprechenden 3,5-Dinitro-benzoate. Die Ester höherer Alkohole erstarren oft wachsartig;

²) A. Butenandt, E. Hecker u. H. G. Zachau, Chem. Ber. 88, 1185 [1955].

³) A. Bloch, Bull. Soc. chim. France (3) 81, 49, 71 [1904].

⁴) Th. Lennartz, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 248 [1943]; B. H. Nicolet u. J. Sacks, J. Amer. chem. Soc. 47, 2348 [1925].

⁵) E. Hecker, unveröff. Versuche.

⁶) N. D. Cheronis, Micro- and Semimicro-Methods in A. Weissberger, Techn. of Org. Chemistry, Interscience Publ., New York 1954.

⁷) R. L. Shriner u. R. C. Fuson, Identification of Org. Compounds 3. Aufl., Wiley Sons Inc., New York 1948.

⁸) K. Ladenburg, E. Fernholz u. E. S. Wallis, J. org. Chemistry 8, 294 [1939].

⁹) J. P. Riley, J. chem. Soc. [London] 1952, 2108.

¹⁰) O. Isler, W. Huber, A. Ronco u. M. Kofler, Helv. chim. Acta 80, 1926 [1947].

¹¹) C. D. Robeson u. J. G. Baxter, J. Amer. chem. Soc. 69, 136 [1947].

¹²) W. S. Reich, Biochem. J. 83, 1000 [1939].

¹³) G. H. Coleman, A. G. Farnham u. A. Miller, J. Amer. chem. Soc. 64, 1501 [1942].

¹⁴) K. Freudenberg u. G. Hüll, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 237 [1941].

¹⁵) R. A. Boissonnas, Experientia [Basel] 3, 238 [1947].

¹⁶) J. G. Baxter, C. D. Robeson, J. D. Taylor u. R. W. Lehman, J. Amer. chem. Soc. 65, 918 [1943].

¹⁷) E. J. Umberger u. J. M. Curtis, J. biol. Chemistry 178, 265 [1949].

¹⁸) Org. Syntheses 25, 86, 87.

*) Während der Niederschrift der vorliegenden Arbeit haben E. O. Woolfolk, F.-E. Beach u. S. P. McPherson, J. org. Chemistry 20, 391 [1955], Ester der Azobenzol-carbonsäure-(4) mit zahlreichen Alkoholen beschrieben.

da außerdem ihre Schmelzpunkte niedrig liegen (vergl. Tafel 1), entsprechen sie den oben definierten Anforderungen wenig. Ein besser geeignetes Reagens auf Alkohole konnte – unter Erhaltung der intensiven Farbe – durch Einführung einer Nitrogruppe in die Azobenzol-carbonsäure-(4) erhalten werden.

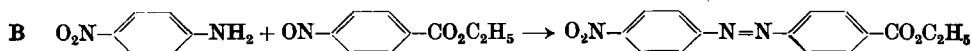
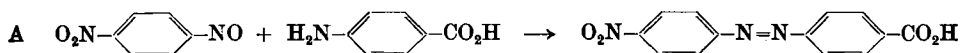
Tafel 1. Schmelzpunkte der Azobenzol-carbonsäure-(4) und der Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) sowie ihrer Derivate in °C

Säure	Chlorid	Äthyl- ester	n-Butyl- ester	n-Octyl- ester	n-Dodecyl- ester
Azobenzol-carbonsäure-(4) ... 248.5–249.5	94.5–95.5	86–87	69–70	60.5–61	66–67
2'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) 287–287.5	129–131	86.5–87	54.5–55.5	55–55.5	60.5–62
3'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) 268	110.5–112	117.5–118	96	56–57	57–58
4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) 318	162–163	162–163	131.5–132.5	111–112	110–111

Für die Stellung der Nitrogruppe waren die verschiedenen Möglichkeiten in beiden Benzolringen zu erwägen. Da der Schmelzpunkt der bekannten 2-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)¹⁹⁾ tiefer liegt als der Schmelzpunkt der Azobenzol-carbonsäure-(4), wurden die bisher nicht beschriebenen 2', 3'- und 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) auf verschiedenen Wegen synthetisiert.

Die Darstellung der drei gesuchten Säuren gelang mit Ausbeuten zwischen 85 und 95 % durch Kondensation der entsprechenden Nitro-nitrosobenzole mit 4-Amino-benzoesäure in Eisessig nach Formelschema A. Die 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) konnte außerdem durch Nitrierung von Azobenzol-carbonsäure-(4) gewonnen werden.

Das 2-, 3- und 4-Nitro-nitrosobenzol wurde jeweils durch Oxydation des entsprechenden Nitranilins mit Caro'scher Säure oder mit Peressigsäure dar-



gestellt^{20, 21, 22)}. Als Hauptprodukt entsteht bei dieser Oxydation – wahrscheinlich durch Kondensation der Nitroso- und der Hydroxylamin-Stufe – das entsprechende Dinitro-azoxybenzol²²⁾, daneben das Nitro-nitrosobenzol und in kleiner Menge auch das entsprechende Dinitrobenzol.

Die Ausbeuten lagen bei Verwendung der käuflichen, 40-proz. Peressigsäure unter den verschiedensten Versuchsbedingungen zwischen 10 und 15 %, bei Verwendung von Caro'scher Säure um 10 % Nitro-nitrosobenzol. Durch Anwendung von 50-proz. Peressigsäure,

¹⁹⁾ A. Werner u. W. Peters, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 191 [1906].

²⁰⁾ E. Bamberger u. R. Hübner, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3803 [1903].

²¹⁾ J. D'Ans u. A. Kneip, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1136 [1915].

²²⁾ F. P. Greenspan, Ind. Engng. Chem. **39**, 847 [1947].

die nach D'Ans und Kneip dargestellt wurde²¹), konnte die Ausbeute auf 33% gesteigert werden. Das bei der Reaktion anfallende Dinitrobenzol kann – im Falle der 2- und 4-disubstituierten Verbindung – nach R. Kuhn und F. Weygand²³) in die Nitro-nitroso-Verbindungen übergeführt werden, so daß die Ausbeute an diesen Verbindungen etwas günstiger liegt.

Da die Nitro-nitrosobenzole verhältnismäßig schwer zugänglich sind, wurde versucht, die 2'-, 3'- und 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) durch Kondensation von 2- bzw. 3- bzw. 4-Nitranilin mit der leichter zugänglichen 4-Nitrosobenzoessäure²⁴) zu gewinnen. Die Komponenten konnten jedoch auch in siedendem Eisessig nicht zur Reaktion gebracht werden. Ursache dafür ist vielleicht die Schwerlöslichkeit der verwendeten Nitroso-benzoessäure in Eisessig.

Die Löslichkeit der Nitroso-benzoessäure in Eisessig und den üblichen organischen Lösungsmitteln ist von Alway^{24, 25}) näher beschrieben worden. Wir haben gefunden, daß sich die schwer lösliche Form der Säure in Dimethylformamid verhältnismäßig gut, in Glykolmonomethyläther mäßig gut löst. Kondensationsversuche in diesen Lösungsmitteln mit und ohne Zusatz von Eisessig und Trichloressigsäure blieben jedoch ebenfalls ohne Erfolg.

Leichter gelang die Kondensation der Nitraneline mit dem Äthylester der 4-Nitroso-benzoessäure in Eisessig nach Formelschema B. Sie verlief bei 3- und 4-Nitranilin nahezu quantitativ, wenn man dem Reaktionsgemisch 10–15% Trichlor- oder Trifluoressigsäure zusetzt. 2-Nitranilin konnte unter denselben Versuchsbedingungen nur teilweise zur Umsetzung gebracht werden. Aus den entstehenden Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-äthylestern sind die freien Säuren bzw. deren Salze durch Verseifung leicht zu gewinnen.

4-Nitroso-benzoessäure-äthylester wurde von Alway²⁵) durch Reduktion von 4-Nitrobenzoessäure-äthylester mit Zink in Alkohol-Eisessig und anschließende Oxydation der Hydroxylamin-Stufe mit Dichromat-Schwefelsäure dargestellt. Wir konnten Reaktionsbedingungen ermitteln, unter denen sich der Ester in höheren Ausbeuten gewinnen läßt.

Mit Hilfe des 4-Nitroso-benzoessäure-äthylesters sind die Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) leicht zugänglich und in guter Ausbeute darstellbar.

Die Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) (bzw. deren Kaliumsalze) ließen sich durch Kochen in einem Gemisch aus gleichen Teilen Thionylchlorid und Toluol in Gegenwart von Natriumcarbonat in fast quantitativer Ausbeute in die Säurechloride überführen. Diese lieferten durch Umsetzen mit *n*-Butanol, *n*-Octanol und *n*-Dodecanol in Benzol unter Pyridinzusatz die Ester dieser Alkohole in guter Ausbeute. Auf demselben Wege wurde auch der Azobenzol-carbonsäure-(4)-äthyl-, -*n*-butyl-, -*n*-octyl- und -*n*-dodecylester erhalten.

Die Säurechloride sind relativ unempfindlich gegen Feuchtigkeit. Beispielsweise änderten sich die Schmelzpunkte des 3'- und 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorids nach 6tägigem Stehenlassen an der Luft nicht. 3,5-Dinitro-benzoessäure-chlorid geht bei gleicher Behandlung quantitativ in 3,5-Dinitro-benzoessäure über.

Die Schmelzpunkte der Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4), ihrer Chloride und ihrer Ester zeigt Tafel 1, zusammen mit den Daten für die Azobenzol-carbon-

²³) Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1969 [1936].

²⁴) F. J. Alway, J. Amer. chem. Soc. **82**, 385 [1904]; Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 333 [1904]. ²⁵) F. J. Alway u. R. A. Gortner, J. Amer. chem. Soc. **82**, 400 [1904].

²⁶) F. J. Alway u. R. M. Pinckney, J. Amer. chem. Soc. **82**, 398 [1904]; F. J. Alway u. A. B. Walker, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2312 [1903].

säure-(4) und ihre entsprechenden Derivate. Man erkennt, daß die Schmelzpunkte der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) sowie die ihrer Derivate wesentlich höher liegen als die Schmelzpunkte der anderen Säuren und ihrer Derivate, die untereinander ähnlich sind.

Auch in der Löslichkeit und in der Kristallisationstendenz der in Tafel 1 aufgeführten Verbindungen bestehen Unterschiede, die die Sonderstellung der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) und ihrer Derivate zeigen. Beispielsweise sind die Ester der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) in *n*-Heptan, Cyclohexan, *n*-Hexan und z. T. auch in Benzol, Acetonitril und Aceton nur mäßig löslich, so daß sie durch Umkristallisieren aus diesen Lösungsmitteln leicht gereinigt werden können. Die Löslichkeit der übrigen Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester ist dagegen ähnlich den Azobenzol-carbonsäure-(4)-estern: sie sind in den genannten Lösungsmitteln leicht löslich und kristallisieren auch nicht sehr gut.

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester von Alkoholen

Die durch vergleichende Untersuchung der Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester ermittelten besonders günstigen Eigenschaften der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester wurden an weiteren Estern verschiedener Alkohole untersucht und überprüft.

Nach Umsetzung der trockenen Alkohole mit 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid in Benzol unter Pyridinzusatz bei Zimmertemperatur wurden die rohen Ester durch Filtrieren über eine Aluminiumoxyd-Säule vorgeeignet. Danach wurde aus geeigneten Lösungsmitteln jeweils bis zum konstanten Schmelzpunkt umkristallisiert.

Die Ester von gesättigten, primären und sekundären Alkoholen konnten nach der Filtration über Aluminiumoxyd in Ausbeuten zwischen 85 und 95 % isoliert werden. Bei ungesättigten Alkoholen wie Sorbinol, 4-Methyl-penten-(3)-ol-(2), Geraniol, Nerol und auch bei Phenolen lag die Ausbeute an Ester niedriger. Tertiäre Alkohole können nach der im Versuchsteil angegebenen Vorschrift nicht verestert werden.

Zur Verseifung versetzte man eine benzolische Lösung der Ester mit einer Lösung von Kaliumhydroxyd in Glykolmonomethyläther und ließ einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dabei fiel das Kaliumsalz allmählich aus.

Die dargestellten Ester sind in Tafel 2 mit Schmelzpunkten und Extinktionen aufgeführt. Die Schmelzpunkte der Ester – mit Ausnahme des Derivates vom Nerol und vom β,δ -Dimethyl-sorbinol – liegen über 100°. Bei den unverzweigten primären Alkoholen fällt der Schmelzpunkt vom Methylester bis zum Pentylester ab und bleibt dann vom Hexylester bis zum Cetylerster (C_{16}) nahezu konstant. Ähnliche Verhältnisse findet man bei vielen Derivaten dieser Alkohole (z. B. α -Naphthylurethane⁷⁾, 3,5-Dinitro-benzoesäure-ester⁷⁾). Die 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester höherer Alkohole lassen sich trotz dieser Erscheinung identifizieren, wenn man das Äquivalentgewicht der reinen Ester durch Messung der UV-Absorption bestimmt. Außerdem sind die Misch-Schmelzpunkte der Ester deutlich erniedrigt, wie Tafel 3 zeigt.

Tafel 2. Schmelzpunkte und Extinktionen einiger 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester

Alle Schmelzpunkte wurden im Röhrchen bestimmt, die Extinktionen in alkohol. Lösung bei 331–332 m μ mit dem Beckman-Quarzspektrophotometer, Modell DU, gemessen *)

Ester von	Schmp. °C	ϵ
Methanol	186–187	31600
Äthanol	162–163	30900
n-Propanol	144–145	29900
Isopropylalkohol	178–180	30700
n-Butanol	131.5–132.5	31400
n-Pentanol	124–125	29900
n-Hexanol	110–111	31050
n-Octanol	111–112	31600
n-Decanol	110–111	29700
n-Dodecanol	110–111	31400
Myristylalkohol	110–110.5	30250
Cetylalkohol	110–111	29800
2,3-Dimethyl-pentanol**)	160–161	30300
2,4-Dimethyl-hexanol**)	117–117.5	31300
Benzylalkohol	158–159	32900
β -Phenyl-äthanol	164–165	29800
Cyclopentanol***)	153	—
Cyclohexanol***)	164.5–165	30100
2-Methyl-cyclohexanol	126–127	31200
3-Methyl-cyclohexanol	127–128	30950
4-Methyl-cyclohexanol	178–179	31500
Cholesterin	178.5–179.5	31870
4-Methyl-penten-(3)-ol-(2)	158–160'	31000
Sorbinol	158–159	30700
β , δ -Dimethyl-sorbinol**)	80–81	30200
Geraniol	107–109	31050
Nerol	90–91.5	31800
Phenol	207–209	32800
p-Kresol	168–169	32600
β -Naphthol	209–210.5	33000

*) Fräulein G. Schild habe ich für die Messung, Herrn Dozent Dr. H. Dannenberg für die Diskussion der UV-Spektren zu danken.

**) Diese Ester wurden von Herrn Dozent Dr. El Sayed Amin nach den unten angegebenen Vorschriften hergestellt.

***) Diese Ester wurden von Herrn Dipl.-Chem. N. D. Tam dargestellt.

Tafel 3. Misch-Schmelzpunkte einiger 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester höherer Alkohole

Es wurden jeweils etwa gleiche Mengen der Ester verwendet

Mischung aus den Estern von	Misch-Schmelzpunkt °C
Cetylalkohol-Myristylalkohol	106–108
Dodecanol-Decanol	107–108.5
Decanol-Octanol	106–108
Octanol-Hexanol	103.5–106
Dodecanol-Octanol	103–105

Das UV-Spektrum der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester zeigt bei 331–332 m μ eine hohe Absorptionsbande, deren Extinktion innerhalb der Meßfehler vom Alkoholrest unabhängig ist. Als Mittelwert aus den Extinktionen der in Tafel 2 aufgeführten Ester ergibt sich $\epsilon = 30880$ mit einem mittleren Fehler der Einzelmessung von ± 800 Einheiten. Die Extinktionen der Phenol-ester liegen etwas höher und wurden zur Berechnung des Mittelwertes nicht herangezogen. Die hohe Extinktion ist besonders vorteilhaft zur quantitativen Erfassung von Mikromengen und zur Äquivalent- und Molekulargewichtsbestimmung durch Messung der UV-Absorption. Außerdem erleichtert die hohe Extinktion die Erfassung sehr kleiner Mengen der Ester bei chromatographischen Trennungen und bei der multiplikativen Verteilung, worüber demnächst an anderer Stelle berichtet wird. Versuche, die günstigen Eigenschaften des 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-Restes auch zur Charakterisierung von Fettsäuren heranzuziehen, sind im Gange.

Herrn Prof. Butenandt danke ich herzlich für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse. Für wertvolle technische Assistenz habe ich Herrn Manfred Müller zu danken.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fa. A. Bernhard, Mühlheim/Ruhr, und Fa. Dr. A. Schoeller, Kronach/Oberfranken, ausgeführt. Der Persäuregehalt der Lösungen wurde jodometrisch bestimmt.

2-, 3- und 4-Nitro-nitrosobenzol

Die Reaktionsbedingungen für die Darstellung der Nitro-nitrosobenzole wurden am 4-Nitranilin untersucht. Da Ansätze mit Caroscher Säure nach Bamberger und Hübner²⁰⁾ nur unbefriedigende Ausbeuten lieferten, wurde Peressigsäure nach D'Ans und Kneip²¹⁾ zu Oxydationsversuchen herangezogen:

4-Nitro-nitrosobenzol: Eine Suspension von 6.2 g 4-Nitranilin in 125 cm Wasser wird in einer Pulverflasche unter Umschwenken mit 16.2 g einer 51-proz. Peressigsäure-Lösung versetzt, 72 Stdn. auf der Maschine geschüttelt und 48 Stdn. stehen gelassen. Nach Absaugen wird der gelbbraune Niederschlag mit Wasser gut gewaschen und in möglichst kleinen Portionen mit Wasserdampf destilliert. Es werden 5 Fraktionen aufgefangen:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1. 1.398 g 113–117° | 3. 0.265 g 116–124° |
| 2. 0.435 g 113–115° | 4. 0.485 g 157–159° |
| 5. 0.619 g 159–163° | |

Die Fraktionen 1 und 2 stellen nahezu reines 4-Nitro-nitrosobenzol dar (Schmp. 118.5–119°²¹⁾). Sie werden vereinigt (1.833 g = 33%), ebenso die Fraktionen 4 und 5, die im wesentlichen aus *p*-Dinitrobenzol (Schmp. 173.5–174°²¹⁾) bestehen. Frakt. 3, ein Gemisch beider Verbindungen, kann zusammen mit Fraktionen ähnlicher Zusammensetzung anderer Ansätze noch einmal mit Wasserdampf destilliert und aufgetrennt werden. Auch aus den Fraktionen 4 und 5 ist auf diese Weise noch etwas 4-Nitro-nitrosobenzol zu gewinnen. Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation werden 2 g 4,4'-Dinitro-azoxybenzol (Schmp. 190–191°) erhalten.

Bei der Herstellung größerer Mengen mittels handelsüblicher 40-proz. Peressigsäure-Lösung*) wurden entsprechend dem geringeren Gehalt an Persäure schlechtere Ausbeuten an 2- und 4-Nitro-nitrosobenzol erhalten. Vergleichbare Ausbeuten fielen bei der Oxydation von 3-Nitranilin an. Die nachfolgende Vorschrift wurde auch zur Darstellung von 2- und 4-Nitro-nitrosobenzol angewandt.

*) Den Elektrochemischen Werken A.G. München danken wir für die Überlassung von Peressigsäure.

3-Nitro-nitrosobenzol: 24 ccm 40-proz. Peressigsäure-Lösung werden mit 50 ccm Wasser verdünnt und unter Eiskühlung tropfenweise mit 50 ccm 1.5 *n* NaOH versetzt. In die dadurch erhaltene noch schwach saure Lösung werden 10 g 3-Nitranilin eingetragen. Die Suspension wird 55 Stdn. geschüttelt. Nach Auswaschen mit Wasser wird wie oben mit Wasserdampf destilliert. Das 3-Nitro-nitrosobenzol schlägt sich im Kühler in Form von grünen Tröpfchen nieder, die sofort erstarren. Ausb. 4 g (36% d.Th.), Schmp. 90–92°.

4-Nitroso-benzoesäure-äthylester: In die Lösung von 5 g 4-Nitro-benzoesäure-äthylester in 50 ccm Glykolmonomethyläther und 10 ccm Eisessig trägt man innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. 4.5 g Zinkstaub unter ständigem Schütteln ein und leitet Kohlendioxyd darüber. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen unter Kohlendioxyd wird vom entstandenen Niederschlag schnell abgesaugt und der Filtrerrückstand mit möglichst wenig Glykolmonomethyläther gewaschen.

Die vereinigten Filtrate werden innerhalb von 15 Min. unter ständigem Schütteln in eine eingekühlte Lösung von 25 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 200 ccm wäbr. Alkohol (160 ccm Wasser, 40 ccm Alkohol) eingetragen. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen in Eiswasser wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasserdampf destilliert. Ausb. 3.0–3.25 g (65–70%) roher 4-Nitroso-benzoesäure-äthylester. Nach Umkristallisation aus Alkohol gelbe Nadeln, Schmp. 83–84°. In der Mutterlauge reichert sich 4-Nitro-benzoesäure-äthylester an.

Durch Oxydation von 10 g 4-Amino-benzoesäure-äthylester mit einem Gemisch aus 24 ccm 40-proz. Peressigsäure und 75 ccm Wasser und anschließende Wasserdampfdestillation konnte 4-Nitroso-benzoesäure-äthylester in 35–40% Ausbeute gewonnen werden.

2', 3'- und 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)

Aus Nitro-nitrosobenzol und 4-Amino-benzoesäure: Gleiche Mengen Nitro-nitrosobenzol*) und 4-Amino-benzoesäure werden in getrennten Gefäßen mit jeweils der 10fachen Menge Eisessig auf 60° erwärmt und nach Lösung unter Umschwenken vereinigt. Es tritt alsbald Dunkelfärbung ein, und die Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) scheidet sich ab. Das Reaktionsgemisch wird noch 3 Stdn. auf 60° gehalten. Nach Erkalten wird die ausgeschiedene Säure abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und getrocknet. Ausbeute 85–90%. Durch Eingießen der Mutterlauge in Wasser kann noch eine geringe Menge roher Säure gewonnen werden.

Aus Nitranilin und Nitroso-benzoesäure-äthylester: 5 g 4-Nitroso-benzoesäure-äthylester**) und 4.2 g 4-Nitranilin werden in einem Gemisch aus 100 ccm Eisessig und 15 g Trichloressigsäure 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser gegossen und der ausgeschiedene Ester in Benzol-Äther (1:1) aufgenommen. Nach Einengen der Lösung auf ca. 250 ccm wird über 100 g Aluminiumoxyd (Woelm, neutral, Akt. I–II nach Brockmann) filtriert. Ausb. 7.26 g (87%).

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-äthylester, aus Benzol und Alkohol-Aceton, Schmp. 162–163°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3$ (299.3) Ber. C 60.20 H 4.38 N 14.04 Gef. C 60.24 H 4.37 N 14.29

Ganz entsprechend wird der 3'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-äthylester (Schmp. 117.5–118° aus Cyclohexan) dargestellt. Das Reaktionsprodukt, das man unter denselben Bedingungen aus 2-Nitranilin und 4-Nitroso-benzoesäure-äthylester erhält, muß

*) Es können die durch Wasserdampfdestillation gewonnenen, rohen Nitro-nitrosobenzole eingesetzt werden. Die Ausbeute an Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) wird dann etwas niedriger.

**) Auch der rohe 4-Nitroso-benzoesäure-äthylester kann verwendet werden; der den Ester begleitende 4-Nitro-benzoesäure-äthylester wird beim Umkristallisieren des Reaktionsproduktes entfernt, wie Dr. med. D. Stamm am hiesigen Institut zeigen konnte.

im Anschluß an den oben beschriebenen Aufarbeitungsgang zur weiteren Reinigung an Al_2O_3 (Akt. I nach Brockmann) chromatographiert werden. Ausb. ca. 50% 2'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-äthylester, Schmp. 86,5–87° aus Cyclohexan.

Zur Verseifung werden 5 g eines Esters in 250 ccm Benzol oder Cyclohexan gelöst und mit 25 ccm Glykolmonomethyläther versetzt, der die äquivalente Menge Kaliumhydroxyd gelöst enthält. Nach 12stdg. Aufbewahren wird das ausgeschiedene Kaliumsalz abgesaugt und 3 Stdn. bei 130° getrocknet. Ausb. 5,10 g (90%). Das Kaliumsalz wird entweder mit Thionylchlorid zum Säurechlorid (vergl. unten) oder durch mehrstündiges Schütteln mit 2 *n* HCl zur Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) umgesetzt.

Die rohen Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) sind nach einmaliger Umkristallisation aus Glykolmonomethyläther rein. Am schwersten löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln ist die 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4). Sie muß aus viel Glykolmonomethyläther umkristallisiert werden und ist unlöslich oder schwer löslich in Eisessig, Nitromethan, Äthan, Methanol, Benzol, Chloroform, Essigester, Aceton, Tetrahydrofuran und gesättigten Kohlenwasserstoffen; mäßig löslich in Dioxan, Dimethylformamid und Glykolmonomethyläther. Vor dem Schmelzen im offenen Röhrchen beginnen alle drei Nitroazobenzol-carbonsäuren-(4) zu sublimieren.

2'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4): Braune Nadeln, Schmp. 287–287,5°. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ (271.2) Ber. C 57.56 H 3.34 N 15.49 Gef. C 57.51 H 3.15 N 15.44

3'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4): Rote Nadeln, Schmp. 268°. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ (271.2) Ber. C 57.56 H 3.34 N 15.49 Gef. C 57.49 H 3.28 N 15.73

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4): Rote Nadeln, Schmp. 318°. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ (271.2) Ber. C 57.56 H 3.34 N 15.49 Gef. C 57.77 H 3.39 N 15.68

Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chloride

Die im folgenden gegebene Vorschrift für 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid gilt sinngemäß auch für die beiden anderen Säurechloride, deren Schnüpp. in Tafel 1 angegeben sind.

16 g 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4) werden mit 16 g trockenem Natriumcarbonat fein verrieben und mit einem Gemisch aus 60 ccm gereinigtem Thionylchlorid und 60 ccm Toluol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Toluol-Thionylchlorid-Gemisch wird danach, zuletzt i. Vak., abdestilliert. Den Trockenrückstand zieht man mehrere Male mit möglichst wenig heißem Benzol aus. Das Säurechlorid kristallisiert aus den vereinigten Benzol-Lösungen in kleinen Blättchen oder in Nadeln. Ausb. 14 g (94%), Schmp. 159–161°. Nach Umkristallisieren aus ca. 70 ccm Benzol 12 g, Schmp. 162–163°, aus der Mutterlauge 4,22 g, Schmp. 157–162°. Das nicht vollkommen reine Produkt aus den Mutterlaugen kann ohne weiteres zu Veresterungen herangezogen werden, wenn der Ester danach durch Chromatographie gereinigt wird (vergl. unten).

Geht man von den oben beschriebenen Kaliumsalzen der Nitro-azobenzol-carbonsäuren aus, so kommt die Hälfte des Gewichts Natriumcarbonat zur Anwendung. Die Ausbeuten an Säurechlorid bleiben gleich.

Ester der Azo- und der Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4)

Zur Veresterung von Alkoholen mit Säurechloriden der Nitro-azobenzol-carbonsäuren-(4) hat sich die nachfolgende Vorschrift bewährt, die auch zur Veresterung von Alkoholen mit Azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid verwendet wurde.

Darstellung der Ester: 0,5 mMol des Alkohols und 0,725 mMol des Säurechlorids werden in 7 ccm wasserfreiem Benzol, u. U. unter schwachem Erwärmen, gelöst. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur gibt man zu dem Gemisch 1,5 mMol Pyridin und läßt nach gründlichem Durchschütteln der Lösung 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Wenige Minuten nach dem Pyridinzusatz fällt ein roter Niederschlag aus, wahrscheinlich ein Additionsprodukt des Säurechlorids an Pyridin. Zur Beschleunigung der Umsetzung kann man bei wenig empfindlichen Alkoholen größeren Pyridinüberschuß und höhere Temperatur anwenden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit einem Äther-Ben-

zol-Gemisch (1 : 1) in einen Scheidetrichter gespült und mit einer Mischung aus 50 ccm Wasser und 25 ccm 1 *n* H₂SO₄ kräftig durchgeschüttelt. Ein dabei u. U. anfallender roter Niederschlag wird abfiltriert und die Lösung des Esters danach mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen auf ca. 5 ccm wird über 10 g neutralem Al₂O₃ (Akt. II nach Brockmann bei Estern von gesättigten, Akt. III nach Brockmann bei Estern von ungesättigten Alkoholen) filtriert und mit Benzol-Cyclohexan (1 : 1) eluiert. Die Ester werden aus Acetonitril, Aceton, Benzol, Cyclohexan, *n*-Hexan oder *n*-Heptan oder aus geeigneten Gemischen dieser Lösungsmittel bis zum konstanten Schmp. umkristallisiert.

In Tafel 4 sind diejenigen Ester aufgeführt, die analysiert wurden. Die Daten der übrigen Ester sind Tafel 1 bzw. Tafel 2 zu entnehmen.

Tafel 4. Übersicht über die analysierten Ester

Ester des	umkristallisiert aus	Schmp. °C	Brutto- formel	Mol.- Gew.	Analyse		
					C	H	N
Ester der Azobenzol-carbonsäure-(4)							
<i>n</i> -Butanol ..	Aceton, <i>n</i> -Heptan	69–70	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₂	282.3	Ber. 72.32	6.42	9.92
					Gef. 72.70	6.42	10.08
<i>n</i> -Octanol ..	Aceton, <i>n</i> -Heptan	60.5–61	C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N ₂	338.4	Ber. 74.52	7.74	8.28
					Gef. 74.20	7.68	8.46
<i>n</i> -Dodecanol	Aceton, <i>n</i> -Heptan	66–67	C ₂₅ H ₃₄ O ₂ N ₂	394.5	Ber. 76.10	8.69	7.10
					Gef. 76.05	8.75	7.27
Ester der 2'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)							
<i>n</i> -Butanol ..	<i>n</i> -Hexan, Acetonitril	54.5–55.5	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₃	327.3	Ber. 62.37	5.24	12.84
					Gef. 62.66	5.05	13.09
<i>n</i> -Octanol ..	<i>n</i> -Hexan, Acetonitril	55–55.5	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N ₃	383.4	Ber. —	—	10.96
					Gef. —	—	10.89
<i>n</i> -Dodecanol	<i>n</i> -Hexan, Aceton	60.5–62	C ₂₅ H ₃₅ O ₄ N ₃	439.5	Ber. —	—	9.56
					Gef. —	—	9.29
Ester der 3'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)							
<i>n</i> -Butanol ..	Cyclohexan, Aceton-Wasser	96	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₃	327.3	Ber. 62.37	5.24	12.84
					Gef. 62.50	5.34	12.68
<i>n</i> -Octanol ..	Hexan, Acetonitril	56–57	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N ₃	383.4	Ber. 65.78	6.57	10.96
					Gef. 65.48	6.69	10.81
<i>n</i> -Dodecanol	Cyclohexan, Aceton-Wasser	57–58	C ₂₅ H ₃₅ O ₄ N ₃	439.5	Ber. —	—	9.56
					Gef. —	—	9.35
Ester der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)							
<i>n</i> -Butanol ..	Benzol- Cyclohexan	131.5 bis 132.5	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₃	327.3	Ber. 62.37	5.24	12.84
					Gef. 62.41	5.29	13.03
<i>n</i> -Octanol ..	Cyclohexan	111–112	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N ₃	383.4	Ber. 65.78	6.57	10.96
					Gef. 65.87	6.55	10.97
<i>n</i> -Dodecanol	Cyclohexan	110–111	C ₂₅ H ₃₅ O ₄ N ₃	439.5	Ber. 68.31	7.57	9.56
					Gef. 68.40	7.58	9.89
4-Methyl- penten-(3)- ol-(2)	Benzol	158–160	C ₁₉ H ₁₉ O ₄ N ₃	353.4	Ber. 64.58	5.42	11.89
					Gef. 64.54	5.49	11.88
Geraniol ...	<i>n</i> -Heptan	107–109	C ₂₃ H ₂₅ O ₄ N ₃	407.4	Ber. 67.79	6.18	10.31
					Gef. 67.88	6.24	10.32