

ω-Anilino-o-benzoylamino-acétophénone. On dissout 5 gr. du produit bromuré dans 40 cm³ d'alcool, on ajoute 4 gr. d'aniline et on chauffe la solution pendant une demi-heure sur le bain-marie.

On dilue avec de l'eau et un peu d'acide minéral et on cristallise le produit de réaction dans l'alcool. Le nouveau dérivé forme des cristaux jaunâtres fondant à 166°.

0,1275 gr. subst. ont donné 10,3 cm³ N₂ (18°, 695 mm.)

C₂₁H₁₈O₂N₂ Calculé N 8,48; trouvé N 8,66%,

Si l'on condense ce produit avec de l'isatine en solution de potasse caustique à 33 %, le groupement benzoyle est éliminé et l'on obtient facilement le produit de condensation de formule XXIV.

Institut de chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

20. Über die stereoisomeren Formen des o,p'-Dinitro-stilbens: Phenanthren-Synthesen III

(5. Mitteilung über cis-trans-isomere Stilbene¹⁾)

von Paul Ruggli und Alfred Dinger.

(7. II. 41.)

In früheren Arbeiten²⁾ haben wir die Bedeutung der cis-Konfiguration bei o-Amino-stilbenen für das Gelingen der Phenanthren-synthese nach *R. Pschorr* hervorgehoben. Andererseits kann das Eintreten dieses Ringschlusses als Beweis für die cis-Konfiguration von Stilbenderivaten benutzt werden und ist ein nützliches Kriterium, wenn andere Eigenschaften, z. B. die Stabilitätsverhältnisse der Isomeren, keine sichere Aussage gestatten. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in der vorliegenden Arbeit das noch unbekannte o,p'-Dinitro-stilben (V, VII) untersucht³⁾, das sich insofern bemerkenswert verhält, als hier auch die cis-Form recht stabil ist und beide Stereoisomere denselben Schmelzpunkt (140°) besitzen, was die Aufklärung etwas verzögerte; doch geben beide Formen eine Schmelzpunkts-erniedrigung miteinander. Die zufällige Identität der Schmelzpunkte ist übrigens nicht sehr auffallend, da die Schmelzpunkte von cis- und trans-o-Nitro-stilben (65° bzw. 73°)⁴⁾ auch nahe beieinander liegen.

¹⁾ Frühere Mitteilungen *Helv.* **18**, 853 (1935); **19**, 996, 1288 (1936); **20**, 37 (1937).

²⁾ *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* **19**, 1288 (1936); **20**, 37 (1937).

³⁾ Andere cis-trans-Paare der Stilbenreihe sind inzwischen von *C. Weygand* und Mitarbeitern untersucht worden, vgl. *J. pr. [2]* **151**, 204, 227, 231 (1938); *B.* **71**, 2474 (1938); **73**, 765, 771 (1940).

⁴⁾ *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* **20**, 38, 44 (1937). Der in der früheren Literatur erwähnte niedrigere Schmelzpunkt der cis-Form bezog sich auf ein unreines Präparat der damals schwer zugänglichen Verbindung.

Die trans-Form des o,p'-Dinitro-stilbens ist schwerer löslich als die cis-Form, doch genügt dies meist nicht zur Trennung.

Da nach früheren Erfahrungen die Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Phenylessigsäure infolge der Abstossung der Phenylgruppe des Aldehyds durch die negative Carboxylgruppe der Säure die grösste Aussicht auf cis-Stellung der beiden Phenylkerne bietet, wurde durch Kondensation von o-Nitro-benzaldehyd mit p-Nitro-phenyl-essigsäure die o,p'-Dinitro-stilben- μ' -carbonsäure (I) dargestellt. Sie gibt bei der katalytischen Reduktion die entsprechende Diaminosäure (II), welche beim Diazotieren und Verkochen Phenanthren-carbonsäure (III) liefert und demnach sterisch der Konfiguration II entspricht.

Die Decarboxylierung der o,p'-Dinitro-stilben- μ' -carbonsäure (I), welche durch rasches Erhitzen mit Chinolin und Kupferchromit-Katalysator durchgeführt wird, verläuft nicht so glatt wie diejenige der mono-Nitroverbindung. Während letztere ohne weiteres 70% cis-o-Nitro-stilben ergibt, lassen sich aus dem Decarboxylierungsprodukt der o,p'-Dinitro-stilben- μ' -carbonsäure durch Krystallisation 33% reine cis-Form des o,p'-Dinitro-stilbens (V) abtrennen, während weitere 23% als cis-trans-Gemisch anfallen, die kaum zu trennen sind und daher am besten durch Umlagerung in die einheitliche trans-Form (VII) verwandelt werden.

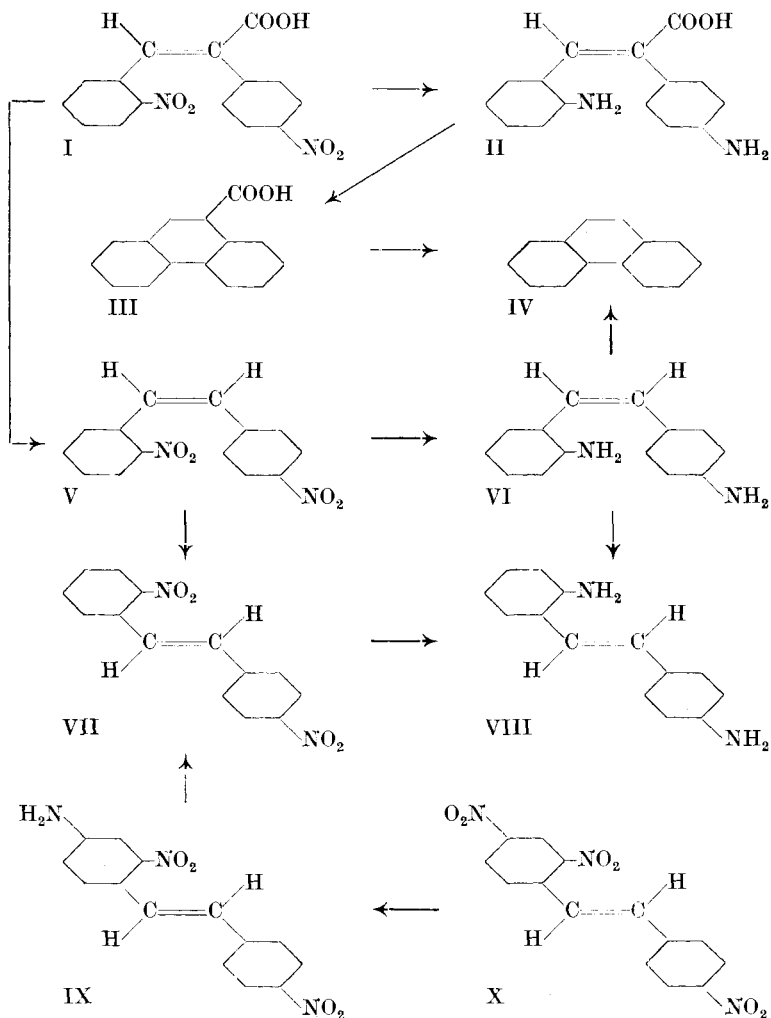
Diese Umwandlung erfolgt verhältnismässig schwierig¹⁾. Kochen mit Salzsäure oder Chinolin ist wirkungslos; offenbar ist der Unterschied im Energiehalt beider Formen nicht gross. Wohl aber gelingt die Umwandlung durch Kochen mit jodhaltigem Nitrobenzol. Natürlich kann die für das cis-trans-Gemisch empfohlene Umlagerung auch mit der reinen cis-Form ausgeführt werden. Das hierbei erhaltene trans-o,p'-Dinitro-stilben (VII) schmilzt gleichfalls bei 140° und gibt mit der cis-Form eine Schmelzpunktserniedrigung von etwa 20°.

Um die trans-Form noch auf einem direkten Wege darzustellen, wurden verschiedene Methoden versucht.

In Anlehnung an eine Arbeit von H. Meerwein, E. Buchner und K. van Emster²⁾, in der u. a. Stilbensynthesen durch α -Phenylierung von Zimtsäure (bzw. ihrem Ester) mit Diazoverbindungen beschrieben sind, wurde versucht, aus Diazo-p-nitranilin und o-Nitro-zimtsäure-ester den μ' -Carbonsäure-ester des o,p'-Dinitro-stilbens darzustellen, doch blieb die Reaktion aus; sie war auch nach den Angaben der genannten Forscher über den Geltungsbereich der Reaktion wenig aussichts voll.

¹⁾ Neuere Arbeiten über Stilbenumlagerungen vgl. bei M. S. Kharasch, J. V. Mansfield und F. R. Mayo, Am. Soc. **59**, 1155 (1937); Y. Urushibara und O. Simamura, Bl. chem. Soc. Japan **12**, 507 (1937); C. **1939**, I. 3145; W. T. J. Taylor und Q. R. Murray, Soc. **1938**, 2078; Y. Urushibara und O. Simamura, Bl. chem. Soc. Japan **13**, 566 (1938); C. **1940**, II. 1700.

²⁾ J. pr. [2] **152**, 237 (1938).



Naturgemäss musste eine „carboxylfreie“ Synthese am sichersten zur trans-Form führen. Wir gingen daher von der Kondensation des 2,4-Dinitro-toluols mit p-Nitro-benzaldehyd aus und reduzierten in dem bereits bekannten¹⁾ o,p,p'-Trinitro-stilben (X) mit Ammoniumsulfid die p-Nitrogruppe im dinitrierten Phenylkern. Dass hierbei gerade die p-Nitrogruppe angegriffen wird, während mit Zinn(II)-chlorid die o-Nitrogruppe reagieren würde, haben *J. Thiele* und *R. Escales*²⁾ am Beispiel des 2,4-Dinitro-stilbens gezeigt. Das erhaltene schwarzrote p-Amino-o-p'-dinitro-stilben (IX) liess sich diazotieren und das leicht isolierbare Diazoniumsalz mit Alkohol und

¹⁾ *J. Thiele* und *R. Escales*, B. **34**, 2847 (1901).

²⁾ loc. cit., S. 2845.

Kupferpulver verkochen, wobei einheitliches trans-o,p'-Dinitrostilben (VII) entstand. Es wurde mit dem durch Umlagerung der cis-Form erhaltenen Produkt identifiziert.

Die Reduktion des cis-o,p'-Dinitrostilbens (V) wurde katalytisch mit Raney-Nickel durchgeführt. Sie ergab das cis-o,p'-Diaminostilben (VI), das auch durch ein Diacetylderivat (Smp. 180°) gekennzeichnet wurde. Mit diesem cis-Diamin gelingt die Synthese von Pschorr. Allerdings sind hier zwei Aminogruppen zu diazotieren und zu verkochen, so dass die Ausbeute an Phenanthren (IV) mit 17 % begreiflicherweise hinter der aus einem o-Mono-amin erreichbaren zurückbleibt.

Das cis-o,p'-Diaminostilben (VI) vom Smp. 105° lässt sich im Vakuum destillieren, lagert sich aber — wenigstens bei langsamer Destillation — in eine isomere Base vom Smp. 126° um, in welcher die trans-Form des o,p'-Diaminostilbens (VIII) vorliegt. Dem entsprechend lässt sich diese letztere Verbindung auch durch direkte Reduktion von trans-o,p'-Dinitrostilben (VII), am besten wieder auf katalytischem Wege, darstellen. Durch 6-stündiges Kochen mit wässrig-alkoholischer Salzsäure war die cis-trans-Umlagerung hier nicht erreichbar, während sie früher beim p,p'-Diaminostilben¹⁾ auf diesem Wege leicht gelang.

Das trans-o,p'-Diaminostilben (VIII) wurde zur Probe auch den Bedingungen der Phenanthrensynthese (in Alkohol mit Amylnitrit, dann Verkochen) unterworfen, obwohl es natürlich kein Phenanthren liefern kann. Es ergab neben Harz 13 % Stilben. Beim früher untersuchten trans-o-Aminostilben²⁾ hatten wir bei der analogen Reaktion gleichfalls Stilben erhalten, in wässrige Lösung daneben auch trans-o-Oxystilben und Benzaldehyd.

Anhangsweise sei noch die Bromierung der Mittelgruppe in den beiden stereoisomeren o,p'-Dinitrostilbenen erwähnt, die ursprünglich zur Aufklärung des schwer trennbaren cis-trans-Gemisches dienen sollte. Aus diesem letzteren erhält man je nach dem Lösungsmittel mit einer Ausbeute von 39—50 % der Theorie ein bei 212° schmelzendes Dibromid neben einem sehr schwer krystallisierbaren Harz, aus dem eine niedriger schmelzende Substanz (nicht rein) gewonnen werden konnte. Dasselbe Dibromid (212°) wurde aus reinem trans-o,p'-Dinitrostilben (VII) mit 73 %, aus der cis-Form (V) mit 16 % Ausbeute erhalten. (Letztere ergab daneben ein Harz, aus dem noch ein Bromid vom Smp. 165° in kleiner Menge isoliert wurde.) Bekanntlich können solche Dibromide in gewissen Fällen beim Erwärmen mit Pyridin elementares Brom (statt Bromwasserstoff) abspalten. Die Entbromung ergab im vorliegenden Fall mit 72 % Aus-

¹⁾ P. Ruggli und F. Lang, Helv. **19**, 1003 (1926).

²⁾ P. Ruggli und A. Staub, Helv. **20**, 49 (1927).

beute trans-o-p'-Dinitro-stilben (VII). Stereochemisch sagen diese Bromierungsversuche nicht viel aus, da auch bei sterisch einheitlichen Stilbenen cis- und trans-Addition unter Entstehung zweier stereoisomerer Dibromide möglich erscheint, wenn auch eine Form stark bevorzugt ist.

Die Chlorierung des trans-o,p'-Dinitro-stilbens gibt 69 % eines Dichlorids, das nach Reinigung bei 125° schmilzt, während daneben noch kleine Menge höher schmelzender Anteile vorhanden sind. Aus einem cis-trans-Gemisch, das offenbar mehr cis-Form enthielt, wurden 28 % eines bei 204° schmelzenden Dichlorids erhalten.

Beim Behandeln des 125°-Dichlorids mit überschüssiger Natronlauge wurde ein halogenfreier Körper vom Smp. 244° erhalten, der nach seinem hohen Schmelzpunkt, seiner Schwerlöslichkeit (nur aus Nitrobenzol umkrystallisierbar) und seiner auf die Formel $C_{14}H_8O_{2,5}N_2$ stimmenden Formel nicht das o,p'-Dinitro-tolan $C_{14}H_8O_4N_2$ sein kann. Vermutlich ist ein Ringschluss eingetreten.

Dem Kuratorium der Ciba-Stiftung und der Jacques Brodbeck-Sandreuter-Stiftung sprechen wir für die Gewährung von Mitteln unsern verbindlichsten Dank aus.

Experimenteller Teil.

Kondensation von o-Nitro-benzaldehyd mit p-Nitro-phenyl-essigsäure; o,p'-Dinitro-stilben- μ' -carbon-säure (I).

50 g p-Nitro-phenylessigsäure werden in 250 cm³ Wasser gelöst und mit 13,2 g wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert. Nach Eindampfen zur Trockne erhitzt man das gepulverte Natriumsalz 15 Stunden im Trockenschrank auf 110°. 40 g dieses Salzes werden mit 160 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 6 g frischgeschmolzenes Zinkchlorid sowie 29,6 g o-Nitro-benzaldehyd zugegeben. Man erhitzt nun im Rundkolben am Steigrohr mit Calciumchloridverschluss 60 Stunden im Thermostaten auf 70° (Badtemperatur). Bei zeitweisem Umschütteln geht alles mit tiefroter Farbe in Lösung. Nach Erkalten giesst man unter gutem Rühren in 1,5 Liter Wasser. Das ausfallende Öl verwandelt sich in einen zähen rotbraunen Teig, der nach Dekantieren wiederholt mit viel Wasser durchgeknetet wird.

Die rohe Säure wird in 750 cm³ 15-proz. Sodalösung durch kurzes Aufkochen gelöst, durch Filtration von harzigen Nebenprodukten getrennt und noch heiss unter Rühren in 1,3 Liter 10-proz. Salzsäure eingegossen, wobei die Dinitro-stilben-carbonsäure in gelben Flocken ausfällt. Sie wird nach Erkalten abgesaugt und auf Ton abgepresst. Durch Umkrystallisieren aus 300 cm³ siedendem Eisessig erhält man sie in hellgelben Nadelchen vom Smp. 185°; Ausbeute 45 g oder 72 % der Theorie. Sie ist gut löslich in kaltem Essigester oder heissem Eisessig, mässig löslich in heissem Alkohol.

3,920 mg Subst. gaben 8,175 mg CO₂ und 1,135 mg H₂O

4,081 mg Subst. gaben 0,325 cm³ N₂ (21°, 743 mm)

C ₁₅ H ₁₀ O ₆ N ₂	Ber. C	57,32	H	3,18	N	8,92%
	Gef. „	56,71	„	3,23	„	9,04%

Die Kondensation wurde versuchsweise auch mit Piperidin ausgeführt, wobei gleichzeitig Decarboxylierung zu o,p'-Dinitro-stilben eintritt. 1,8 g o-Nitro-benzaldehyd wurde mit 2 g p-Nitro-phenylessigsäure und 5 Tropfen Piperidin am Steigrohr im Ölbad 3 Stunden auf 160° erhitzt, wobei sich Kohlendioxyd entwickelte. Nach Erkalten und Lösen in 15 cm³ Eisessig wurde die Reaktionsmasse in Wasser gegossen und der bald erstarrende dunkelbraune Niederschlag nach Filtration mit Äther ausgekocht. Nach Abdestillieren verblieb in geringer Ausbeute ein gelbes krystallines Produkt, das mit wenig Alkohol von anhaftendem Öl befreit wurde. Nach Umkrystallisieren aus heissem Alkohol lag der Smp. bei 126—127°. Offenbar lag ein Gemisch der cis- und trans-Form vor. Die Substanz war nicht löslich in Alkali, enthielt also keine Carboxylgruppe.

4,071 mg Subst. gaben 9,215 mg CO₂ und 1,395 mg H₂O

3,706 mg Subst. gaben 0,378 cm³ N₂ (21°, 743 mm)

C₁₄H₁₀O₄N₂ Ber. C 62,22 H 3,70 N 10,37%

Gef. „ 61,73 „ 3,83 „ 10,79%

o,p'-Diamino-stilben-μ'-carbonsäure (II).

10 g Dinitrosäure werden in 25 cm³ Alkohol und 50 cm³ Essigester mit 5 g *Raney*-Nickel¹⁾ bei Zimmertemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug meist 4,1 Liter, während für eine Aufnahme von 12 Wasserstoffatomen 4,26 Liter berechnet sind. Man saugt vom Katalysator ab und wäscht mit etwa 30 cm³ Alkohol nach, worauf die vereinigten Filtrate bis auf 25 cm³ abdestilliert werden. Die beim Erkalten ausgeschiedenen Krystalle werden aus 25 cm³ Alkohol umkrystallisiert. Man erhält 5,6 g (70 % der Theorie) gelbliche Krystalle vom scharfen Smp. 186°.

3,506 mg Subst. gaben 9,135 mg CO₂ und 1,695 mg H₂O

3,800 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (18°, 737 mm)

C₁₅H₁₄O₂N₂ Ber. C 71,26 H 5,51 N 11,02%

Gef. „ 71,06 „ 5,41 „ 10,84%

Die o,p'-Diamino-stilben-μ'-carbonsäure ist wenig löslich in kaltem Alkohol oder Essigester, hingegen gut löslich beim Erwärmen. Sie löst sich leicht in verdünnter Natronlauge oder Sodalösung.

Di-acetylderivat. Die fein zerriebene Diaminosäure geht beim Versetzen mit Essigsäure-anhydrid in Lösung und fällt alsbald als Diacetylderivat aus. Smp. 240° aus Eisessig.

3,368 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (20°, 747 mm)

C₁₉H₁₈O₄N₂ Ber. N 8,28 Gef. N 8,44%

Phenanthren-9-carbonsäure (III) aus

o,p'-Diamino-stilben-μ'-carbonsäure (II).

Zu einer Suspension von 0,5 g fein verriebener o,p'-Diamino-stilben-μ'-carbonsäure in 10 cm³ Wasser tropft man unter kräftigem Rühren eine Mischung von 1,3 cm³ konz. Schwefelsäure und 5 cm³ Wasser. Zu der milchigen Suspension gibt man weiter unter Eiskühlung 0,5 g Natriumnitrit in 5 cm³ Wasser tropfenweise hinzu, worauf die gelbe Diazoniumsalzlösung von einigen ungelösten Flocken abfiltriert wird.

Die Diazolösung tropft man in 50 cm³ siedenden Alkohol, der mit einer Messerspitze Kupferpulver versetzt ist. Nach beendeter Gasentwicklung wird heiss abgesaugt und das Filtrat bis auf 10 cm³ abdestilliert. Nach einigem Stehen wird der Niederschlag

¹⁾ Alle Gewichtsangaben über *Raney*-Nickel beziehen sich auf das alkohol-feucht gewogene Metall.

(0,15 g) aus 5 cm³ Eisessig umkrystallisiert und gibt 0,05 g, beim Ausspritzen weitere 0,04 g grauweiße Krystalle von Phenanthren-carbonsäure, Smp. 248—249°. Dass die Ausbeute nur 18% der Theorie beträgt, beruht auf der Verkokung von zwei Diazogruppen, während in den bisher bekannten Beispielen nur eine Diazogruppe verkokt wurde. Durch Sublimation im Vakuum stieg der Smp. auf 252°.

Die Reaktion wurde auch nach dem neueren Verkokungsverfahren von *E. R. Atkinson* und *H. J. Lawler*¹⁾ wiederholt.

o,p'-Dinitro-stilben, eis-Form (V) und eis-trans-Gemisch.

60 cm³ Chinolin²⁾ werden im Ölbad auf 210° erhitzt und mit 1,5 g Kupferchromit-Katalysator³⁾ versetzt. Unter Rühren mit dem Thermometer trägt man in 4—5 Minuten 15 g o,p'-Dinitro-stilben-μ'-carbonsäure ein, wobei eine lebhaft Kohlendioxydentwicklung eintritt. Indessen steigert man die Temperatur auf 220°, so dass nach weiteren 5 Minuten nur noch eine unbedeutende Gasentwicklung zu bemerken ist. Nach raschem Abkühlen giesst man die dunkelbraune Reaktionsmasse in 300 cm³ 10-proz. Salzsäure, worauf das zunächst ölig ausfallende o,p'-Dinitro-stilben allmählich zu einer dunkeln krümeligen Masse erstarrt. Man zerkleinert den Niederschlag möglichst gut und schüttelt 2 solche Portionen gemeinsam mit 1 Liter Äther einige Zeit auf der Schüttelmaschine, wobei sich ein Teil mit gelbroter Farbe löst.

Der ungelöste Teil wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 8 g einer braunschwarzen krümeligen Masse, die mit der 10-fachen Menge Eisessig unter Rückfluss ausgekocht wird. Aus der siedend heiss filtrierte Lösung krystallisieren beim Erkalten 3,5 g feine dunkle Nadeln, die aus der 20-fachen Menge Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert werden. Nach nochmaligem Umlösen aus 80 cm³ Alkohol schmelzen die gelbbraunen Nadelchen konstant bei 140°. Sie sind reines cis-o,p'-Dinitro-stilben (V).

3,862 mg Subst. gaben 8,800 mg CO₂ und 1,355 mg H₂O

4,507 mg Subst. gaben 0,412 cm³ N₂ (21,5°, 745 mm)

C₁₄H₁₀O₄N₂ Ber. C 62,22 H 3,70 N 10,37%

Gef. „ 62,14 „ 3,93 „ 10,38%

Die oben erwähnte gelbrote Ätherlösung wird mit 100 cm³ 10-proz. Salzsäure, Wasser, 50 cm³ 10-proz. Sodalösung und nochmals mit Wasser durchgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat bis auf 50 cm³ abdestilliert. Sie scheidet über Nacht 13 g (50% der Theorie) braunrote Krystalle vom Smp. 115—120° ab, die ein Gemisch von cis- und trans-o,p'-Dinitro-stilben sind. Durch Umlösen des Rohproduktes aus 300 cm³ Alkohol erhält man 11 g orange-farbene Krystalle, ohne dass sich der Schmelzpunkt verändert, doch

¹⁾ Am. Soc. **62**, 1705 (1940).

²⁾ Technisches Chinolin aus Teeröl, durch zweimalige Destillation im Vakuum gereinigt.

³⁾ *H. Adkins* und *R. Connor*, Am. Soc. **53**, 1091 (1931).

kann man durch mehrfach wiederholte Krystallisation schliesslich 5 g reine cis-Form gewinnen, die durch die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Produkt identifiziert wurde, während sie mit der trans-Form eine Schmelzpunktserniedrigung von 20° gab.

Die Produkte aus der Mutterlauge zeigen wieder den Smp. 115—120° und werden zweckmässig nach dem unten beschriebenen Umlagerungsverfahren in die einheitliche trans-Form verwandelt.

1 g cis-Form löst sich in 60 cm³ heissem Alkohol, 1 g reine trans-Form in 115 cm³.

Umwandlung des Gemisches von cis- und trans-o,p'-Dinitro-stilben (oder der reinen cis-Form) in trans-o,p'-Dinitro-stilben (VII).

Die cis-Form ist recht stabil. Kocht man sie mit alkoholisch-wässriger Salzsäure, so kann auch nach mehreren Stunden keine nennenswerte Veränderung beobachtet werden. Auch kann nach einstündigem Kochen mit Chinolin oder Nitrobenzol kein Umlagerungsprodukt gefasst werden. Gut wirksam ist jedoch Nitrobenzol mit Jodzusatz, das bei 210° schon in 10—15 Minuten umlagert. Die Umwandlung tritt auch schon bei 170—180° ein, doch ist ihre Geschwindigkeit dann bedeutend geringer.

5 g cis-trans-Gemisch werden mit 5 cm³ Nitrobenzol und einigen Körnchen Jod auf 205—210° erhitzt. Nach 15 Minuten lässt man erkalten, wobei das trans-o,p'-Dinitro-stilben in gelben feinen Nadeln ausfällt; Ausbeute 4 g vom Smp. 138°. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Eisessig steigt der Smp. auf 140°. Eine Mischprobe mit der cis-Form zeigt starke Erniedrigung, hingegen erweist sich die Substanz mit dem aus o,p,p'-Trinitro-stilben durch Eliminierung der einen Nitrogruppe erhaltenen trans-o,p'-Dinitro-stilben durch die Mischprobe als identisch.

Die Umlagerung liess sich auch mit reiner cis-Form in gleicher Weise ausführen.

Katalytische Reduktion von cis-o,p'-Dinitro-stilben; cis-o,p'-Diamino-stilben (VI).

2 g cis-o,p'-Dinitro-stilben werden in 40 cm³ Essigester teilweise gelöst und nach Zusatz von 2 g Raney-Nickel mit Wasserstoff von geringem Überdruck hydriert. Die Reaktion bleibt nach ungefähr 2 Stunden unter Verbrauch von 1030 cm³ Wasserstoff stehen; berechnet für 12 H-Atome 995 cm³. Die blau fluoreszierende Lösung wird abgesaugt und der Katalysator mit Essigester gewaschen, bis dieser farblos abläuft. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum bis auf etwa 5 cm³ abdestilliert. Nach längerem Stehen im Exsikkator über Schwefelsäure wachsen aus der Lösung schöne sternförmige Krystalle, welche abgesaugt werden; 1,45 g (93 % der Theorie) vom Smp. 102—103°. Zur Reinigung werden 0,8 g in 5 cm³ warmem Chloroform gelöst und allmählich mit 6 cm³ Ligroin versetzt. Beim Erkalten und Reiben entsteht ein hellgelber, krystalliner Niederschlag.

Nach Absaugen und Trocknen erhält man 0,65 g cis-o,p'-Diaminostilben vom Smp. 105°.

3,673 mg Subst. gaben 10,765 mg CO₂ und 2,200 mg H₂O

3,712 mg Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (16°, 740 mm)

C₁₄H₁₄N₂ Ber. C 80,00 H 6,66 N 13,33%

Gef. „ 80,01 „ 6,70 „ 13,66%

Di-acetylderivat. Man löst das Diamin in wenig Essigester, versetzt mit überschüssigen Essigsäure-anhydrid und lässt einige Tage stehen. Das cis-o,p'-Di-acetaminostilben scheidet sich in weissen Krystallen vom Smp. 180° aus.

4,269 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (16°, 740 mm)

C₁₈H₁₈O₂N₂ Ber. N 9,52 Gef. N 9,75%

Überführung in Phenanthren. 1 g cis-Diamin wird in 10 cm³ Alkohol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1,3 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt. Das grünlich-gelbe Bisulfat geht beim Zutropfen von 3 cm³ Amylnitrit in einer halben Stunde in das rein gelbe Diazoniumsalz über, das nach weiterem einstündigem Rühren abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wird. Man suspendiert es darauf in 15 cm³ Alkohol, erwärmt auf 50° und setzt eine Spatelspitze Naturkupfer C hinzu, worauf unter heftiger Gasentwicklung die Temperatur auf 60° steigt. Nach beendeter Reaktion kocht man weitere 10 Minuten, filtriert vom Kupfer ab und erhält beim Eindunsten 0,4 g Phenanthren vom Rohsmp. 90—92°. Das Produkt wird mit Äther ausgekocht und der ungelöste Rückstand aus Alkohol mit Tierkohle umkrystallisiert. Durch Sublimation im Vakuum wurden 0,15 g (17,6% der Theorie) Phenanthren in weissen Blättchen vom Smp. 99—100° isoliert. Es wurde durch die Mischprobe und durch die Oxydation zu Phenanthrenchinon vom Smp. 207° identifiziert.

Reduktion von o,p,p'-Trinitro-stilben (X) mit Ammoniumsulfid; trans-p-Amino-o,p'-dinitro-stilben (IX).

15 g o,p,p'-Trinitro-stilben¹⁾ werden fein zerrieben und in einem Dreihalskolben in 60 cm³ Alkohol suspendiert. Dazu bringt man 7,5 cm³ 25-proz. Ammoniak und erwärmt auf einem schwach siedenden Wasserbad unter Rückfluss. Bei gutem Rühren leitet man einen mässigen Schwefelwasserstoffstrom (3—4 Blasen pro Sekunde) ein, wobei die zuerst gelbe Flüssigkeit langsam tiefrot wird. Nach etwa 3 Stunden ist das gelbe Trinitro-stilben völlig verschwunden und das p-Amino-o,p'-dinitro-stilben teilweise als rotschwarzes Produkt vermengt mit Schwefel ausgefallen. Man lässt über Nacht stehen und erhitzt darauf den abgesaugten Niederschlag (12—15 g) mit der 20-fachen Menge Essigester zum Sieden. Beim Filtrieren bleibt viel Schwefel zurück; ein weiterer Teil fällt beim Erkalten in leicht filtrierbarer Form aus. Das Amino-dinitro-stilben bleibt in Lösung und krystallisiert nach Abdestillieren des Filtrates bis auf 50—60 cm³ beim Erkalten in tiefroten Nadeln aus. Ausbeute 6—7 g vom Smp. 198—199°, ganz rein bei 202°. Durch weiteres Eindunsten der Mutterlauge sind noch 2 g erhältlich, die infolge Verunreinigung mit Schwefel tiefer schmelzen (180—195°).

Zur Reinigung der besseren Fraktionen wird 1 g in 250 cm³ siedendem Alkohol gelöst, filtriert und auf 50 cm³ eingedampft,

¹⁾ J. Thiele und R. Escales, B. 34, 2847 (1901).

worauf beim Erkalten 0,65 g schwarzrote Nadeln vom Smp. 202° erhalten werden. Leicht löslich in Essigester, schwerer in Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol.

3,803 mg Subst. gaben 8,265 mg CO₂ und 1,315 mg H₂O

5,058 mg Subst. gaben 0,637 cm³ N₂ (17°, 748 mm)

C₁₄H₁₁O₄N₃ Ber. C 58,95 H 3,81 N 14,74%

Gef. „ 59,27 „ 3,87 „ 14,59%

Acetylderivat. 1 g Amin werden mit 5 cm³ Essigsäure-anhydrid verrieben und 15 Minuten auf 60° erwärmt. Dabei scheidet sich ein dicker gelber Niederschlag vom Smp. 236° ab. Nach Umkrystallisieren aus wenig Essigester liegt der Smp. bei 237°.

3,158 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (17°, 748 mm)

C₁₆H₁₃O₅N₃ Ber. N 12,84 Gef. N 12,77%

Der Weg über das Acetylderivat dient auch zweckmässig zur Reinigung schwefelhaltiger Präparate von p-Amino-o,p'-dinitro-stilben. Man acetyliert solche Fraktionen in der beschriebenen Weise und entfernt aus dem Acetylderivat den Schwefel durch Auskochen mit der 20-fachen Menge Benzol, worauf das schwerlösliche Acetylderivat heiss abfiltriert wird.

Die saure Verseifung verläuft etwas schwierig, indem man 1,6 g Acetylderivat 1¾ Stunden lang mit 32 cm³ einer Mischung von 4 Vol. konz. Schwefelsäure, 5 Vol. Wasser und 1 Vol. Eisessig auf 140° erwärmt. Nach Eingiessen in 400 cm³ Wasser wird der braune Niederschlag durch Dekantieren abgetrennt, mit 80 cm³ 10-proz. Sodalösung 10 Minuten auf 60° erwärmt und wieder in Wasser gegossen. Die dunkelrote Base (1,1 g) wird durch Auskochen mit viel Alkohol von einer geringen Menge unlöslichen Pulvers befreit und bis zur Krystallisation eingedampft.

Zur Reinigung kann auch das Chlorhydrat des Amino-dinitro-stilbens benutzt werden; es entsteht durch Aufkochen mit der 10-fachen Menge 36-proz. Salzsäure, worauf man nach Erkalten absaugt und etwa vorhandenen Schwefel mit heissem Benzol weglöst. Das Chlorhydrat verträgt kurzes Trocknen auf dem Wasserbad, bei längerem Erhitzen dissoziiert es. Durch 10 Minuten langes Erwärmen mit Sodalösung wird es gespalten.

trans-o,p'-Dinitro-stilben (VII) aus p-Amino-o,p'-dinitro-stilben.

3 g p-Amino-o,p'-dinitro-stilben (IX) werden mit 7,5 cm³ 98-proz. Schwefelsäure auf 60° erwärmt, wobei sich das Amin fast vollständig löst. Man tropft unter Kühlung und gutem Rühren 15 cm³ Wasser hinzu; das Sulfat fällt dann als blass grünlichgelber Krystallbrei aus. Bei 0° wird innert 45 Minuten eine Lösung von 3 g Natriumnitrit in 6 cm³ Wasser zugetropft und zur Beendigung der Reaktion noch 1 Stunde bei 0° weitergerührt. Der entstandene rein gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit 20 cm³ Alkohol gewaschen. Man erhält so 4 g Diazoniumsalz, das sich bei 147—150° stürmisch zersetzt und auf dem Spatel an der Flamme verpufft.

Verkochung: 120 cm³ Äthylalkohol werden kochend mit einer grossen Spatelspitze Kupferpulver versetzt, worauf man 4 g des Diazoniumsalzes in kleinen Portionen einträgt. Nachdem die heftige Gasentwicklung beendet ist, wird heiss vom Kupfer abfiltriert und das gelbrote Filtrat bis auf 30—40 cm³ abdestilliert, worauf nach Erkalten das trans-o,p'-Dinitro-stilben als gelbroter Niederschlag aus-

fällt. Ausbeute 2,4 g. Man erwärmt mit 50 cm³ Wasser, um kleine Mengen von Kupfersalzen zu entfernen, saugt ab und erhält nach dem Trocknen 1,9 g nahezu reines Produkt (67 % der Theorie) vom Smp. 138°. Man löst in 80 cm³ kochendem Alkohol und lässt über Nacht stehen. Es scheiden sich 1,6 g feine verfilzte Kryställchen des o,p'-Dinitro-stilbens (trans-Form) vom Smp. 140° ab.

Ein Mischschmelzpunkt mit der cis-Form vom gleichen Smp. 140° zeigt starke Erniedrigung, ebenso eine Mischprobe mit dem homonuclearen o,p-Dinitro-stilben¹⁾ (trans-Form), das ebenfalls bei 140° schmilzt. Dagegen zeigt eine Mischprobe mit einem Produkt, das aus der cis-Form oder einem cis-trans-Gemisch durch Umlagerung mit jodhaltigem Nitrobenzol erhalten war, keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

3,301 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (17°, 746 mm)

C₁₄H₁₀O₄N₂ Ber. N 10,37 Gef. N 10,57%

Katalytische Reduktion von trans-o,p'-Dinitro-stilben; trans-o,p'-Diamino-stilben (VIII).

5 g trans-o,p'-Dinitro-stilben, das aus Trinitro-stilben auf dem oben beschriebenen direkten Wege oder durch Umlagerung der cis-trans-Mischung erhalten worden ist, werden in 100 cm³ Essigester teilweise gelöst und nach Zusatz von 5 g Raney-Nickel hydriert, worauf die Reaktion nach ungefähr 3 Stunden unter Verbrauch von 2380 cm³ Wasserstoff (berechnet 2490 cm³) stehen bleibt. Die blau fluoreszierende Lösung wird abgesaugt und der Katalysator mit Essigester gewaschen, worauf man die vereinigten Filtrate im Vakuum bis auf 25 cm³ abdestilliert. Diese Lösung wird in einer Schale während einiger Tage im Exsikkator über Schwefelsäure stehen gelassen. Dann saugt man die ausgeschiedenen Krystalle (2,7 g) ab, löst sie in 15 cm³ kochendem Chloroform und versetzt die rotbraune Lösung allmählich unter Reiben mit 15 cm³ Ligroin. Dann stellt man noch einige Zeit in den Eisschrank, saugt ab und trocknet die meist gelb bis orange gelb gefärbten Krystalle im Vakuumexsikkator. Ausbeute 2,3 g vom Smp. 125—126°.

Bei völligem Eindunsten der von der Hydrierung herrührenden Essigester-Mutterlauge erhält man eine dunkle, körnige, mit harzigen Anteilen durchsetzte Masse, die man mit einer Mischung von Chloroform und Ligroin (1 : 1) verreibt und auf Ton streicht. Nach einiger Zeit wird das Produkt wie oben umkrystallisiert; 0,85 g. Gesamtausbeute 3,15 g oder 82 % der Theorie. Leicht löslich in Essigester, Äther, Alkohol und Chloroform.

3,000 mg Subst. gaben 8,765 mg CO₂ und 1,850 mg H₂O

4,481 mg Subst. gaben 0,526 cm³ N₂ (18,5°, 726 mm)

C₁₄H₁₄N₂ Ber. C 80,00 H 6,66 N 13,33%

Gef. „ 79,68 „ 6,90 „ 13,13%

¹⁾ Dargestellt nach J. Thiele und R. Escales, B. 34, 2843 (1901).

Di-acetylderivat. Man löst das trans-o,p'-Diamino-stilben in wenig Essigester und versetzt mit Essigsäure-anhydrid. Der ausgeschiedene Niederschlag wird nach Absaugen in heissem Eisessig gelöst und mit wenig Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten fallen bläulich fluoreszierende weisse Nadelchen vom Smp. 241° aus.

4,110 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N₂ (18°, 728 mm)

C₁₆H₁₈O₂N₂ Ber. N 9,52 Gef. N 9,51%

Diazotierung und Verkochung. Eine Lösung von 2 g trans-o,p'-Diamino-stilben in 40 cm³ Alkohol wurde unter Kühlung und Rühren tropfenweise mit 2,6 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt, wobei das zunächst ausfallende gelbe Sulfat fast völlig wieder in Lösung ging. Bei 0° tropfte man langsam 6 cm³ Amylnitrit hinzu, wobei das Diazoniumsalz als gelber, dicker Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen und Waschen mit wenig Alkohol wurde es in kleinen Portionen in 50 cm³ siedenden Alkohol eingetragen, der mit einer grossen Spatelspitze Kupferpulver versetzt war. Nach Beendigung der lebhaften Gasentwicklung wurde heiss filtriert und auf 15 cm³ eingedampft. Nach Eingiessen in 70 cm³ Wasser wurde am andern Tag der grünstichige Niederschlag (0,4 g) abgesaugt. Bei der Sublimation im Vakuum gab er 0,23 g weisse glänzende Blättchen von Stilben, das durch die Mischprobe identifiziert wurde. Reinausbeute 13%.

trans-o,p'-Diamino-stilben (VIII).

a) Durch katalytische Reduktion der trans-Dinitroverbindung, wie oben beschrieben.

b) Durch Umlagerung von cis-o,p'-Diamino-stilben. Die blau fluoreszierende Hydrierlösung aus cis-o,p'-Dinitro-stilben wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rest noch flüssig im Vakuum destilliert. Er ging bei langsamer Destillation unter 13 mm Druck zwischen 255—260° über. In der Vorlage bildete sich ein gelber Krystallkuchen, der nach Umkrystallisieren den Smp. 126° zeigte und durch die Mischprobe mit dem durch katalytische Hydrierung des trans-o,p'-Dinitro-stilbens erhaltenen trans-Diamin identifiziert wurde.

Dibromide.

0,5 g trans-o,p'-Dinitro-stilben in 7 cm³ Chloroform wurde mit 0,3 g Brom versetzt einige Tage stehen gelassen. Die gelben Krystalle (0,5 g oder 73% der Theorie) zeigten den Smp. 212°. Die Mutterlauge hinterliess eine zähe rotbraune Masse, die nicht krystallisierte.

0,5 g cis-o,p'-Dinitro-stilben in 5 cm³ Chloroform gaben mit 0,3 g Brom nach einigen Tagen nur 0,13 g (16,5% der Theorie) Dibromid vom Smp. 212°. Das beim Eindunsten im Exsikkator verbleibende zähflüssige Öl (0,58 g) wurde mit 10 cm³ Aceton gelöst und nach Zusatz von 2 cm³ Eisessig über Nacht stehen gelassen. Die auskrystallisierten gelben, feinen Nadelchen (nach Entfernung anhaftender Schmierer 0,12 g oder 15% der Theorie) schmolzen bei 165°.

2 g cis-trans-Gemisch von o,p'-Dinitro-stilben (Smp. 115—118°) schied bei analoger Bromierung 1,25 g gelbes Dibromid vom Smp. 211—212° ab, das nach Umkrystallisieren aus 30 cm³ Toluol hellgelbe Nadelbüschel vom Smp. 212° ergab. Der harzige Verdunstungsrückstand (1,6 g) erstarrte nach einem halben Jahr im Exsikkator, konnte aber nicht umkrystallisiert werden.

Dichloride.

6 g trans-o,p'-Dinitro-stilben werden in 60 cm³ kochendem Chloroform gelöst und ein lebhafter Chlorstrom durchgeleitet. Nach 2 Stunden lässt man im Chlorstrom

erkalten. Nach 2 Tagen destilliert man bis auf 10 cm³ ab und saugt die beim Erkalten ausgeschiedenen Krystalle ab; Ausbeute 3,4 g. Die Mutterlauge wird nach Zusatz von 10 cm³ Eisessig auf dem Wasserbad auf die Hälfte eingedampft und gibt beim Erkalten 1,8 g braungelbe Krystalle, die nach Umlösen aus der 25-fachen Menge Alkohol bei 125—126° schmelzen. Die erstgenannte Krystallisation (3,4 g) erweist sich nach Umkrystallisieren als identisch, enthält aber kleine Mengen höherschmelzender Anteile. Gut löslich in Chloroform und warmem Eisessig, weniger in Alkohol.

3,349 mg Subst. gaben 6,090 mg CO₂ und 0,965 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₄N₂Cl₂ Ber. C 49,27 H 2,93%

Gef. „ 49,59 „ 3,22%

Eine 40 Minuten dauernde Chlorierung von 2 g eines Gemisches von cis- und trans-o,p'-Dinitro-stilben ergab 0,7 g Dichlorid vom Smp. 204°.

3,999 mg Subst. gaben 7,240 mg CO₂ und 1,165 mg H₂O

C₁₄H₁₀O₄N₂Cl₂ Ber. C 49,27 H 2,93%

Gef. „ 49,50 „ 3,27%

Eine 20 Minuten dauernde Chlorierung von 0,5 g cis-Form ergab umkrystallisiert 0,2 g Dichlorid vom Smp. 204°; Ausbeute 32% der Theorie.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

21. Krystallisiertes Natriumsalz der Pantothensäure

von M. Gätzi-Fichter, H. Reich und T. Reichstein.

(8. II. 41.)

Die von R. J. Williams und Mitarbeitern entdeckte Pantothen-säure¹⁾ besitzt erhebliche biologische Bedeutung. Sie wird von vielen Einzellern sowie von höheren Tieren benötigt, und es ist sehr wahrscheinlich, dass sie auch für den Menschen die Rolle eines Vitamins spielt. Sowohl für tierexperimentelle wie für klinische Versuche wäre es daher zweckmässig, einen brauchbaren Standard mit genau bekanntem Gehalt an Pantothensäure zu besitzen. Die freie Säure ist für diesen Zweck wenig geeignet, da sie flüssig ist und nicht krystallisiert, weshalb man keine sicheren Kriterien für ihre Reinheit besitzt. Von Salzen sind bisher lediglich das Chininsalz²⁾³⁾ sowie das Benzylthiuroniumsalz⁴⁾ in krystallisierter Form beschrieben worden. Beide sind für biologische Versuche wenig geeignet. Auf der Suche nach

¹⁾ Betr. Literatur vgl. das kürzlich erschienene Sammelreferat von J. Mittermair, Z. angew. Ch. **54**, 51 (1941).

²⁾ R. Kuhn, Th. Wieland, B. **73**, 971 (1940); vgl. ferner die Berichtigung, B. **73**, 1134 (1940).

³⁾ A. Grüssner, M. Gätzi-Fichter, T. Reichstein, Helv. **23**, 1276 (1940).

⁴⁾ E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, Am. Soc. **62**, 1785 (1940). Diese Forscher beschreiben zwar nur das Benzylthiuroniumsalz der racemischen Säure. Wie wir fanden, krystallisiert jedoch auch das entsprechende Salz der optisch-aktiven l-Form sehr gut. Es bildet aus Aceton (durch Einengen) farblose Drusen vom Smp. 145—146°.