

Zusammenfassung.

Es wird der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Gerinnung von Fibrinogen durch Thrombin bestimmt; so die Abhängigkeit von Thrombinverdünnung und Temperatur, die Wirkung verschiedener Puffersysteme, von Calciumion, von hydrotropen und lyotropen Substanzen, ferner von kolloiden Farbstoffsolen.

Als Messwert dient die Bestimmung der Sol/Gel-Umwandlungszeit. Die Versuchsanordnung gestattet die getrennte Messung des Einflusses obiger Faktoren auf Fibrinogen und Thrombin. Es werden die Elektrophorese-Diagramme von *Bordet*-Plasma (Pferd und Rind), sowie von hochgereinigtem Fibrinogen gezeigt.

Medizinische Universitätsklinik, Zürich.

12. Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit in der Chemie II

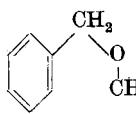
von E. Sorkin, W. Krähenbühl und H. Erlenmeyer.

(3. XII. 47.)

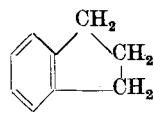
Im Zusammenhang mit der in der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ gegebenen Formulierung des Vitamin-Antivitamin-Problems wird im folgenden über Synthesen berichtet, die unternommen wurden, um neben der durch Isosterie bedingten Verwandtschaft noch zwei weitere Typen von Ähnlichkeitsbeziehungen zur Untersuchung zu bringen.

In beiden Fällen wurden durch die Synthesen Verbindungen gewonnen, die eine strukturchemisch begründete Ähnlichkeit mit dem Thiazolanteil des Vitamin B₁ aufweisen.

Das erste Beispiel ist aus der Ähnlichkeit, die zwischen einer Ring- und der entsprechenden Pseudoringverbindung besteht, hergeleitet. Belegt ist eine solche Verwandtschaftsbeziehung z. B. zwischen dem Verbindungspaar: Benzylmethyläther und Hydrinden. A. W. Stewart und C. L. Wilson²⁾ bemerken zur Deutung der ähnlichen Eigenschaften dieser beiden Verbindungen: „If the stereochemical views on the configuration of carbon chains be taken into account, it is possible to see marked general resemblance between the two substances as the following formula I and II will show.“



I

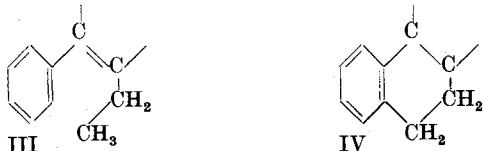


II

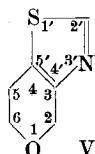
¹⁾ Erste Mitteilung siehe H. Erlenmeyer, D. Waldi und E. Sorkin, Helv. 31, 32 (1948).

²⁾ Recent Advances in Physical and Inorganic Chemistry, 7. Aufl., 1944, S. 472. Siehe auch Russell und Stewart, Soc. 1929, 2401.

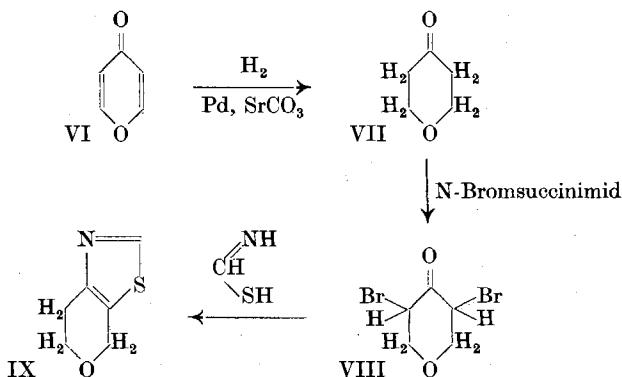
Von biologisch wirksamen Verbindungspaaren gehören zu diesem Ähnlichkeitstypus z. B. auch die Derivate der beiden Systeme III und IV, deren ähnliche Eigenschaften durch Formeln, die im Verhältnis einer Ring-Pseudoringstruktur zueinander stehen, erläutert wurden^{1).}



Dem Thiazolanteil des Vitamins B₁ als Pseudoring würde das Tetrahydro- γ -pyrano-3,4:4',5'-thiazol (V) zuzuordnen sein. Da dessen



Darstellung nicht so einfach ist, haben wir zuerst das isomere und isostere Tetrahydro- γ -pyrano-3,4:5',4'-thiazol (IX) über die folgenden Stufen hergestellt:



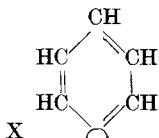
Das nach Willstätter und Pummerer²⁾ dargestellte γ -Pyron (VI) wurde durch Hydrieren mit einem Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysator in Tetrahydro- γ -pyron (VII) übergeführt. Die Bromierung mit N-Bromsuccinimid lieferte eine bei 157° schmelzende Verbindung, die als β, β' -Dibromtetrahydro- γ -pyron (VIII) identifiziert wurde. Die Umsetzung von (VIII) mit Thioformamid — im

¹⁾ E. C. Dodds, Proc. Roy. Soc. (London), [B] 127, 140 (1939), Nature 148, 142 (1941), siehe auch C. Mentzer, Bl. 1946, 271.

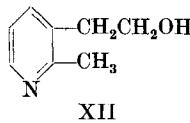
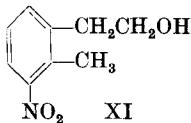
²⁾ R. Willstätter und R. Pummerer, B. 37, 3740 (1904).

Überschuss — lieferte unter gleichzeitigem reduktivem Entfernen eines Halogens¹⁾ das Tetrahydro- γ -pyrano-3,4:5',4'-thiazol (IX).

Beim zweiten Beispiel gingen wir von der zwischen Nitrobenzol und Pyridin bestehenden Ähnlichkeit²⁾ aus, die sich natürlich nur auf den Rest (X) bezieht, in dem aber in den beiden Verbindungen eine weitgehendste Ähnlichkeit der Bindungsverhältnisse anzunehmen ist.



Auf Grund dieser Beziehung stellten wir den 2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylalkohol (XI) her, der dem von *Tracy* und *Elderfield*³⁾ gewonnenen Pyridinderivat (XII) entspricht⁴⁾.



Ausgangsmaterial war die 2-Methyl-3-nitrobenzoësäure, die nach den bisherigen Vorschriften ausgehend von o-Tolunitril nur schwer zu gewinnen war. Wir gingen vom o-Nitrotoluidin aus, das mittels einer Sandmeyerschen Nitrilreaktion in 2-Methyl-3-nitrobenzonitril (XIV) übergeführt wurde. Die darauffolgende Verseifung lieferte die 2-Methyl-3-nitro-benzoësäure (XV) mit guter Ausbeute. Durch Umsetzen mit Thionylchlorid wurde das Säurechlorid (XVI) erhalten, das mit ätherischer Diazomethanlösung in das Diazoketon (XVII) übergeführt wurde. Durch Erhitzen von (XVII) mit Eisessig wurde das Ketolacetat (XVIII) erhalten, das durch Hydrieren mit Platinoxyd in Eisessig das ölige 2-Methyl-3- β -acetoxyäthyl-anilin (XIX) lieferte. Zur Überführung dieses Amins (XIX) in die entsprechende Nitroverbindung wurde nach *Hantzsch*⁵⁾ mit salpetriger

¹⁾ Über ein ähnliches Verhalten von Di-halogen-verbindungen bei Thiazolkondensationen siehe *Nencki* und *Sieber*, J. pr. [2] **25**, 74 (1882); *H. Erlenmeyer* und *H. P. Furger*, Helv. **30**, 585 (1947).

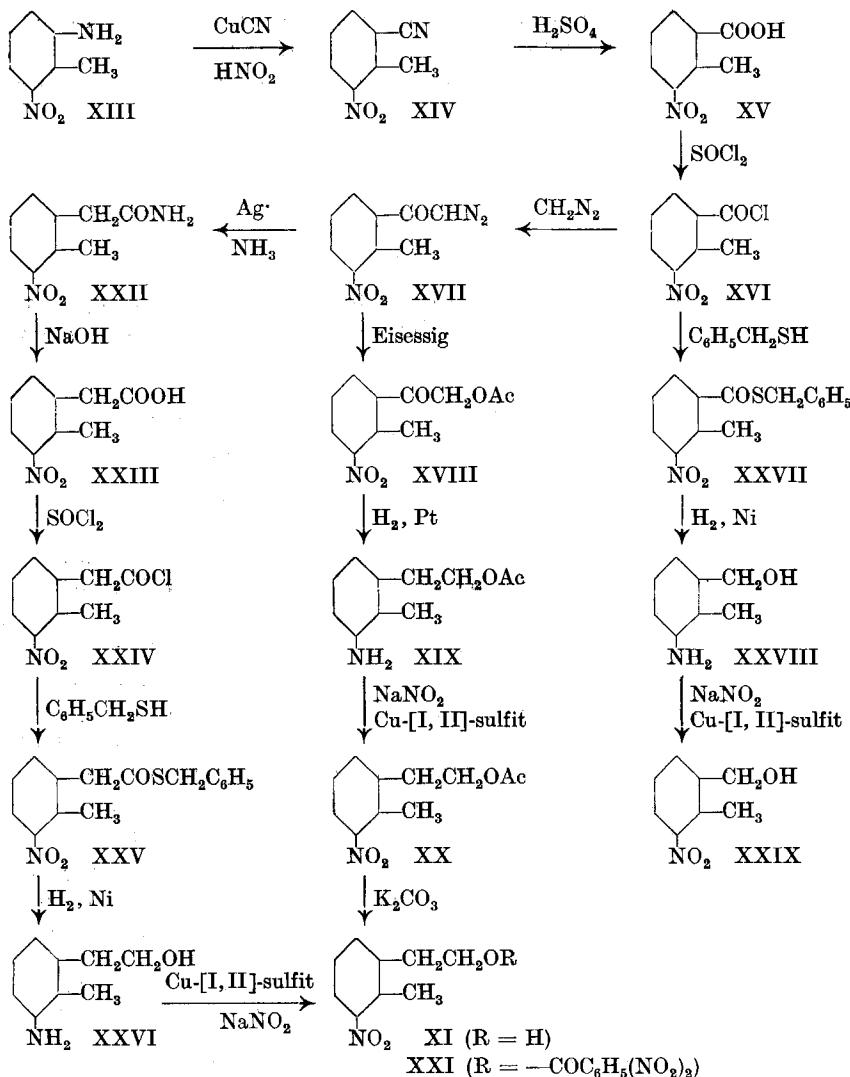
²⁾ Siehe *N. V. Sidgwick*, The Organic Chemistry of Nitrogen (1945), S. 522; *A. Mangini*, Su alcune analogie fra gruppo nitrico aromatico e azoto piridinico e piridino-simile, Bologna (1944); *H. Erlenmeyer*, *J. P. Jung* und *E. Sorkin*, Helv. **29**, 1960 (1946); *H. Erlenmeyer*, *M. Aeberli* und *E. Sorkin*, Helv. **30**, 2066 (1947).

³⁾ *A. H. Tracy* und *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **6**, 54 (1941).

⁴⁾ Nach *Woolley* zeigt diese mit dem Pyrimidinanteil des Vitamin B₁ kondensierte Verbindung im Mäuseversuch eine antagonistische Wirkung gegenüber Vitamin B₁. *D. W. Woolley*, Physiol. Rev. **27**, 308 (1947).

⁵⁾ *A. Hantzsch* und *J. W. Blagden*, B. **33**, 2544 (1900). Vgl. *A. Contardi*, Ann. chim. appl. **7**, 13 (1923); *H. H. Hodgson*, *A. P. Mahadevan* und *E. R. Ward*, Soc. **1947**, 1392.

Säure und Cu[CuSO₃]₂·2H₂O zu (XX) umgesetzt und anschliessend mit K₂CO₃ in Methanol zum 2-Methyl-3-nitro-β-phenyläthylalkohol (XI) verseift.



Zur gleichen Verbindung gelangt man auch noch ausgehend vom Diazoketon (XVII) durch eine *Arndt-Eistert* Reaktion über die 2-Methyl-3-nitro-phenylessigsäure (XXIII). Das aus dieser Säure hergestellte Säurechlorid (XXIV) wurde nach *V. Prelog, O. Jeger, J. Norymbersky und S. Szpilfogel*¹⁾ über den Thioester (XXV) in den

¹⁾ Helv. 29, 687 (1946).

entsprechenden Alkohol übergeführt unter gleichzeitiger Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe. Der wie oben nach *Hantzsch* behandelte 2-Methyl-3-amino- β -phenyläthylalkohol (XXVI) lieferte wiederum den 2-Methyl-3-nitro-phenyläthylalkohol (XI), der sich in Form seines Dinitro-benzoates mit dem oben beschriebenen Präparat als identisch erwies.

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen stellten wir auch noch das niedere Homologe zu dem soeben beschriebenen Alkohol her. Zur Darstellung dieses 2-Methyl-3-nitro-benzylalkohols gingen wir vom 2-Methyl-3-nitrobenzoyl-chlorid (XVI) aus, das mit Benzylmercaptan zum 2-Methyl-3-nitro-benzoethiolsäure-benzylester (XXVII) umgesetzt wurde. Durch reduktive Entschwefelung mit einem nach *Mozingo*¹⁾ dargestellten *Raney*-Nickel wurde 2-Methyl-3-amino-benzylalkohol (XXVIII) erhalten. Die weitere Verarbeitung zur gesuchten Nitroverbindung (XXIX) erfolgte wie oben erwähnt mit salpetriger Säure in Gegenwart des Kupfersulfitkomplexes.

Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung dieser Verbindungen wird später berichtet.

Experimenteller Teil²⁾.

Tetrahydro- γ -pyron (VII).

15 g γ -Pyron (VI), hergestellt nach *Willstätter* und *Pummerer*³⁾, wurden mit 100 cm³ Methanol versetzt und bei 12 Atm. Wasserstofffangsdruck mit Palladium-Strontiumcarbonat als Katalysator 30 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Vakuum eingedampft und bei 210° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 11 g (75% der Theorie) an Tetrahydro- γ -pyron (VII) vom Sdp. 172°.

β , β' -Dibromtetrahydro- γ -pyron (VIII).

7 g Tetrahydro- γ -pyron (VII) vom Sdp. 172° wurden mit 15 g Tetrachlorkohlenstoff und 12,5 g N-Bromsuccinimid auf dem Wasserbad gelinde erwärmt bis Lösung eintrat. Nach ca. 10 Minuten trat die Reaktion plötzlich unter heftigem Aufschäumen und unter Abscheidung von Succinimid ein. Nach weiterem, kurzem Erwärmen (15 Minuten) wurde vom Succinimid abfiltriert, der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert und der ölige Rückstand mit Eisessig zur Krystallisation gebracht. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol wurden 4,5 g (36% der Theorie) langer, weißer Nadeln vom Smp. 156—157° erhalten.

Durch Belichtung der Reaktionslösung kann die Ausbeute von 36% auf 50% erhöht werden. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum getrocknet.

4,747 mg Subst. gaben 4,09 mg CO₂ und 0,99 mg H₂O

3,099 mg Subst. gaben 3,35 cm³ AgNO₃ ($f = 0,586$)

C₅H₆O₂Br₂ (257,93) Ber. C 23,28 H 2,34 Br 61,98%

Gef. „ 23,52 „ 2,33 „ 61,38%

Durch mehrstündigiges Erhitzen der Dibromverbindung (VIII) mit absolutem Pyridin liess sich diese in γ -Pyron überführen, das in Form seines Oxalates identifiziert wurde.

¹⁾ *R. Mozingo*, Am. Soc. **65**, 1015 (1943); Org. Synth. **21**, 15 (1941).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

³⁾ loc. cit.

Eine Bromierung mit elementarem Brom nach den Angaben von A. Kötz¹⁾ für Cyclohexanon lieferte nur Spuren der obigen Bromverbindung (VIII)^{2).}

Tetrahydro- γ -pyrano-3, 4 : 5', 4'-thiazol (IX).

1,0 g β, β' -Dibromtetrahydro- γ -pyron (VIII) vom Smp. 156—157° und 2,3 g (10 Äquiv.) Thioformamid wurden nach Zugabe von 30 cm³ absolutem Äther 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von verdünnter Bromwasserstoffsäure und Abtrennung der wässrigen Schicht wurde letztere mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft, wobei ein öliger Rückstand verblieb.

Pikrat.

Zur weiteren Reinigung und Identifizierung wurde das oben erhaltene Öl mit alkoholischer Pikrinsäurelösung in das Pikrat übergeführt. Dieses wurde viermal aus absolutem Alkohol umkristallisiert und schmolz dann bei 148—149°. Die Ausbeute betrug 25—30% der Theorie (ber. auf (IX)). Die Halogenprobe der Verbindung war negativ. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 80° und 16 mm getrocknet.

5,816 mg Subst. gaben 8,30 mg CO₂ und 1,37 mg H₂O

4,46 mg Subst. gaben 0,60 cm³ N₂ (23°, 742 mm)

C₆H₇ONS · C₆H₃O₇N₃ (370,29) Ber. C 38,92 H 2,72 N 15,13%

Gef. „ 38,95 „ 2,64 „ 15,15%

Ein Kondensationsversuch von β, β' -Dibrom-tetrahydro- γ -pyron (VIII) und 2 Mol Thioformamid unter den oben angegebenen Bedingungen lieferte (IX) in einer Ausbeute von nur 10—15%.

2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylalkohol (XI).

Weg A.

o-Nitro-tolunitril (XIV)^{3).}

20 g *o*-Nitrotoluidin wurden in 30 cm³ konzentrierter Salzsäure und 300 cm³ Wasser in der Wärme gelöst, abgekühlt und mit 66 cm³ 2-n. Natriumnitritlösung wie üblich diazotiert. Andererseits wurden 48 g Kupfersulfat in 200 cm³ Wasser gelöst und dazu unter zeitweiligem Umschwenken nach und nach 53 g Kaliumcyanid in 80 cm³ Wasser eingetragen und bei 60° auf dem Wasserbad weiter erwärmt. Nach Zufügen der Diazolösung zur Kupfer-I-cyanidlösung wurde noch eine weitere Stunde auf dem Wasserbad bei 50—60° erwärmt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war ein krystalliner, brauner Niederschlag entstanden, der nach dem Abnutschen zur weiteren Reinigung nach Zusatz von wenig KCN mit überhitztem Wasserdampf destilliert und aus Alkohol umkristallisiert wurde. Es wurden 15 g (70% der Theorie) an *o*-Nitro-tolunitril (XIV) vom Smp. 69,5° erhalten.

2-Methyl-3-nitro-benzoësäure (XV)^{4).}

15 g *o*-Nitro-tolunitril (XIV) vom Smp. 68—69° wurden mit 50 cm³ konz. Schwefelsäure und 25 cm³ Wasser 6 Stunden bei 150° Badtemperatur erhitzt und nach dem Abkühlen auf 50 g Eis gegossen. Die krystallin abgeschiedene Säure wurde in verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung mit Tierkohle aufgekocht, filtriert und angesäuert. Die abgenutzte Säure ergab nach dem Umkristallisieren aus viel Wasser schöne farblose Nadeln vom Smp. 181°. Ausbeute 12 g (71% der Theorie). Beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol konnte gelegentlich der Smp. 120—121° festgestellt werden. Diese Säure ergab in der Mischprobe mit derjenigen vom Smp. 181° keine Depression^{4).}

¹⁾ A. 358, 195 (1908).

²⁾ Vgl. V. Prelog, S. Heimbach und A. Rézek, A. 545, 229 (1940).

³⁾ E. Noelting, B. 37, 1018 (1904).

⁴⁾ A. Giacalone, G. 65, 840 (1935).

2-Methyl-3-nitro-benzoylchlorid (XVI)¹⁾.

5 g 2-Methyl-3-nitrobenzoësäure (XV) vom Smp. 181° wurden mit absolutem Benzol einige Male im Vakuum zur Trockne eingedampft und hierauf mit der 5-fachen Gewichtsmenge Thionylchlorid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt, bei 25—30° in Äther aufgenommen, filtriert und die ätherische Lösung bei 20° (beim Erwärmen zerfällt das Säurechlorid) etwas eingeengt und Ligroin zugesetzt. Isoliert wurden 4 g (67% der Theorie) des Säurechlorids (XVI) in feinen, weissen Nadeln vom Smp. 68°.

2-Methyl-3-nitrophenyl-diazomethylketon (XVII).

Zu 400 cm³ ätherischer Diazomethanolösung wurde die Lösung von 10 g 2-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid (XVI) in 100 cm³ absolutem Äther zugetropft (unter Röhren und Kühlung). Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde über Nacht bei 0° stehen gelassen und dann vorsichtig im Vakuum etwas eingeengt (bei 15°), filtriert und aus Äther-Ligroin umkristallisiert. Es wurden 10 g (97% der Theorie) schwach gelb gefärbter langer Prismen des Diazoketons (XVII) erhalten. Smp. 95°.

Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 25° im Hochvakuum getrocknet.

5,017 mg Subst. gaben 9,729 mg CO₂ und 1,661 mg H₂O

1,734 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₉H₇O₃N₃ (205,16) Ber. C 52,69 H 3,44 N 20,48%

Gef. „ 52,92 „ 3,71 „ 20,22%

2-Methyl-3-nitro-acetoxymethyl-phenylketon (XVIII).

5 g 2-Methyl-3-nitro-phenyl-diazomethylketon (XVII) vom Smp. 94—95° wurden in 100 cm³ frisch destilliertem Eisessig 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit war die Stickstoffentwicklung beendet und der Eisessig wurde im Vakuum entfernt. Der erstarrete Kolbeninhalt wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Ligroin wurden 4 g (73% der Theorie) des gesuchten Acetoxymektons vom Smp. 79° erhalten. Beim Umkristallisieren aus Methanol-Wasser Smp. 94—95°, aus Eisessig-Wasser Smp. 69°. Zur Analyse wurde das Produkt zweimal im Molekularkolben im Hochvakuum bei 60° Badtemperatur sublimiert. Smp. 69°.

4,203 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 1,66 mg H₂O

6,225 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (23°, 736 mm)

C₁₁H₁₁O₅N (237,01) Ber. C 55,69 H 4,67 N 5,9%

Gef. „ 55,00 „ 4,42 „ 6,53%

Oxim.

60 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 90 mg Kaliumacetat wurden mit einem Tropfen Wasser versetzt und zu dieser Mischung die Lösung von 20 mg 2-Methyl-3-nitro-acetoxymethyl-phenylketon (XVIII) in 2 cm³ Methanol gegeben. Dann wurde 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, im Vakuum eingeengt und das Oxim durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (1:1) zeigte es den Smp. 116—117°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

3,382 mg Subst. gaben 0,341 cm³ N₂ (23°, 748 mm)

C₁₁H₁₂O₅N₂ (252,21) Ber. N 11,12 Gef. N 11,44%

2-Methyl-3-β-acetoxyäthyl-anilin (XIX).

1 g 2-Methyl-3-nitro-acetoxymethyl-phenylketon (XVIII) wurde mit 0,1 g vorhydriertem Platinoxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur hydriert. Innert einer Stunde wurden 285 cm³ Wasserstoff (ber. für NO₂ → NH₂ 283 cm³ H₂) aufgenommen. Die Wasser-

¹⁾ A. Giacalone, G. 65, 840 (1935).

stoffaufnahme erfolgte darauf nur noch langsam und nach 19 Stunden wurde die Hydrierung nach Aufnahme von $470 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$ (ber. für 1 g Phenylketon (XVIII) nach (XIX) $473 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$) abgebrochen. Die vom Platin befreite Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die saure Lösung wurde dann abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und das Amin in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl, 0,6 g (72% der Theorie), dreimal im Molekularkölbchen im Hochvakuum bei $140\text{--}150^\circ$ Badtemperatur destilliert. Es wurde ein gelbes dickflüssiges Öl erhalten, das beim Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphtol eine positive Aminreaktion zeigte.

3,209 mg Subst. gaben $8,028 \text{ mg CO}_2$ und $2,268 \text{ mg H}_2\text{O}$
 4,684 mg Subst. gaben $0,313 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (28° , 744 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (193,23) Ber. C 68,37 H 7,82 N 7,25%
 Gef. „ 68,27 „ 7,91 „ 7,54%

β -(2-Methyl-3-nitro-phenyl)-äthylacetat (XX).

1,5 g 2-Methyl-3- β -acetoxyäthyl-anilin (XIX) wurden mit 15 cm^3 verdünnter Salzsäure und einer Lösung von 2 g Natriumnitrit in 20 cm^3 Wasser versetzt. Unter kräftigem mechanischem Rühren wurde die Lösung von 3 g Kupfer-(I, II)-sulfatkatalysator, dargestellt nach den Angaben von Hantzsch¹⁾, und 4 g Natriumnitrit in 20 cm^3 Wasser langsam zutropfen gelassen. Die Reaktionslösung erwärmt sich und wurde dunkelgrün; sie wurde noch weitere 3 Stunden gerührt, mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, ausgeäthert und wie üblich gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieb als Rückstand ein rotbraunes Öl, das nach dem Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphtol keine Aminreaktion mehr zeigte. Die Ausbeute betrug 0,7 g (40% der Theorie). Zur Analyse wurde dreimal im Hochvakuum im Molekularkölbchen bei $60\text{--}70^\circ$ Badtemperatur destilliert, wobei nur ein geringer Teil der gelbfärbten, bisher nicht krystallisierenden Nitroverbindung (XX) unzersetzt destillierte.

3,36 mg Subst. gaben $0,190 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (23° , 742 mm)
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (223,21) Ber. N 6,28 Gef. N 6,31%

2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylalkohol (XI).

0,4 g β -[2-Methyl-3-nitro-phenyl]-äthylacetat (XX) wurden in 8 cm^3 Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,4 g Kaliumcarbonat in 4 cm^3 Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, mit wenig Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Die mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei ein dickflüssiges Öl als Rückstand verblieb. Die Ausbeute betrug 0,3 g (91% der Theorie). Zur weiteren Reinigung wurde die Verbindung viermal im Hochvakuum im Molekularkölbchen bei 130° Badtemperatur destilliert.

3,5-Dinitrobenzoat von (XI).

0,2 g destillierter 2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylalkohol (XI) wurden in 2 cm^3 absolutem Pyridin gelöst, mit 0,2 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt und 12 Stunden stehen gelassen. Dann wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, das Pyridin im Vakuum entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Äthers verblieb ein krystalliner Rückstand (XXI), der wiederholt aus Ligroin umkrystallisiert wurde. Smp. 134° . Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,103 mg Subst. gaben $0,321 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (22° , 738 mm)
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{N}_3$ (375,28) Ber. N 11,46 Gef. N 11,62%

¹⁾ loc. cit.

2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylalkohol (XI).

Weg B.

2-Methyl-3-nitro-phenylacetamid (XXII).

2 g 2-Methyl-3-nitrophenyl-diazomethylketon (XVII) vom Smp. 93—95° wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst und in der Wärme mit dem gleichen Volumen 2-n. Ammoniak und 5 cm³ 10-proz. Silbernitratlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf dem Wasserbad auf 40—50° bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung erwärmt und hierauf noch eine weitere Stunde auf 70° gehalten (Silberspiegel). Die filtrierte und im Vakuum auf ein Drittel eingeengte Lösung schied beim Erkalten und Zusatz von Wasser gelb gefärbte Nadeln aus, die aus Alkohol-Wasser wiederholt umkrystallisiert wurden. Die Ausbeute betrug 1,5 g (74% der Theorie). Zur Analyse wurde dreimal aus Toluol umkrystallisiert, und die Verbindung schmolz dann bei 133—133,5°. Es wurde 2 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

3,946 mg Subst. gaben 8,116 mg CO₂ und 1,805 mg H₂O

C₉H₁₀O₃N₂ (194,18) Ber. C 55,66 H 5,19%

Gef. „ 56,13 „ 5,12%

2-Methyl-3-nitro-phenylessigsäure (XXIII).

4,7 g 2-Methyl-3-nitrophenylacetamid (XXII) wurden mit 40 cm³ 10-proz. Natronlauge 13 Stunden im Ölbath auf 130° erhitzt. Die braun gefärbte Flüssigkeit wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Schwefelsäure die gesuchte Säure (XXIII) ausgefällt. Der braune Niederschlag wurde wiederholt aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und lieferte 2,9 g (62% der Theorie) Krystalle vom Smp. 118°.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,873 mg Subst. gaben 7,82 mg CO₂ und 1,58 mg H₂O

3,794 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N₂ (25°, 741 mm)

C₉H₉O₄N (195,17) Ber. C 55,38 H 4,65 N 7,19%

Gef. „ 55,12 „ 4,56 „ 7,18%

2-Methyl-3-nitro-phenylacetylchlorid (XXIV).

3 g 2-Methyl-3-nitro-phenylessigsäure (XXIII) vom Smp. 118° wurden mit Benzol im Vakuum wiederholt eingedampft und mit 20 g Thionylchlorid 3½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt und das rohe Säurechlorid, das in der Kälte krystallisierte, direkt roh weiterverarbeitet.

2-Methyl-3-nitro-phenyl-essigthiolsäure-benzylester (XXV).

3 g 2-Methyl-3-nitro-phenylacetylchlorid (XXIV) wurden in 25 cm³ Benzol gelöst und mit 2 cm³ absolutem Pyridin versetzt. Dann wurden 9 g Benzylmercaptan (5 Äquiv.¹⁾) zugefügt und umgeschüttelt, wobei sich das Reaktionsprodukt erwärmt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und wiederholt mit Äther extrahiert. Die rotgefärbte Lösung wurde nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdestillieren des Äthers ein rotbraun gefärbtes Öl, das bisher nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Die Ausbeute an rohem Ester (XXV) betrug 1,5 g (35% der Theorie).

2-Methyl-3-amino- β -phenyläthylalkohol (XXVI).

4 g roher 2-Methyl-3-nitro-phenylessigthiolsäure-benzylester (XXV) wurden mit 50 cm³ absolutem Alkohol und 40 g nach Mozingo dargestelltem Raney-Nickel geschüttelt. Nach 2 Stunden wurde auf dem Wasserbad noch eine weitere Stunde unter Rückfluss

¹⁾ Helv. 29, 687 (1946).

gekocht, vom Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde nach Versetzen mit verdünnter Salzsäure mit Äther ausgeschüttelt, die salzaure Lösung bei 0° mit Natronlauge versetzt, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 2 g (33% der Theorie) Öl erhalten, das bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, und das sich bei einem Destillationsversuch im Hochvakuum fast völlig zersetzte.

2-Methyl-3-nitro- β -phenyläethylalkohol (XI).

2 g roher 2-Methyl-3-amino- β -phenyläethylalkohol (XXVI) wurden mit 25 cm³ verdünnter Salzsäure versetzt und mit der Lösung von 8 g Kupfersulfatkatalysator nach Hantzsch und 3 g Natriumnitrit in 15 cm³ Wasser 3 Stunden mechanisch gerührt. Unter Selbsterwärmung färbte sich die Reaktionslösung dunkelgrün. Es wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, ausgeäthert (unter Zusatz von wenig Chloroform) und mit verdünnter Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ein rothbraun gefärbtes Öl in einer Ausbeute von 0,5 g (21% der Theorie) erhalten, das zur weiteren Charakterisierung wie oben in das 3,5-Dinitrobenzoat übergeführt wurde, welches sich mit dem oben beschriebenen nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch erwies.

2-Methyl-3-nitro-benzylalkohol (XXIX).

2-Methyl-3-nitro-benzoethiolsäure-benzylester (XXVII).

4 g 2-Methyl-3-nitro-benzoylchlorid (XVI) vom Smp. 67—68° wurden in 30 cm³ absolutem Benzol in der Kälte gelöst und dazu 2,4 g absolutes Pyridin und 7,5 g Benzylmercaptan gegeben. Die Mischung erwärmte sich sofort, und es schied sich ein weisser Niederschlag ab. Nach 24-stündigem Stehen wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Natronlauge, Schwefelsäure und Wasser gewaschene ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, mit Tierkohle kurz aufgekocht, filtriert und nach Zusatz von Methanol im Vakuum eingeengt. Es wurden 3 g (54% der Theorie) farblose Krystalle vom Smp. 48—50° erhalten. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

4,171 mg Subst. gaben 9,60 mg CO₂ und 1,77 mg H₂O

4,09 mg Subst. gaben 0,180 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₁₅H₁₃O₃NS (287,32) Ber. C 62,70 H 4,56 N 4,88%

Gef. „ 62,82 „ 4,74 „ 4,98%

2-Methyl-3-amino-benzylalkohol (XXVIII).

1 g 2-Methyl-3-nitrobenzoethiolsäure-benzylester (XXVII) vom Smp. 48—50° wurde in 100 cm³ absolutem Äthanol gelöst. Dazu wurden 10 g nach Mozingo dargestelltes Raney-Nickel gegeben und eine Stunde geschüttelt. Darauf wurde noch 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt, die Lösung durch ein Kohlefilter filtriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Es wurde ein braun gefärbtes Öl erhalten. Ausbeute 0,3 g (61% der Theorie).

Dieses Öl wurde nun in Feinsprit aufgenommen und mit vorhydriertem Raney-Nickel nachhydriert. Nach der Aufnahme von 120 cm³ Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand, und es wurde vom Nickel abfiltriert und im Vakuum eingedampft. (Eine Probe des nachhydrierten Öles zeigte eine positive Aminreaktion.) Aus der ätherischen Lösung einer Substanzprobe konnte mit HCl-Gas ein krystallisiertes Hydrochlorid erhalten werden, das nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol-Äther bei 193—195° schmolz.

2-Methyl-3-nitro-benzylalkohol (XXIX).

1 g 2-Methyl-3-amino-benzylalkohol (XXVIII) wurde mit 10 cm³ verdünnter HCl und 0,5 g Natriumnitrit in 50 cm³ Wasser versetzt. Unter kräftigem mechanischem

Röhren wurde die Lösung von 1 g Kupfersulfitkatalysator und 4 g Natriumnitrit in 20 cm³ Wasser langsam zugetropft. Die weitere Verarbeitung und Aufarbeitung erfolgte wie bei der Darstellung von 2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylacetat (XX). Nach Abdampfen des Äthers wurde ein rot gefärbtes und bisher nicht krystallisiertes Öl in einer Ausbeute von 0,3 g (37% der Theorie) erhalten. Zur Analyse wurde dreimal im Kragenkölbchen bei 135—140° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert, wobei ein gelbliches Öl erhalten wurde, das sich rasch dunkel färbte.

2.885 mg Subst. gaben 6.043 mg CO₂ und 1.400 mg H₂O

2,663 mg Subst. gaben 0,043 mg CO_2 und 1,400 mg 3,974 mg Subst. gaben 0,305 cm^3 N₂ (28°, 740 mm)

C₁₁H₁₂O₂N (151.01). Ber. C 57.48 H 5.41 N 8.39%

Ber. 57,48 H 5,41 N 8,59%
Gef. 57,16 5,43 8,47%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA-Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel) und dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie

13. Zur Kenntnis des 5-Aminocumarins

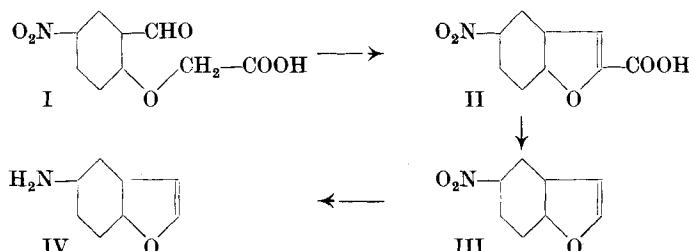
von H. Erlenmeyer, W. Grubenmann und H. Bloch.

(3, XII, 47.)

Die Beobachtung, dass β -Naphtylamin eine sehr gute tuberkulostatische Wirkung zeigt, machte es wünschenswert, die Eigenschaften des noch unbekannten isosteren 5-Aminocumarons (IV) kennen zu lernen.

Im folgenden berichten wir über die Synthese dieser Verbindung, die unter Benutzung der von Rössing¹⁾ angegebenen Methode zur Darstellung von Cumaronederivaten mit 4-Nitro-2-formyl-phenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial durchgeführt wurde.

4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure (I) wird durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in die 5-Nitro-cumarilsäure (II) übergeführt, aus welcher durch Behandeln mit Chinolin und Cu-pulver das 5-Nitrocumaron (III) sich bildet. Dieses lässt sich leicht durch katalytische Reduktion in das gesuchte 5-Aminocumaron (IV) überführen.



¹⁾ A. Rössing, B. **17**, 2988 (1884); vgl. auch St. v. Kostanecki und J. Tambor, B. **42**, 901 (1909); A. v. Graftenried und St. v. Kostanecki, B. **43**, 2155 (1910).