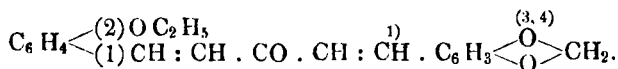


2 - Aethoxybenzalpiperonalaceton,



Das 2-Oxybenzalpiperonalaceton liefert beim Kochen seiner alkoholischen Lösung mit 1 Molekül Kalihydrat und etwas mehr als ein Molekül Aethyljodid das 2-Aethoxybenzalpiperonalaceton, welches aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 90° krystallisirt.

C₂₀H₁₈O₄. Ber. C 74.53, H 5.59.
Gef. » 74.55, » 5.66.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich diese Verbindung mit rothvioletter Farbe. Wasser erzeugt einen schmutzig violetten Niederschlag.
Bern, Universitätslaboratorium.

140. E. Knoevenagel: Ueber eine Darstellungsweise der Alkyliden-Acetessigester.

(Eingegangen am 4. April.)

Vor zwei Jahren berichtete ich an diesem Orte¹⁾ über eine »Darstellungsweise des Benzylidenacetessigesters« durch Condensation von Benzaldehyd und Acetessigester mittels geringer Mengen Piperidin oder Diäthylamin.

Damals wurde gezeigt, dass Benzaldehyd und Acetessigester durch den Einfluss der Basen nur bei niederen Temperaturen (unter — 5°) zu gleichen Molekülen unter Wasseraustritt zum Benzylidenacetessigester zusammentreten, dass dagegen bei nur 20 — 30° höherer Temperatur ein Molekül Benzaldehyd stets mit zwei Molekülen Acetessigester reagirt unter Bildung des Benzylidenbisacetessigesters, wie Hautzsch²⁾ zuerst beobachtete und wie ich in einer Arbeit über 1,5-Diketone³⁾ bestätigte⁴⁾.

¹⁾ Diese Berichte 29, 172.

²⁾ Diese Berichte 18, 2583.

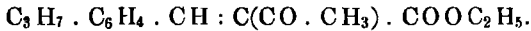
³⁾ Ann. d. Chem. 281, 75.

⁴⁾ Die neuesten Beobachtungen lehrten, dass auch bei Zimmertemperatur manchmal Condensation von Benzaldehyd und Acetessigester zu gleichen Molekülen selbst dann stattfand, wenn die Versuche im Verhältniss von einem Molekül Benzaldehyd zu zwei Molekülen Acetessigester angesetzt wurden. Danach ist es möglich, dass die Grenztemperatur der beiden Prozesse etwas höher, als bei — 5° liegt; doch scheint es beinahe, als ob auch die Geschwindigkeit des Processes Einfluss auf diese Grenztemperatur habe: Der Benzylidenacetessigester bildete sich nur dann, wenn die Condensation in Folge der Anwendung sehr geringer Mengen Piperidin auch sehr langsam verlief; wurde die Condensation durch etwas grössere Mengen Piperidin dagegen rascher geleitet, so entstand Benzylidenbisacetessigester, ohne dass hierbei eine nennenswerth höhere Temperatur, als bei langsamer Condensation im Inneren des Reaktionsgemisches bemerkt wurde.

Analoge Erscheinungen beobachtete ich auch bei Versuchen mit zahlreichen anderen, sowohl aromatischen als auch fetten Aldehyden. Auch hier entstehen bei höheren Temperaturen 1,5-Diketone. Bei niederen Temperaturen hingegen werden Alkylidenacetessigester gebildet, die so vielfach mit Vortheil gewonnen werden können.

I. *Condensation aromatischer Aldehyde mit Acetessigester.*

Cuminyldenacetessigester ¹⁾,



Ein Molekül Cuminol (14.8 g) und ein Molekül Acetessigester (13 g) wurden gemischt, in einer Kältemischung auf -15° abgekühlt und allmählich mit 10 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 24 Stunden lang andauernder Kühlung wurde das Piperidin durch Waschen mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser entfernt, das zurückbleibende Oel über entwässertem Natriumsulfat getrocknet und im Vacuum destillirt.

Bei 10 mm Druck und 198° ging ein öliger, auch in der Kälte nach längerer Zeit nicht erstarrender Körper in einer Ausbeute von etwa 90 pCt. über, welcher dadurch als Cuminyldenacetessigester charakterisirt wurde, dass er unter dem Einfluss von Piperidin mit einem weiteren Molekül Acetessigester reagierte und den bei 131° schmelzenden Cuminyldenbisacetessigester lieferte.

m-Nitrobenzylidenacetessigester ²⁾.

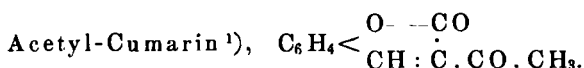
Ein Molekül *m*-Nitrobenzaldehyd (6 g) und ein Molekül Acetessigester (5 g) werden in so viel Alkohol (5 g) gelöst als nöthig ist, um den Aldehyd auch in der Kälte in Lösung zu erhalten.

Nachdem die Lösung in einer Kältemischung (Eis und Kochsalz) stark abgekühlt war, wurden im Laufe einer Stunde 4 Tropfen Piperidin hinzugegeben. Nach 3 Tage andauernder Kühlung hatten sich gut ausgebildete, stark glasglänzende Krystalle ausgeschieden. Der Körper schmolz im rohen Zustande bei 98° und nach dem Umkrystallisiren bei 110° . Schmelzpunkt und auch seine sonstigen Eigenschaften stimmen überein mit dem von Biginelli ³⁾ durch 3-stündiges Kochen gleicher Moleküle Acetessigester, *m*-Nitrobenzaldehyd und Harnstoff unter Zugabe einiger Tropfen Salzsäure als Nebenproduct erhaltenen *m*-Nitrobenzalacetessigester (Sdbmp. 112°).

¹⁾ K. Wedemeyer, Diss. Heidelberg 1897, 10.

²⁾ A. Schürenberg, Diss. Heidelberg 1897, 20.

³⁾ Gazz. chim. ital. 23, I, 371.



Molekulare Mengen Salicylaldehyd (12 g) und Acetessigester (13 g) wurden gemischt und unter starker Kühlung mit ungefähr 1 g Piperidin versetzt. Nach etwa 3 Stunden war das Gemisch zu einer festen Masse erstarrt. Der entstandene Körper zeigt nach dem Verreiben mit wenig Alkohol und Abpressen einen Schmp. von 112°. Aus Wasser umkrystallisirt, schmilzt er bei 120° (nach Rap, Schmp. 123—124°). Die Ausbeute entspricht fast der rechnungsmässigen.

Der Körper ist nahezu unlöslich in kaltem, löslich in heissem Wasser, schwer löslich in kaltem, löslich in heissem Ligroin, Alkohol und Eisessig; in kaltem Benzol ist er löslich, in heissem leicht löslich. Er ist stickstofffrei und erweist sich zu Folge der Analyse als Acetylcumarin, das offenbar aus dem primär gebildeten Salicylidenacetessigester unter Alkoholaustritt entstand.

C₁₁H₈O₃. Ber. C 70.21, H 4.26
Gef. » 70.39, 70.60, 70.95, » 4.46, 4.65.

Bei Zimmertemperatur lässt sich diese Condensation ebenfalls durchführen. Sie tritt alsdann schon nach wenigen Minuten unter lebhafter Erwärmung ein. Auch durch geringe Mengen Diäthylamin wurde die Condensation zu Acetylcumarin bewirkt, nur war die Ausbeute in diesem Falle schlechter, als bei Anwendung von Piperidin²⁾.

Das Acetecumarin entsteht auch stets als ausschliessliches Product, wenn man zwei Moleküle Acetessigester mit einem Molekül Salicylaldehyd durch Piperidin oder auch Diäthylamin in der Kälte oder in der Wärme condensirt.

Das Acetylcumarin löst sich in der Kälte in verdünnter Kalilauge und fällt aus der Lösung durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure wieder aus. (Schmp. 115°, nach dem Umkrystallisiren aus Wasser 120°.) Durch concentrirte Kalilauge wird es verharzt.

Verdünnte Schwefelsäure wirkt auf das Acetylcumarin selbst beim Erwärmen nur wenig ein.

Wird das Acetecumarin mit verdünnter Kalilauge (1:10) etwa 5 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, so spaltet sich Salicylaldehyd ab.

Es wurden auch Versuche angestellt, das Acetylcumarin durch Condensation von Acetessigester und Salicylaldehyd mittelst Salzsäure

¹⁾ R. Arnot, Diss. Heidelberg 1896, 17. Das Acetylcumarin wurde in-
zwischen (1897) (Gazz. chim. ital. 27. II, 498) auch von E. Rap durch Con-
densation von Salicylaldehyd und Acetessigester mittels Essigsäureanhydrid
erhalten.

²⁾ Aehnliche Unterschiede in der Wirkung verschiedenartiger Basen sind
fast regelmässig zu beobachten.

nach Claisen's Methode zu gewinnen. Dabei wurden bisher nur amorphe Körper erhalten, die zwischen 60 und 80° wechselnde Schmelzpunkte zeigten und deshalb nicht näher untersucht wurden.

Phenylhydrazon des Acetylcumarins. 10 g Acetylcumarin wurden in 2 g Eisessig unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten mit 6 g Phenylhydrazin versetzt. Schon nach wenigen Minuten scheiden sich orangegelbe Nadeln aus. Sie schmelzen im rohen Zustande bei 172°, aus Alkohol umkrystallisirt bei 182° (nach Rap Schmp. 181—182°) und nach wiederholtem Umkrystallisiren bei 186°.

Der Körper ist unlöslich in Wasser und in Ligroin, schwer löslich in kaltem Alkohol und in Benzol, leicht löslich in heissem Alkohol, sehr leicht löslich in heissem Benzol, löslich in kaltem Eisessig und in heissem Chloroform und sehr leicht löslich in heissem Eisessig.

$C_{17}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 10.07. Gef. N 10.18.

Gegen kalte concentrirte Salzsäure ist das Hydrazon beständig; heisse concentrirte Salzsäure löst es mit blutrother Farbe und beim Erkalten scheiden sich hellgelbe, strahlig angeordnete Nadeln ab, die sich an der Luft dunkelbraun färben; auch beim Kochen mit Wasser, in welchem sie unlöslich sind, zersetzen sie sich. Der Körper schmilzt bei 152° und ist in Ligroin unlöslich. Er wurde nicht näher untersucht. Derselbe Körper bildet sich auch beim Einleiten von gasförmiger Salzsäure in eine Lösung des Hydrazons in Chloroform.

Auch in heisser verdünnter Salzsäure löst sich das Hydrazon theilweise. Aus der Lösung fällt Alkali einen gelben Niederschlag, der sich nach zweistündigem Stehen grün färbt.

Mit heisser Natronlauge bildet das Phenylhydrazon ein Natriumsalz, welches sich bei Zusatz von viel überschüssiger Natronlauge in weissen Nadeln abscheidet, die bei 160° schmelzen und sehr hygroskopisch sind. Aus der wässrigen Lösung dieses Salzes fällt verdünnte Salzsäure einen gelben Körper, der, seinen Schmelzpunkt und seinen Löslichkeitsverhältnissen nach, identisch ist mit dem Hydrazon des Acetcumarins.

Oxim des Acetcumarins. Das Oxim entsteht in guter Ausbeute, wenn man eine concentrirte alkoholische Lösung des Acetcumarins mit einer concentrirten wässrigen Lösung von salzsaurem Hydroxylamin versetzt. Ein Theil des Oxims fällt sofort aus, und nach einiger Zeit ist das Gemisch vollständig zu einer Krystallmasse erstarrt. Der Schmelzpunkt des Rohproductes lag bei 202° und stieg nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol auf 206°.

$C_{11}H_9O_3N$. Ber. 6.89. Gef. 6.81.

Das Oxim ist in Ligroin, in kaltem Wasser und Eisessig unlöslich, in heissem Wasser schwer löslich, in heissem Eisessig löslich,

in kaltem Alkohol und Benzol schwer löslich und in heissem Alkohol und Benzol löslich.

In Natronlauge löst es sich mit gelber Farbe und wird aus der Lösung durch Salzsäure in Form eines käsigen Niederschlages vom Schmp. 206° wieder gefällt.

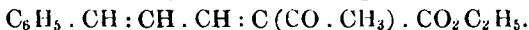
Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure wird Acetecumarin zurückgebildet, welches beim Erkalten in weissen Blättchen auskrystallisirt, die unrein bei 108° schmelzen. Der Körper wurde aus Wasser umkrystallisirt und schmolz dann bei 119° (Schmelzpunkt des Acetecumarins 120°); er wurde zur sicheren Identificirung noch in das Phenylhydrazon (Schmp. 186°) und in das Oxim (Schmp. 206°) verwandelt.

Furfurylidenacetessigester¹⁾.

Ein Gemisch gleicher Moleküle Furfurol (9.6 g) und Acetessigester (13 g) wurde mittels Kältemischung gekühlt und bei einer Anfangstemperatur von -15° und einer Endtemperatur von -10° mit fünf Tropfen Piperidin condensirt. Nach 24 Stunden wurde das Piperidin mit verdünnter Schwefelsäure abgestumpft, der Ester in wenig Aether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vacuum destillirt.

Der Ester siedete bei 172° unter 10 mm Druck und bildete eine hellgelbe Flüssigkeit, die nach zweimonatelangem Stehen krystallinisch erstarrte. Die Krystalle zeigten nach mehrfachem Umkrystallisiren den Schmp. 62° , übereinstimmend mit dem von Claisen und Matthews²⁾ durch eintägiges Erhitzen von Furfurol und Acetessigester mit Essigsäureanhydrid dargestellten Furfurylidenacetessigester (Schmp. $62-62.5^{\circ}$), welchem sie auch in ihren Löslichkeitsverhältnissen gleich kamen. Der Siedepunkt des Körpers liegt nach Claisen und Matthews bei $188-190^{\circ}$ unter 30 mm Druck, zeigt also ziemliche Abweichung von dem oben angegebenen Siedepunkte³⁾.

Cinnamylidenacetessigester⁴⁾,



Ein Molekül Zimmtaldehyd (5 g) und ein Molekül Acetessigester (5 g) wurden 48 Stdn. in einer Kältemischung (Durchschnittstemperatur -12°) mit einem Tropfen Piperidin condensirt. Nach Beendigung der Condensation wurde das Piperidin nach Zusatz von wenig

¹⁾ K. Wedemeyer, Diss. Heidelberg 1897.

²⁾ Ann. d. Chem. 218, 176.

³⁾ Ich halte es für sehr wohl möglich, dass der oben angegebene Siedepunkt (172° bei 10 mm) zu hoch ist, dass der Ester also noch geringe Mengen Verunreinigungen enthielt, zumal da das so siedende Product erst nach langer Zeit fest wurde, während der von Claisen und Matthews erhaltene Ester schon nach kurzer Zeit erstarrte.

⁴⁾ Herz, Diss. Heidelberg 1898, 15.

Aether mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser herausgewaschen, das Oel abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vacuum destillirt. Man erhält den Cinnamylidenacetessigester als schwachgelbes dünnflüssiges Oel vom Sdp. 213—214° bei 17 mm Druck in einer Ausbeute von 40 pCt. der theoretischen. Eingehendere Versuche zur Verbesserung der Ausbeute wurden bisher nicht angestellt. Bringt man den Cinnamylidenacetessigester mit einem weiteren Molekül Acetessigester zusammen und lässt das Gemisch bei Zimmertemperatur unter Zusatz von wenig Piperidin stehen, so bildet sich durch Zusammenlagerung der beiden Producte Cinnamylidenbisacetessigester vom Schmp. 160°.

II. *Condensation fetter Aldehyde mit Acetessigester.*
Aethylidenacetessigester.

Claisen und Matthews¹⁾ stellten den Aethylidenacetessigester zuerst durch Condensation eines Gemenges gleicher Moleküle Acetaldehyd und Acetessigester mit Salzsäuregas bei starker Kälte dar.

Anstatt durch Salzsäure kann die Condensation nun auch mit Piperidin, Diäthylamin oder Ammoniak bewerkstelligt werden.

Ein Molekül Acetessigester (130 g) wurde mit einem Molekül Acetaldehyd, Sdp. 21° (48 g statt 44 g), zusammengegeben und bei einer Temperatur von —15 bis —10° durch allmähliches Hinzufügen von 3 g Piperidin während ungefähr 48 Stunden condensirt. Nach dieser Zeit wurde das Piperidin sofort durch vorsichtiges Neutralisiren mit verdünnter Schwefelsäure und Auswaschen mit Wasser entfernt und das zurückbleibende Oel nach dem Trocknen über entwässertem Glaubersalz im Vacuum destillirt. Bei

20 mm Druck	und	107°
15 „ „	„	101°
11 „ „	„	96°
9 „ „	•	94°

geht der Aethylidenacetessigester als eine leicht bewegliche, stechend riechende Flüssigkeit über. Ausbeute 75—80 pCt. der Theorie.

An Stelle des Piperidins kann unter sonst gleichen Bedingungen auch Ammoniak zur Condensation verwandt werden. Auf die oben angegebenen Mengen waren etwa 8 g einer 8.5-procentigen alkoholischen Lösung erforderlich, welche unter möglicher Vermeidung von Temperaturerhöhungen in die Condensationsmischung allmählich eingetropft wurden. Nach 28 Stunden wurde das Reactionsproduct wie oben verarbeitet. Etwa 140 g (entsprechend 90 pCt.) gingen bei der ersten Fractionirung innerhalb 10° über und gaben 75—80 pCt. reinen Aethylidenacetessigester²⁾.

¹⁾ Ann. d. Chem. 218, 172.

²⁾ Ueber die Bedeutung dieses Versuches für den Chemismus der Hydro-pyridinsynthese von Hantzsch ist in der folgenden Abhandlung berichtet.

Isobutylidenacetessigester.

Der Ester wurde zuerst von Claisen und Matthews dargestellt aus Isobutylaldehyd und Acetessigester durch Condensation mittels Salzsäuregas¹⁾ und als eine Flüssigkeit vom Sdp. 219—222° und pfefferminzartigem Geruch beschrieben.

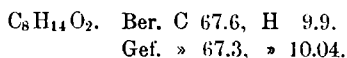
Er kann auch dargestellt werden dadurch, dass man Acetessigester (13 g) und Isobutylaldehyd (8 g) zu gleichen Molekülen mengt und unter Abkühlung mit Eis und Kochsalz bei Temperaturen von —15 bis —10° durch Zusatz von Piperidin (0.2 g) condensirt. Man lässt die Mischung mindestens 24 Stunden bei der angegebenen Temperatur stehen und verarbeitet das Reactionsproduct wie sonst. Der Isobutylidenacetessigester geht bei 12 mm und 118—124° in einer Ausbeute von ca. 80 pCt. über.

Der Körper bildet sich auch in geringer Menge als Nebenproduct, wenn man 1 Molekül Isobutylaldehyd mit 2 Molekülen Acetessigester zum Isobutylidenbisacetessigester, wie früher beschrieben wurde²⁾, bei grosser Kälte condensirt.

Nach den hier gemachten Erfahrungen bildet sich bei sehr niederen Temperaturen zunächst der ungesättigte Körper, an welchen sich dann erst Acetessigester, wenn er im Ueberschuss vorhanden ist, in zweiter Linie unter Bildung des Isobutylidenbisacetessigesters anlagert. Diese Anlagerung scheint bis zu einer von den Versuchsbedingungen abhängigen, bestimmten Grenze vor sich zu gehen, sodass immer etwas Isobutylidenacetessigester dem Bisacetessigester beigemischt bleibt. Thatsächlich findet man, dass bei der Darstellung des Isobutylidenbisacetessigesters stets etwas Isobutylidenacetessigester in dem Condensationsgemisch vorhanden ist.

Dieser Isobutylidenacetessigester wurde bei der oben erwähnten Darstellung des Isobutylidenbisacetessigesters zwar nicht als solcher isolirt, sondern lieferte beim Kochen mit Natronlauge (welches zum Zwecke der Ueberführung des Isobutylidenbisacetessigesters in Methylisopropylcyclohexenon vorgenommen wurde) unter Säurespaltung Essigsäure und Isobutylidenessigester. Soweit der Isobutylidenessigester nicht durch die Natronlauge weiter verseift wurde, findet er sich daher im Vorlaufe bei der Darstellung des Methyl-1-isopropyl-3-cyclohexenons; er geht im Vacuum zwischen 50—70° über und destillirt unter gewöhnlichem Druck bei 155°.

Der Isobutylidenessigester ist ein leicht bewegliches, farbloses Oel von kümmelartigem Geruch.



¹⁾ Ann. d. Chem. 218, 174.

²⁾ Ann. d. Chem. 288, 323. Vergl. auch E. Jünger, Diss. Heidelberg 1896.

Er addirt Brom entsprechend der in ihm enthaltenen Doppelbindung.

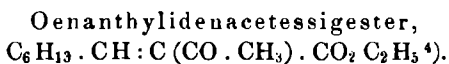
Bei der Verseifung mit 10-procentiger Kalilauge lieferte er eine Säure, vermuthlich die noch unbekannte Isobutyliidenessigsäure, welche sich beim Verdunsten aus Aether in feinen Nadeln, Schmp. 65°, abschied. Die erhaltene Menge der Säure reichte indessen zur Analyse nicht aus.

Isoamylidenacetessigester¹⁾.

Gleiche Moleküle Acetessigester und Isovaleraldehyd wurden genau wie beim Aethylidenacetessigester durch Piperidin condensirt. Der Isoamylidenacetessigester entsteht in guter Ausbeute und siedet unter 9 mm Druck bei 136–138°. Sein spec. Gew. beträgt bei 21.5° 0.9623.

Zum Beweise dafür, dass in dem Körper der Isoamylidenacetessigester vorliegt, wurde er mit einem weiteren Molekül Acetessigester bei Gegenwart geringer Mengen Piperidin condensirt. Es bildeten sich unter Anlagerung des Acetessigesters an den Isoamylidenacetessigester zum Theil Krystalle des Isoamylidenbisacetessigesters²⁾ vom Schmp. 132–134° (Schmelzpunkt des reinen Esters 134–135°). Die flüssig gebliebenen Antheile gingen bei 10 mm Druck zwischen 175–177° über, dem Siedepunkte des Methyl-1-isobutyl-3-dicarboxäthyl-2,4-cyclohexanon-5 (Sdp. 175° bei 10 mm), welches aus dem Isoamylidenbisacetessigester unter Wasserabspaltung entstand.

Claisen und Matthews, welche den Isoamylidenacetessigester früher schon durch Condensation mittels Salzsäure darstellten³⁾, beschreiben ihn als eine bei 237–241° und gewöhnlichem Druck unter geringer Zersetzung siedende Flüssigkeit vom spec. Gew. 0.9612 (15°).



Er wurde aus Oenanthol und Acetessigester dargestellt wie der Aethylidenacetessigester.

Der Siedepunkt dieses Esters liegt bei 145° unter 10 mm Druck. Sein spec. Gew. ist bei 21° 0.9647. Die Ausbeute beträgt 80–85 pCt. der Theorie.

Auch der Oenanthylidenacetessigester ist befähigt, bei Gegenwart von Piperidin ein Molekül Acetessigester anzulagern. Es wurden hierbei aber keine Krystalle des festen Oenanthylidenbisacetessigesters erhalten, sondern in Folge intramolekularer Wasserabspaltung ein Oel, welches unter 10 mm Druck bei 195–196°, dem Siedepunkte des Methyl-1-hexyl-3-dicarboxäthyl-2,4-cyclohexenon-5⁵⁾, überging.

¹⁾ J. Jacobs, Diss. Heidelberg 1896. ²⁾ Ann. d. Chem. 288, 332.

³⁾ Ann. d. Chem. 218, 174. ⁴⁾ J. Jacobs, Diss. Heidelberg 1896.

⁵⁾ Ann. d. Chem. 288, 341.