

249. Hans L. du Mont und Gerd Rätzel: Crotonaldehyd-Kondensation: Kondensationen mit Säureamiden.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig.]

(Eingegangen am 6. Juli 1939.)

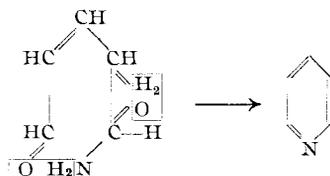
Bei den Untersuchungen über die Reaktion zwischen Säureamiden (z. B. Formamid, Acetamid, Benzamid, Harnstoff) und verschiedenen Aldehyden (z. B. Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Isobutylaldehyd, Valeraldehyd, Capronaldehyd, Benzaldehyd, Chloral, Bromal, Chlorobromal, Bromochloral, α, α, β -Trichlor-butylaldehyd) oder einigen Ketonen wie Acetessigester, Aceton und Acetophenon unterscheiden Reich und Lieben in einer die bis dahin geleistete Arbeit verschiedener Forscher zusammenfassenden Einleitung¹⁾ drei Reaktionstypen, die sich entsprechend den Versuchsbedingungen und entsprechend der Konstitution der Aldehyde ergeben:



(III. aus II. durch Wasserabspaltung)

Führt man nun in ein solches Additions- oder Kondensationsprodukt von vorneherein Gruppen ein, die miteinander reagieren können, so könnte man die Bildung heterocyclischer Ringe erwarten, falls die beiden reagierenden Gruppen demselben Molekül angehören, oder die Bildung von Ketten, falls die Gruppen benachbarten Molekülen angehören. In Lösungsmitteln, also durch Verminderung der Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens verschiedener solcher Additionsverbindungen müßte die Bildung ringförmiger Körper begünstigt werden.

Der Ausgangspunkt zu Versuchen in dieser Hinsicht war die Beobachtung des einen von uns²⁾, daß bei der Kondensation von Crotonaldehyd mit Formamid neben anderem Pyridin gebildet wurde, welches sowohl durch seinen charakteristischen Geruch als auch durch Farbreaktionen³⁾ nachweisbar war. Hierbei hatte sich die durch die Carbonylgruppe über die Vinylgruppe hin aktivierte Methylgruppe des Crotonaldehyds mit der Carbonylgruppe des Formamids unter gleichzeitiger Reaktion der Carbonylgruppe des Aldehyds mit der Amidogruppe des Säureamids umgesetzt. Die Ausbeute an Pyridin muß bei einer solchen Synthese aus Crotonaldehyd und Formamid allerdings sehr gering sein, da ja bei diesem Vorgang die *cis*-Form des



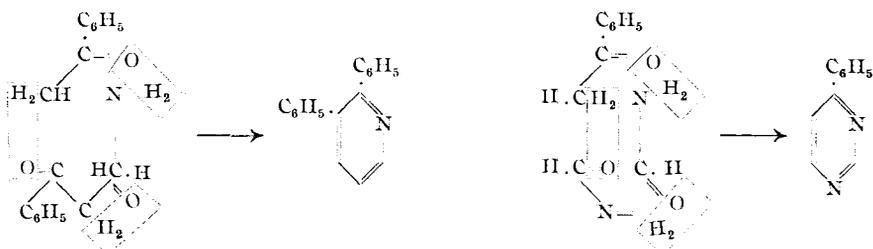
¹⁾ A. Reich, Monatsh. Chem. **25**, 933 [1904].

²⁾ Mitgeteilt auf der Tagung der Mittel- und Ostdeutschen Chemiedozenten in Danzig 1938; du Mont und Fleischhauer, B. **71**, 1958 [1938]; Angew. Chem. **51**, 496 [1938].

³⁾ Vongerichten, B. **32**, 2591 [1899].

Crotonaldehyds reagieren soll; diese ist aber im gewöhnlichen Crotonaldehyd nur zu kaum 1%⁴⁾ vorhanden⁵⁾.

Methylcrotonaldehyd dagegen hat stets eine *cis*- als auch eine *trans*-ständige Methylgruppe und müßte bei analoger Reaktion γ -Picolin ergeben, welches im Rahmen der Untersuchungen und Synthesen von chininähnlichen Stoffen wichtig ist. Methylcrotonaldehyd ist jedoch bisher noch recht schwer zugänglich. Versuche, ihn aus Aceton herzustellen, schlugen fehl⁶⁾. Kondensationsversuche von Methylcrotonaldehyd mit Säureamiden sind in Bearbeitung. Eine Analogie zu dieser Reaktion, in der sowohl die Amid- als auch die Carbonylgruppe des Formamids gleichzeitig reagieren, ist die Reaktion zwischen Formamid und Acetophenon, wobei ein Gemisch von 2.4-Diphenyl-pyridin und 3-Phenyl-pyrimidin erhalten wurde⁷⁾. Auf kettenförmige Verbindungen, die sicher in dem Prozeß gleichfalls entstanden, wurde damals das Reaktionsgemisch nicht untersucht.



Bei Kondensationen von Crotonaldehyd mit Acetamid, bei denen α -Picolin entstehen könnte, konkurriert die Reaktion der *trans*-Form mit der der *cis*-Form des Crotonaldehyds. Es wurde versucht, durch Einstrahlen von Energie zur Umlagerung in die *cis*-Form mittels einer Quecksilberlampe die gewünschte Reaktion zu begünstigen. Es zeigte sich aber lediglich eine allgemeine Beschleunigung der Reaktion.

Will man hingegen eine Methylgruppe in *cis*-Stellung zur Aldehydgruppe vorgebildet haben, so kann man von *o*-Tolylaldehyd ausgehen und Kondensation zum entsprechenden Isochinolin oder 3-Methyl-isochinolin mittels Formamids oder Acetamids versuchen. Die aktivierende Wirkung der Aldehydgruppe scheint jedoch über eine aromatische Kerndoppelbildung weniger gut weitergeleitet zu werden als über eine einfache Vinylgruppe. Daß sich nicht die erwarteten Basen bildeten, kann jedoch auch daran liegen, daß der Ringschluß sich nicht in derselben Reaktion wie die Addition des Amids an den Aldehyd vollzog.

Es wurde daher versucht, bei Reaktionen von Isovaleraldehyd mit Formamid und Acetamid Dihydropyridin bzw. Dihydro- γ -picolin, die sich zu Pyridin und Piperidin bzw. γ -Picolin und γ -Pipicolin disproportionieren, oder analoge Additionsverbindungen von Amid und Aldehyd zu erhalten, wie sie Reich bei der Umsetzung von Isobutyraldehyd mit Acetamid beschrieben hatte¹⁾). Eine direkte Ringbildung war nicht sehr wahrscheinlich,

4) Gredy u. Piaux, Compt. rend. Acad. Sciences **198**, 1235 [1934].

5) Über ein bemerkenswertes, hierbei entstandenes, gunmiartiges Nebenprodukt ($C_4H_6O_2$)_x siehe unten.

6) F. G. Fischer, Ertel u. Löwenberg, B. **64**, 31 [1931].

7) M. Reich, Monatsh. Chem. **25**, 973 [1904].

da die aktivierende Wirkung der Carbonylgruppe auf die Methylgruppe durch die beiden einfachen Bindungen abgeschirmt sein dürfte.

Läßt man Chlorpropionaldehyd oder Chlorbutyraldehyd auf Acetamid einwirken, um die Amid- mit der Aldehydgruppe umzusetzen und dann mittels des Chlors aus der Methylgruppe des Acetamids Chlorwasserstoff abzuspalten und so einen Ringschluß zu bewirken, so zeigt sich, daß die benutzten chlorierten Aldehyde von sich aus eine größere Neigung haben, HCl abzuspalten und in die ungesättigten Aldehyde überzugehen als mit dem Acetamid zu reagieren. Dies stellt lediglich den Acceptor für den entstandenen Chlorwasserstoff dar und bildet in beiden Fällen Diacetamidchlorhydrat. Die Beladung des Acetaldehyds mit Chlor zum Chloral, welches sowohl Hydrat-Bildung als auch Additionsreaktionen mit Acetamid bewirkt — letztere läßt sich auch sehr gut reproduzieren —, wobei das Chlor in α -Stellung zum Carbonyl steht, zeigt sich also gänzlich verschieden von dem Verhalten β -ständig chlorierter Aldehyde.

Führt man das Chlor in das Amid anstatt in den Aldehyd ein, und läßt man es nun mit dem Aldehyd reagieren, z. B. Chloracetamid auf Propionaldehyd einwirken, so läßt sich doch keine Bildung heterocyclischer Verbindungen erzielen.

Fragt man sich, warum im Falle der Reaktion zwischen Formamid und Acetophenon von Reich heterocyclische Basen erhalten werden konnten, in den meisten oben erwähnten Versuchen dagegen teils harzige, teils ölige unterschiedlich zusammengesetzte Körper gefunden wurden, so ist neben Autopolymerisation und Autokondensationsvorgängen von Aldehyden sowie neben Kondensation zu kettenförmigen Verbindungen im Falle der Reaktionen von Crotonaldehyd die vorwiegende *trans*-Struktur von größtem Einfluß; bei *o*-Tolylaldehyd und Isovaleraldehyd ist der aktivierende Einfluß der Carbonylgruppe auf die Methylgruppe zu schwach. Obschon schließlich nach dem Prinzip der alternierenden Polarität⁸⁾ für eine Carbonamidgruppe zunächst gute Reaktionsmöglichkeiten sowohl der Carbonylgruppe als auch der Amidkomponente zu erwarten wären, wird die Reaktionsfähigkeit in einer bestimmten Richtung doch durch die Tautomerie und Mesomerie⁹⁾ stark eingeschränkt.

Beschreibung der Versuche.

70 ccm Crotonaldehyd wurden in 500 ccm Wasser gelöst, sodann 30 ccm Formamid und 10 g Natriumbicarbonat zugesetzt, bis zur homogenen Lösung geschüttelt und etwa 3 Stdn. auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wurde schließlich tief dunkelrot. Man dekantierte von einem viscosen Harz, säuerte die Lösung an und entfernte überschüssigen Crotonaldehyd durch Ausäthern; darauf wurde die Lösung alkalisch gemacht und wiederum ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Natriumcarbonat getrocknet und eingedampft, das Konzentrat nach Vongerichten³⁾ auf Pyridin geprüft.

Eine Kontrollprüfung wurde mit Pyridin durchgeführt: in beiden Fällen wurde nach kräftigem Durchschütteln einer alkohol. 1.3-Dinitro-4-chlor-benzol-Lösung mit der zu prüfenden Substanz und nach gelindem Erhitzen, darauf folgendem Abkühlen und

⁸⁾ W. O. Kermack u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **121**, 427, 431 [1922].

⁹⁾ Eistert, Tautomerie und Mesomerie, S. 121, Samml. chem. techn. Vorträge, Neue Folge, Heft 40, bei Ferd. Enke, Stuttgart [1938]; F. Arndt u. B. Eistert, B. **71**, 2041 [1938].

Versetzen mit Natronlauge eine rotviolette Färbung erhalten. Nach Vongerichten läßt sich durch diese Farbreaktion noch $\frac{1}{10}$ % Pyridin nachweisen¹⁰⁾.

Bei einem analogen Versuch mit nicht frisch destilliertem Crotonaldehyd (40 ccm Crotonaldehyd, 19 ccm Formamid, 10 g Natriumbicarbonat, 250 ccm Wasser in Kohlen-säureatmosphäre 4 Stdn. auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt) bildete sich am unteren Ende des Kühlers ein farbloses Häutchen von gummiartiger Elastizität. Es schien sich jedoch hier um ein Kondensationsprodukt einer durch Oxydation und Wasser-anlagerung entstandenen Oxybuttersäure gehandelt zu haben. Die Substanz war stickstoff-frei. Die Analyse entspricht dem Mittelglied einer Kette mit der bivalenten Gruppe $C_4H_6O_2$.

5.008 mg Sbst.: 10.380 mg CO_2 , 3.250 mg H_2O , 0.004 mg Rückstand.
 $C_4H_6O_2$. Ber. C 55.78, H 6.99. Gef. C 55.64, H 6.98.

31 g Crotonaldehyd und 26 g Acetamid (äquivalente Mengen) wurden 8 Stdn. rückgekocht¹¹⁾. Das Reaktionsprodukt, ein dunkelbraunes Öl mit dunkelgrüner Fluorescenz, war in verd. Salzsäure klar löslich. Die salzsaure Lösung wurde durch mehr-maliges Ausäthern von nicht umgesetztem Crotonaldehyd befreit und mit Natronlauge im Überschuß versetzt. An der Oberfläche der sich trübenden Flüssigkeit schied sich ein zähes, klebriges, ätherunlösliches Öl ab. Der Ätherauszug der alkalischen Flüssigkeit enthielt jedoch kein Picolin, sondern nur geringe Mengen öligter Substanzen. Zur Ab-trennung des ätherunlöslichen Öls wurde die alkalische Lösung mit Chloroform geschüttelt, der Chloroform-Auszug mit Wasser gereinigt und mit reichlichen Mengen Äther (absol.) aus ihm eine flockige, gelbbraune Substanz gefällt. Sie wurde im Vak. über Chlorcalcium getrocknet und pulverisiert.

Zur Analyse wurde die leicht hygroskopische Substanz bei Zimmertemperatur über P_2O_5 im Vak. getrocknet¹²⁾:

10.04 mg Sbst.: 7.21 mg H_2O , 23.27 mg CO_2 , 0.020 mg Rückstand. — 5.328 mg Sbst.: 0.367 ccm N_2 (21°, 751 mm). — 28.27 mg Sbst.: 5.45 mg AgCl.

Gef. C 63.22, H 8.02, N 7.90, Cl 4.77, Rückstand 0.20.

Unter der Annahme, daß es sich um einen Körper handelt, dessen Stickstoff z. Tl. in einem Chlorhydrat gebunden vorliegt, kann man auf einen asche- und chlorhydrat-freien Körper umrechnen. Die so erhaltenen Analysenwerte entsprechen einem Produkt, das auf je 2 Mol. Crotonaldehyd je 1 Mol. Acetamid unter Austritt von 1 Mol. Wasser enthält und als Mittelglied einer Kette auftreten mag. Die Annahme, daß es sich um ein solches partielles Chlorhydrat handelt, ist aus Entstehungsweise und Löslichkeit des Körpers durchaus naheliegend.

Durch einen gleichen Versuch unter Zusatz von 3 Tropfen Picolin bei gleicher Auf-arbeitungsweise wurde festgestellt, daß selbst geringe Mengen von Picolin, falls sie bei dem Versuch entstehen, durch ihren deutlichen Geruch erkennbar sind.

Ein gleicher Ansatz, jedoch unter Zusatz von etwa 10 g geglühtem Natriumsulfat als wasserziehendes Mittel, ließ bei gleicher Aufarbeitung kein Picolin feststellen.

Gleicher Ansatz wie oben, jedoch versetzt mit 50 ccm Dioxan: kein Picolin fest-stellbar.

12.5 g Crotonaldehyd und 7.4 g Acetamid wurden in einem großen Reagensrohr aus Quarz dem Licht einer Quecksilberlampe ausgesetzt und gleichzeitig zum leichten

¹⁰⁾ Auch in anderen Lösungsmitteln außer Wasser (z. B. Methanol, Dioxan) konnte die Kondensation von Crotonaldehyd und Formamid zu Pyridin durch diese Farbreaktion festgestellt werden. Hierüber soll in Kürze von W. Schmidt u. du Mont berichtet werden.

¹¹⁾ rückkochen = am Rückflußkühler zum Sieden erhitzen. Der treffende Ausdruck wurde von B. Helferich geprägt und empfohlen.

¹²⁾ Für die Ausführung dieser Analyse sind wir Hrn. Dr. habil. Kraft (Fa. Knoll Ludwigshafen) zu Dank verpflichtet.

Sieden erhitzt. Nach bereits 2—3 Stdn. hatte die Mischung dasselbe Aussehen und allgemeine Verhalten wie ein sonst gleich behandelter aber unbestrahlter Versuch nach 8 Stdn.; Picolin war jedoch bei analoger Aufarbeitung wie oben nicht nachweisbar.

Versuch wiederholt unter Zusatz von 1 Tropfen verd. Schwefelsäure, desgleichen unter Zusatz von einem gleichen Raumteil Dioxan: in beiden Fällen kein Unterschied gegenüber dem Versuch ohne Zusätze.

12.5 g Crotonaldehyd und 7.4 g Acetamid wurden mit etwa 1 g Kaliumcarbonat im Quarzrohr unter der Quecksilberlampe bestrahlt und 2—3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Crotonaldehyd hatte sich mit sich selbst kondensiert, das Acetamid kristallisierte beim Erkalten wieder aus und konnte fast in gleicher Menge zurückgewonnen werden.

3.0 g *o*-Tolylaldehyd (dargestellt¹³) aus *o*-Toluidin, das über die Diazoniumverbindung in *o*-Brom-toluol überführt wurde, dessen Grignard-Verbindung nach der Umsetzung mit Äthylformiat den Aldehyd ergab) und 1.2 g Formamid (gereinigt durch Vak.-Destillation) wurden im Bombenrohr 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Die beiden nicht miteinander mischbaren Substanzen wurden nach dem Erkalten unverändert wiedergewonnen.

4 g *o*-Tolylaldehyd und 1.5 g Formamid sowie in einem anderen Rohr 4 g *o*-Tolylaldehyd und 2 g Acetamid wurden im Einschmelzrohre erhitzt. Bei 1-stdg. Erhitzen auf 160° schien noch keine Reaktion eingetreten zu sein; nach weiterem 1/2-stdg. Erhitzen auf 250° und einer weiteren Stde. auf 220° waren in der Mischung Krystalle entstanden. Beim Öffnen nach dem Abkühlen zeigte sich in beiden Röhren großer Überdruck, die gasförmigen Bestandteile enthielten Ammoniak, die Krystalle erwiesen sich als Ammoniumcarbonat und Ammoniumcarbaminat. Isochinolin bzw. Methylisochinolin wurde bei der weiteren Aufarbeitung nicht gefunden.

10 g Isovaleraldehyd¹⁴) und 5 g Formamid wurden 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Beim Erkalten lag ein gelbes Öl vor, das sich in verd. Salzsäure nicht löste. Der salzsaure Auszug wurde natronalkalisch gemacht: weder Pyridin noch Dihydropyridin oder Piperidin ließ sich feststellen. Das beim Ausschütteln mit Salzsäure dunkelrot hinterbliebene Öl wurde fraktioniert destilliert. Sämtliche drei Fraktionen waren stickstofffrei; die erste bestand z. Tl. aus Amylacetat, die beiden späteren, bis 260° siedenden, hatten zwiebelähnlichen Geruch. Der Destillationsrückstand wurde auf Ton gestrichen und gab eine weiße stickstoffhaltige Substanz wachsähnlicher Konsistenz vom Schmp. 170° (unter Bräunung).

Ein gleicher Ansatz unter Zugabe von 3 ccm Dioxan (zur Herstellung einer homogenen Lösung) gab ebenfalls keine heterocyclischen Basen.

15 g Isovaleraldehyd und 10 g Acetamid wurden im Bombenrohr 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen fanden sich zwei Schichten, deren untere aus Acetamid, Wasser und gelösten Teilen der oberen Schicht bestand. Die obere Schicht wurde fraktioniert destilliert. Nur die mittlere Fraktion (218—280) enthielt Stickstoff, und zwar auf Grund eines Gehaltes an Acetamid.

8 g Isovaleraldehyd und 12 g Acetamid (Molverhältnis 1:2) wurden nach Zusatz von 6 g Pyridin 12 Stdn. auf 180° im Bombenrohr erhitzt. Es waren zwei Schichten entstanden; die untere bestand aus Acetamid, Wasser und Pyridin, die obere, hellbraune wurde zur Entfernung von Pyridin und Acetamid mit Wasser und verd. Salzsäure geschüttelt, das zurückgebliebene stickstofffreie Öl ging bei der Destillation stetig zwischen 130—260° wasserklar über, färbte sich jedoch bald über Hellbraun nach Carminrot. Dieses verhält sich wie ein Indicator: im alkalischen Gebiet ist es hellbraun und schlägt beim Ansäuern wieder nach Rot über.

Äquivalente Mengen von β -Chlor-propionaldehyd (3 g), dargestellt aus Acrolein und Chlorwasserstoff¹⁵) bei —10°, und Acetamid (2.25 g) werden zusammengegeben

¹³) Gattermann u. Maffeoli, B. **36**, 4153 [1903].

¹⁴) Kohn, Monatsh. Chem. **17**, 127 [1896].

¹⁵) Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 2143 [1935].

und langsam erwärmt. Bei etwa 80° trat plötzlich eine heftige Reaktion ein, die das Gemisch als braune Masse zurückließ.

Bei der Wiederholung des 3-fachen Ansatzes unter Zugabe von 36 ccm Dioxan und zunächst 1-stdg. Schütteln in der Kälte trat zunächst keine Reaktion ein, bei ganz leichtem Erwärmen jedoch verwandelte sich die Mischung in einen weißen Krystallbrei unter Auftreten eines Geruches nach Acrolein. Die Krystalle wurden mit Dioxan gewaschen, schmolzen bei 125° und erwiesen sich als Diacetamid-chlorhydrat.

5 g β -Chlor-butyrinaldehyd (dargestellt aus Crotonaldehyd in ätherischer Lösung und Chlorwasserstoff¹⁶⁾ und 3 g Acetamid wurden mit 16 ccm Dioxan geschüttelt. Es bildete sich schon in der Kälte Diacetamid-chlorhydrat.

15 g Crotonaldehyd und 20 g Monochloroacetamid wurden mit 40 ccm Dioxan 4 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten krystallisierte das Chloroacetamid wieder aus und konnte fast quantitativ wiedergewonnen werden.

14 g Crotonaldehyd und 9 g Monochloroacetamid wurden 8 Stdn. auf 150° im Bombenrohr erhitzt. Es hatte sich ein schmieriges, braunes Harz gebildet. Ein Crotonaldehyd-Monochloroacetamid-Additionsprodukt konnte nicht isoliert werden.

11.6 g Propionaldehyd und 9 g Monochloroacetamid wurden im Bombenrohr 14 Stdn. auf 150° erhitzt. Beim Öffnen des erkalteten Rohres zeigte sich starker Überdruck. Das entweichende Gas roch esterartig. Das Reaktionsprodukt enthielt neben braunen Ölen zum großen Teil Ammoniumchlorid.

250. Richard Neu: Zur Kenntnis der Aryljodidchloride (I. Mitteil.).

[Aus d. Institut für Pharmazie d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 24. Juni 1939.)

Seitdem C. Willgerodt¹⁾ im Jahre 1885 zum erstenmal Phenyljodidchlorid durch Einwirkung von Chlor auf Jodbenzol dargestellt hatte, sind die Aryljodidchloride bzw. die sich vom Jodosbenzol ableitenden Verbindungen bisher nur wenig untersucht worden. Dies mag daher kommen, daß Willgerodt die von ihm entdeckten Verbindungen mit „dreiwertigem“ Jod schon einer eingehenden Untersuchung unterzogen und ihr chemisches Verhalten bestimmt hatte.

Die Angaben über das chemische Verhalten sind aber nicht konkret genug, um den Verlauf einiger Reaktionen genau festzustellen. Nach Willgerodt macht das sich vom basischen Jodosbenzol ableitende Phenyljodidchlorid aus Metalljodiden Jod frei, und aus wäßrigen KJ-Lösungen scheidet ein Molekül Phenyljodidchlorid zwei Atome Jod ab. Diese Reaktion kann auch zur quantitativen Bestimmung der Jodidchloride dienen. Durch Einwirkung auf Anilin sollen außer Farbstoffen Chloraniline gebildet und Phenol chloriert werden. Nähere Einzelheiten über die angegebenen Umsetzungen konnten nicht aufgefunden werden.

Diese beiden Eigenschaften, das Freimachen von Jod aus Jodiden durch Aryljodidchloride, wurde auf Rhodanverbindungen zu übertragen versucht und die Chlorierung an einer Anzahl organischer Verbindungen geprüft.

Die Aryljodidchloride sind am besten mit Metallhalogeniden zu vergleichen, wobei der Teil Aryljodid dem Metall höherer Oxydationsstufe ähnelt, die leicht in die niedere übergeht. Dieses Verhalten einer organischen

¹⁶⁾ B. Helferich u. E. Besler, B. **57**, 1280 [1924].

¹⁾ Tageblatt der 58. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte, Straßburg, **1885**, S. 185.