

IV.) Darstellung der Ketosäureamide (IV).

Die Verseifung der Iminogruppe in den Iminosäureamiden erfolgte entsprechend der unter II beschriebenen Behandlung der Iminonitrile.

Tafel 4. Zusammensetzung, Analyse und Eigenschaften der Ketosäureamide.

Formel u. Angabe der Literatur bzw. der Analyse	Schmp.	Lösungsmittel, aus dem umkry- stallisiert wurde	Geschmack
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2^{15)}$	111–113°	Wasser	geschmacklos
$CH_3^4 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$	117.5–118°	Wasser	geschmacklos
$C_{10}H_{11}O_2N$ (177.2) Ber. C 67.82 H 6.21 N 7.91 Gef. C 67.82 H 6.57 N 7.50.			
$CH_3^3 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$	99–99.5°	Wasser	geschmacklos
$C_{10}H_{11}O_2N$ (177.2) Ber. N 7.91 Gef. N 7.98.			
$C_2H_5^4 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$	127–128°	Wasser	geschmacklos
$C_{11}H_{13}O_2N$ (191.2) Ber. C 69.10 H 6.81 N 7.33 Gef. C 69.13 H 6.71 N 7.51.			
$C_2H_5O^4 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$...	140°	Wasser	geschmacklos
$C_{11}H_{13}O_3N$ (207.2) Ber. C 63.77 H 6.28 N 6.76 Gef. C 64.53 H 6.57 N 6.48.			
$C_2H_5O^2 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$...	131°	verd. Alkohol	geschmacklos
$C_{11}H_{13}O_3N$ (207.2) Ber. C 63.77 H 6.28 N 6.76 Gef. C 63.74 H 6.52 N 6.62.			

53. Alfred Dornow und Karl Peterlein*): Eine Synthese einfacher heterocyclischer Verbindungen.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 7. Februar 1949.)

Es wird die Verwendung von β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal zur Synthese einfacher heterocyclischer Verbindungen beschrieben.

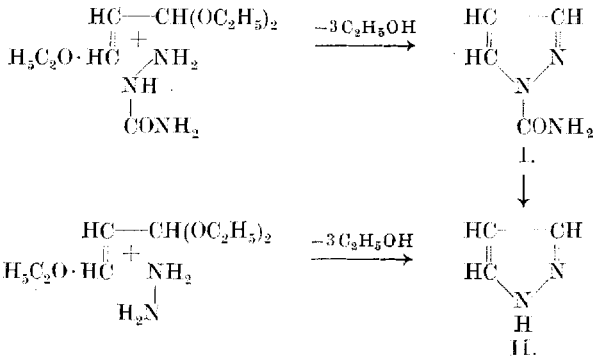
Vor einiger Zeit wurde mitgeteilt, daß durch Kondensation von β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal mit geeigneten Verbindungen vom Ketimin-Enamin-Typus in glatter Reaktion Pyridin-Derivate¹⁾ erhalten werden. Wir haben nun untersucht, ob β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal, das ja ein funktionelles Derivat des Malondialdehyds ist, mit einfachen Aldehyd-Reagenzien (Hydroxylamin, Hydrazin, Semicarbazid) die entsprechenden Derivate des Malondialdehyds bildet oder ob auch hier Kondensation zu heterocyclischen Verbindungen erfolgt.

¹⁵⁾ I. Guareschi, C. 1904 II, 905.

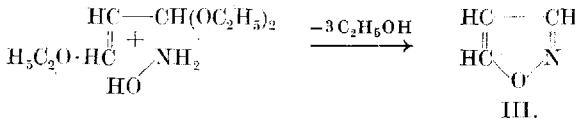
*) Diplomarbeit, Hannover 1948.

¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 563 [1939]; A. Dornow, B. 72, 1548 [1939]; 73, 153 [1940]; A. Dornow u. P. Karison, B. 73, 542 [1940]; A. Dornow u. W. Schacht, B. 82, 117 [1949]; A. Dornow u. H. Bormann, B. 82, 216 [1949].

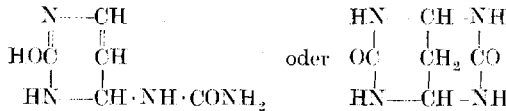
Besonders glatt verläuft die Reaktion von β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal mit Semicarbazid-hydrochlorid, wobei in fast quantitativer Ausbeute eine Verbindung vom Schmp. 136.5° entsteht, die mit dem von L. Knorr²⁾ durch Umsetzung von Pyrazol mit Cyansäure erhaltenen Pyrazol-carbonsäure-(I)-amid (I) identisch ist. Sie geht beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure unter Verseifung und Decarboxylierung in Pyrazol (II) über, das wir auch durch Kondensation von β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal mit Hydrazinsulfat erhalten konnten.



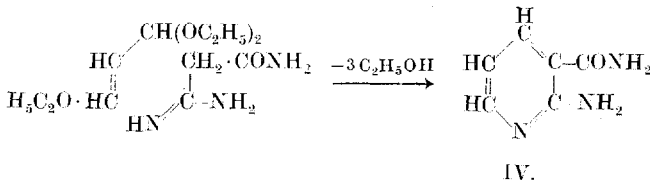
In analoger Reaktion entsteht aus β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal mit Hydroxylamin das bisher nur von L. Claisen³⁾ dargestellte Isoxazol (III).



Es sei noch erwähnt, daß das Acetal auch mit Harnstoff in salzsaurer Lösung umgesetzt werden kann, wobei eine Verbindung $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4$ vom Schmp. 310° entsteht. Es erscheint uns möglich, daß diese Verbindung analog dem entsprechenden Kondensationsprodukt aus Acetylaceton und Harnstoff⁴⁾ aufgebaut ist und also in 2 isomeren Formen auftreten kann. Welche der beiden nachstehenden Formeln der Verbindung zukommt, wurde bisher nicht untersucht.



Die Kondensation des Acetals mit Malonsäureamid-amidin lieferte 2-Aminonicotinsäureamid (IV), das u. a. aus dem entsprechenden Ester und Ammoniak bereits dargestellt worden war⁵⁾:



²⁾ B. 28, 716 [1895]. ³⁾ B. 36, 3664 [1903].

⁴⁾ Beilsteins Handbuch der Organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. XXV, S. 461 [1936].

⁵⁾ Kirpal, Monatsh. Chem. 21, 962 [1900].

Durch Diazotieren und Verkochen wurde die Verbindung in die 2-Oxy-nicotinsäure übergeführt.

Über weitere Umsetzungen des Malonsäureamid-amidins mit β -Dicarbonyl-Verbindungen⁶⁾ soll demnächst berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Pyrazol-carbonsäure-(1)-amid (I): 7.0 g β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal ($1/25$ Mol) wurden mit einer Lösung von 5.6 g Semicarbazid-hydrochlorid ($1/20$ Mol) in 15 ccm Wasser etwa 15 Min. geschüttelt. Dabei löste sich das Acetal allmählich auf und es fiel alsbald ein weißer, gut krystalliner Niederschlag aus, der aus Benzin (Sdp. 65–95°) oder Wasser umkrystallisiert wurde. Schmp. 136.5°; Ausb. 3.9 g (87% d.Th.).

Darstellung von Pyrazol (II): a) Durch Abbau des Säureamids: 0.5 g Pyrazol-carbonsäure-(1)-amid werden mit 2 ccm 20-proz. Salzsäure aufgeköcht, die Lösung mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels krystallisiert der Rückstand, das Pyrazol, in farblosen, nadelförmigen Krystallen vom Schmp. 70°.

Das Pikrat hat den Schmp. 159°.

b) Durch Synthese: 5.0 g β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal ($1/35$ Mol) werden mit 4.3 g ($1/30$ Mol) Hydrazinsulfat und 33 ccm Wasser unter Rückfluß 2 Stdn. erhitzt, wobei sich das Acetal allmählich in der wäßr. Phase löst. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ccm 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht, nach einigen Stunden das aus-geschiedene Natriumsulfat abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand (gelbliche Krusten) durch Vakuumsublimation bei einer Temperatur von 60° gereinigt. Ausb. an Pyrazol 1.2 g (51% d.Th.); Schmp. 70°.

Das Pikrat, in üblicher Weise dargestellt, zeigt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 159°.

Ein Ansatz mit Hydrazinhydrat lieferte ebenfalls, aber mit schlechterer Ausbeute, Pyrazol.

Darstellung von Isoxazol (III): 7.0 g β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal ($1/25$ Mol) werden mit einer Lösung von 3.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 9 ccm Wasser unter Rückfluß im Wasserbade erhitzt. Die anfänglich gelbgrüne, aus 2 Schichten bestehende Flüssigkeit wird unter Rotfärbung allmählich homogen. Nach 1 Stde. werden der bei der Kondensation entstandene Äthylalkohol und das Isoxazol (etwa 4 ccm) abdestilliert. Dieses wird aus dem Destillat mit gesätt. Cadmiumchlorid-Lösung als Doppelverbindung ausgefällt; Ausb. 1.3 g (67% d.Th.).

$C_8H_9ON \cdot CdCl_2$ (252.3) Ber. N 5.55 Gef. N 5.85.

Aus der Doppelverbindung läßt sich in bekannter Weise das Isoxazol regenerieren.

Kondensation des Acetals mit Harnstoff: 6.0 g Acetal ($1/30$ Mol) werden mit 5.0 g Harnstoff ($1/12$ Mol) und 15 ccm verd. Salzsäure (1:2) versetzt, wobei unter deutlicher Erwärmung und Gelbfärbung Reaktion eintritt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird das Reaktionsprodukt, ein gelber Niederschlag, aus Wasser mehrmals umkrystallisiert. Ausb. 4.0 g (77% d.Th.); Schmp. 310° (Zers.).

$C_5H_8O_2N_4$ (156.1) Ber. N 35.88 Gef. N 36.36.

2-Amino-nicotinsäureamid (IV): Zu einer Lösung von 2.8 g Malonsäureamid-amidin-hydrochlorid ($1/50$ Mol) in 20 ccm *n* NaOH werden 3.5 g β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal ($1/50$ Mol) und soviel Äthylalkohol zugegeben, daß sich eine homogene Lösung bildet. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus der orangefarbenen Lösung glänzende Krystalle ab, die nach mehreren Stunden abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen werden. Das aus schwach ammoniakhaltigem Wasser nur schwer umzukrystallisierende 2-Amino-nicotinsäureamid schmilzt bei 192°; Ausb. 0.7 g (25% d.Th.).

In schwefelsaurer Lösung wird daraus mit Natriumnitrit beim Erwärmen 2-Oxy-nicotinsäure vom Schmp. 254° erhalten.

⁶⁾ Vergl. G. Buhler, Diplomarbeit, Hannover, 1947.