

Kristalle des Diazoketons vom Schmp. 79–80° (Zers.); 6.7 g (65% d.Th.). Die Lösung des Diazoketons färbt sich beim eintägigen Stehen am Licht oder beim Versetzen mit tert. Aminen dunkelrot.

$C_9H_7O_3N_3$ (205.1) Ber. N 20.49 Gef. N 20.56

m-Nitro-hydratropasäure: 8 g *m*-Nitro- α -diazopropiophenon werden zu einer Mischung von je 40 ccm frisch dest. Benzylalkohol und Dimethylanilin bei 170 bis 180° in kleinen Anteilen zugegeben; bei jedem Eintragen erfolgt lebhaft Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen wird das orangerot gefärbte Reaktionsgemisch mit 250 ccm Äther aufgenommen und dreimal mit je 150 ccm Salzsäure (1 Tl. konz. HCl + 3 Tle. Wasser), dann zweimal mit je 100 ccm Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird alles bis 120° i. Vak. Übergende entfernt, der Esterrückstand durch 20stdg. Kochen unter Rückfluß mit je 40 ccm Salzsäure und Eisessig verseift, zwischen Wasser und Äther verteilt und die äther. Lösung sechsmal mit 5-proz. Natronlauge extrahiert. Aus der 3. bis 5. Fraktion scheidet sich beim Ansäuern *m*-Nitrohydratropasäure aus; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol + Wasser (1 : 3) 4.3 g (58% d.Th.) vom Schmp. 93–94°.

$C_9H_9O_4N$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.50 H 4.66 N 7.25

Die bei der Diazoketon-Darstellung als Nebenprodukt erhaltenen Öle wurden umgelagert, indem ihre Benzylalkohol-Lösungen zu der Benzylalkohol-Dimethylanilin-Mischung bei 170° zugetropft wurden; hier war es bei der Aufarbeitung nötig, die Säure mehrmals erst aus Methanol + Wasser, dann aus Benzol umzukristallisieren, um sie schmelzpunktsrein zu erhalten.

p-Nitro-hydratropasäure wurde analog der *m*-Nitroverbindung dargestellt; die alkal. Lösung war hier dunkelrot. Die Säure hat den Schmp. 87–88° (aus Methanol + Wasser); Ausb. aus 13.6 g Diazoketon 7.3 g (59% d.Th.).

β -Anilino-*p*-nitro-propiofenon: 3 g *p*-Nitro- α -diazopropiophenon werden in 30 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 15 ccm frisch dest. Anilin versetzt und unter Zugabe von 3 ccm 10-proz. Silbernitrat-Lösung auf 50° erwärmt. Dabei färbt sich die Lösung braun, bei 55–60° setzt Gasentwicklung ein. Bis zu ihrer Beendigung wird das Gemisch auf 55–60° gehalten, dann werden noch 20 ccm Alkohol zugegeben, kurz aufgekocht und heiß filtriert. Beim Abkühlen kristallisieren 1.4 g (35%) Anilinketon; orangerote Nadeln vom Schmp. 131–132° aus.

Zur Analyse wurde einmal aus Methanol, zweimal aus Benzol umkristallisiert.

$C_{15}H_{14}O_3N_2$ (270.3) Ber. C 66.65 H 5.22 N 10.13 Gef. C 66.56 H 5.37 N 10.2

Das β -Anilino-*m*-nitro-propiofenon ist analog darstellbar; gelbe Kristalle aus Methanol vom Schmp. 122–123°.

30. Friedrich Nerdel und Helen Fröhlich: Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, II. Mitteil.*): Die Synthese substituierter Hydratropaaldehyde

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 26. November 1951)

Es wird die Darstellung von *m*- und *p*-Methoxy-hydratropaaldehyd und von *m*-Nitro-hydratropaaldehyd beschrieben. Sämtliche Verbindungen werden durch Darzenssche Kondensation der entsprechenden Acetophenone erhalten. Die Darstellung des *o*-Methoxy-hydratropaaldehyds gelang auf diesem Wege nicht.

Wie in der I. Mitteilung*) angegeben, interessieren uns die Verbindungen der Hydratropasäure-Reihe im Rahmen von Untersuchungen über Beziehungen zwischen

*) I. Mitteil. s. vorstehende Abhandl., B. 85, 168 [1952].

optischer Drehung und chemischer Konstitution. Bei den Säuren war die erste Aufgabe die Darstellung der isomeren Nitroverbindungen, weil aus diesen durch Abwandlung der Nitrogruppe eine größere Anzahl verschieden substituierter Säuren zugänglich ist. Neben den so darstellbaren Säuren sollen aber auch die ihnen entsprechenden Aldehyde mit in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden. Da die üblichen Abwandlungen der Nitrogruppe bei den Aldehyden sicherlich nicht so glatt verlaufen wie bei den Säuren, mußte nach Wegen gesucht werden, die es gestatten, verschiedenartig substituierte Hydratropaldehyde unmittelbar zu synthetisieren.

Als geeigneter Weg, substituierte Hydratropaaldehyde darzustellen, erschien uns die Darzenssche Kondensation, d. h. die Kondensation entsprechender substituierter Acetophenone mit Halogenessigestern mittels Natriumäthylats oder Natriumamids zu den entsprechenden Glycidsäureestern. Aus den Glycidsäureestern können dann durch Verseifung und Decarboxylierung die Aldehyde erhalten werden. Bei der Kondensation von Alkyl- und Alkoxyacetophenonen dürften nach allem, was bisher über die Darzenssche Kondensation¹⁾ bekannt ist, keine Schwierigkeiten zu erwarten sein. Über die Möglichkeit, nitrosubstituierte Carbonylverbindungen nach Darzens zu kondensieren, ist in der Literatur bisher nichts bekannt, wohl aber weiß man allgemein, daß Nitrogruppen bei Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen und mit Alkoholaten zu Störungen Anlaß geben.

Als Vertreter der ersten Verbindungsgruppe wurden die drei isomeren Methoxyacetophenone der Darzensschen Kondensation unterworfen. Die Kondensation wurde sowohl mit trockenem Natriumäthylat als auch mit gepulvertem Natrium in Xylol durchgeführt, wobei wir die Beobachtung machten, daß die Ausbeuten bei dem letztgenannten Verfahren besser sind und die Reaktion bequemer zu handhaben ist. Beim *p*- und *m*-Isomeren wurden die erwarteten Glycidsäureester und aus ihnen die Aldehyde in guter Ausbeute erhalten, der *p*-Methoxyhydratropaaldehyd²⁾ und seine wichtigsten Derivate sind bereits auf anderem Wege dargestellt worden. Das *o*-Methoxyacetophenon ließ sich weder mit metallischem Natrium noch mit Natriumäthylat zu dem Glycidsäureester kondensieren; es wurde zum größten Teil unverändert zurückgewonnen. In ganz geringem Umfang trat Ätherspaltung zum *o*-Oxyacetophenon ein. Diese Reaktionsträgheit muß entweder durch sterische Hinderung oder durch spezifische Wechselwirkungen der *ortho*-ständigen Gruppen erklärt werden.

Als Vertreter der zweiten Gruppe wurden der *m*-Nitrobenzaldehyd und das *m*-Nitroacetophenon der Darzensschen Kondensation unterworfen. Überraschenderweise konnten in beiden Fällen die Glycidsäureester in guten Ausbeuten erhalten werden. Auf eine weitere Untersuchung des *m*-Nitrophenylglycidsäureesters wurde verzichtet, während der *m*-Nitrophenylmethylglycidsäureester über gut definierte Zwischenstufen in den *m*-Nitrohydratropaaldehyd übergeführt wurde. Der *m*-Nitrohydratropaaldehyd wurde, um seine Konstitution zu beweisen, in die *m*-Nitrohydratropasäure übergeführt.

¹⁾ Eine zusammenfassende Darstellung mit allen wichtigen Literaturangaben befindet sich in Org. Reactions, 5, Kap. 10, S. 416 [1949].

²⁾ M. Tiffeneau u. M. Daufresne, Compt. rend. Acad. Sciences 144, 1355 [1907]; A. Béhal u. M. Tiffeneau, ebenda 141, 597 [1905]; M. Tiffeneau, ebenda 145, 630 [1907].

Aus diesen Beobachtungen glauben wir den Schluß ziehen zu dürfen, daß Nitrogruppen³⁾ als Substituenten die Darzenssche Kondensation grundsätzlich nicht stören.

Beschreibung der Versuche

p-Methoxy-hydratropaaldehyd: Ein dreifach tubulierter Rundkolben von 500 ccm Inhalt wird am mittleren Tubus mit einem durch Quecksilber gedichteten Rührer versehen. Der zweite Tubus wird mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen, der dritte trägt einen Tropftrichter. Der Kolben wird mit 100 ccm Xylol beschickt, in dem zuvor 4.6 g Natrium fein gepulvert und mit 0.2 g Alkohol gelöst wurden. Unter kräftigem Rühren läßt man bei guter Kühlung (Eis-Kochsalz-Kältebad) eine Mischung von 30 g *p*-Methoxy-acetophenon und 24 g Chloressigsäureäthylester entropfen, wobei die Temperatur nicht über +5° steigen soll. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1 Stde. weiter gerührt. Das Reaktionsprodukt wird mehrmals gewaschen und nach Entfernung des Xylols i. Vak. fraktioniert. Ausb. 25 g Glycidsäureester und 10 g nicht umgesetztes *p*-Methoxy-acetophenon. Der β -Methyl- β -[*p*-methoxy-phenyl]-glycidsäureäthylester ist ein gelbes, fast geruchloses Öl vom Sdp.₁₅ 190–196°.

Der Glycidsäureester wird durch 2stdg. Kochen mit überschüss. 10-proz. Natronlauge verseift. Nach der Verseifung wird die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Man erhält den *p*-Methoxy-hydratropaaldehyd als farb- und geruchlose Flüssigkeit vom Sdp.₁₈ 138–139° (Lit.: Sdp.₁₅ 135°). Es wurden in Übereinstimmung mit Literaturangaben²⁾ zwei isomere Semicarbazone vom Schmp. 135° und Schmp. 207.–208° erhalten.

m-Methoxy-hydratropaaldehyd: Aus *m*-Methoxy-acetophenon und Chloressigsäureäthylester wird in analoger Weise der β -Methyl- β -[*m*-methoxy-phenyl]-glycidsäureäthylester vom Sdp.₁₂ 175–179° erhalten und aus diesem durch Verseifung und Decarboxylierung der *m*-Methoxy-hydratropaaldehyd; farblose, mit Wasserdampf flüchtige Flüssigkeit. Geruch nach Flieder und Maiglöckchen; Sdp.₁₁ 128–129°.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.2) Ber. C 73.14 H 7.36 Gef. C 73.27 H 7.32

Semicarbazon: Farblose Kristalle aus Alkohol vom Schmp. 108°.

$C_{11}H_{14}O_2N_2$ (221.3) Ber. C 59.71 H 6.83 N 18.99 Gef. C 59.62 H 6.79 N 18.40

β -[*m*-Nitro-phenyl]-glycidsäure wird aus *m*-Nitro-benzaldehyd und Chloressigsäureäthylester mit Natrium in Xylol dargestellt. Beim vorsichtigen Ansäuern der Verseifungs-Lösung mit eiskalter Schwefelsäure fällt die freie Glycidsäure aus. Sie wird mit Alkohol und Äther gewaschen und aus warmem Wasser umkristallisiert; Schmp. 142° (Zers.).

$C_9H_7O_5N$ (209.2) Ber. C 51.20 H 3.37 N 6.67 Gef. C 51.60 H 3.39 N 6.82

β -Methyl- β -[*m*-nitro-phenyl]-glycidsäureäthylester: Bei der Darstellung dieses Esters wurde vollkommen analog gearbeitet; doch wurde etwa die doppelte Menge des theoret. benötigten Chloressigsäureäthylesters verwendet, um das *m*-Nitro-acetophenon in Lösung zu halten. Schwierigkeiten bereitete die Reinigung des Glycidsäureesters, die nur durch sorgfältig fraktionierte Destillation im Hochvak. zu erreichen war. Eine Verseifung von unreinem Glycidsäureester ist nicht möglich, weil sich das nicht umgesetzte *m*-Nitro-acetophenon in Natronlauge löst und dann von der Glycidsäure bzw. dem Aldehyd nicht mehr abzutrennen ist. Der Ester ist ein honiggelbes, geruchloses Öl; Sdp._{0.21} 104–107° (Badtemp. 135°).

$C_{12}H_{13}O_5N$ (251.2) Ber. C 57.36 H 5.21 Gef. C 57.41 H 5.00

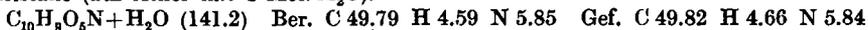
Natriumsalz der β -Methyl- β -[*m*-nitro-phenyl]-glycidsäure: Zur Darstellung dieses Salzes löst man eine ber. Menge Natrium in absol. Alkohol, gibt unter Kühlung den Ester und eine molare Menge Wasser hinzu. Nach 24 stdg. Stehenlassen in der

³⁾ Das Verhalten von Nitrogruppen bei anderen Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen und Alkoholaten wird von uns untersucht.

Kälte wird das Salz abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle; ab 225° Braunfärbung und Zersetzung, ohne zu schmelzen.



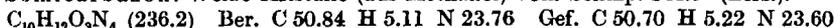
β -Methyl- β -[*m*-nitro-phenyl]-glycidsäure: Zur Darstellung der Säure fügt man zu der Lösung des Natriumsalzes in Wasser unter dauerndem Rühren und unter Kühlung so lange tropfenweise verd. Schwefelsäure, bis sich die auftretende Trübung nicht mehr verstärkt. Meist fällt die Glycidsäure zuerst ölig aus, um nach einigem Stehen im Eisbad zu einem Kristallkuchen zu erstarren. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer in Wasser unter teilweiser Zersetzung und Kohlendioxyd-Entwicklung; farblose Kristalle (aus Äther mit 1 Mol. H_2O).



Beim Stehen über Diphosphorpentoxyd verliert die Säure ihr Kristallwasser und zersetzt sich dabei.

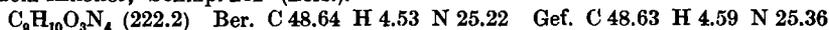
m-Nitro-hydratropaaldehyd: Die vorstehend beschriebene Glycidsäure wird im Wasser suspendiert, mit verd. Essigsäure angesäuert und so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis keine Kohlendioxyd-Entwicklung mehr stattfindet. Nach dem Erkalten nimmt man das braune Öl in Äther auf, schüttelt den äther. Auszug mit Natriumcarbonat-Lösung, trocknet ihn über Natriumsulfat und destilliert nach dem Verdampfen des Lösungsmittels den *m*-Nitro-hydratropaaldehyd i. Vak.; gelbes, fast geruchloses Öl vom Sdp.₁₁ 171–172°.

Semicarbazon: Weiße Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. 144.5° (Zers.).



m-Nitro-hydratropasäure⁴): 3.5 g *m*-Nitro-hydratropaaldehyd werden in 150 ccm Alkohol gelöst und mit 7 g Silbernitrat in 15 ccm Wasser versetzt. Zu dieser Mischung läßt man unter dauerndem Rühren und guter Kühlung im Verlaufe von 2 Stdn. 230 ccm $n/2$ Ba(OH)₂-Lsg. zufließen. Wenn die Hauptmenge der Lauge zugegeben ist, prüft man mit Lackmuspapier die Reaktion der Lösung. Die Umsetzung ist beendet, wenn die Lösung alkalisch reagiert. Nach 20stdg. Stehenlassen filtriert man ab, leitet zur Neutralisation der überschüss. Base Kohlendioxyd ein, engt das Reaktionsgemisch i. Vak. auf etwa 100 ccm ein, filtriert abermals ab und äthert aus, um nicht umgesetzten Aldehyd oder u. U. entstandene neutrale Nebenprodukte zu entfernen. Dann fügt man unter Schütteln und Köhlen so lange verd. Schwefelsäure hinzu, bis sich die Trübung nicht mehr verstärkt. Die *m*-Nitro-hydratropasäure fällt als Öl aus, erstarrt aber nach einigen Stunden zu schönen Kristallen. Aus Alkohol unter Zugabe von Wasser umkristallisiert, erhält man die Säure vollkommen rein. Ausb. 3 g vom Schmp. 93.5–94.5°. Der Misch-Schmelzpunkt mit auf anderem Wege⁵) dargestellter Säure zeigt keine Erniedrigung.

Semicarbazon des *m*-Nitro-acetophenons: Bei den ersten Versuchen zur Darstellung von *m*-Nitro-hydratropaaldehyd war dieser stets mit *m*-Nitro-acetophenon verunreinigt. Das Semicarbazon dieses Ketons ist bisher nicht beschrieben. Es ist aus *m*-Nitro-acetophenon, Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in wäbr. alkohol. Lösung leicht erhältlich. Hellgelbe Kristalle, unlöslich in Wasser, schwer löslich in heißem Alkohol; Schmp. 262° (Zers.).



⁴) Oxydation nach M. Delépine u. A. Bonnet, Bull. Soc. chim. France [4] 5, 879 [1909].

⁵) Vergl. die I. Mittel.*).