

116. Jose Pascual und Félix Serratos: Über die Kondensation von Orthoestern mit aktivierten Methylengruppen, VI. Mittel.: Die Reaktion zwischen Orthoessigsäuremethylester und Benzoylacetnitril*)

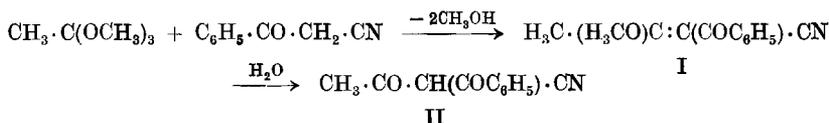
[Sección de Química Orgánica del Instituto „Alonso Barba“, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Barcelona]

(Eingegangen am 10. März 1952)

Läßt man Orthoessigsäuremethylester mit Benzoylacetnitril reagieren, so entsteht β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäurenitril (I), das mit Phenylhydrazin analog wie der aus Benzoylacetessigsäureester mit Diazomethan erhaltene β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäuremethylester reagiert.

In früheren Arbeiten wurde darauf hingewiesen, daß die Reaktion zwischen Orthoestern – außer denen der Orthoameisensäure – mit Methylengruppen, die durch ein Carbonyl und ein Carbäthoxyl oder durch zwei Carbäthoxyle aktiviert sind, Schwierigkeiten bereitet. Dagegen reagieren durch zwei Nitrilgruppen aktivierte Methylengruppen glatt, und ebenso, wenn auch in geringerem Grade, durch eine Nitril-Gruppe und eine Carbäthoxy-Gruppe aktivierte Methylene-Gruppen¹⁾.

Aus diesen Erwägungen heraus erschien es logisch, nunmehr die Reaktion zwischen einem nicht von der Ameisensäure abgeleiteten Orthoester und einem durch eine Nitril-Gruppe und ein Carbonyl aktiviertes Methylene zu erproben. Wir haben so die Umsetzung von Orthoessigsäuremethylester mit Benzoylacetnitril untersucht. Die Reaktion verläuft glatt unter normalen Bedingungen (in Essigsäureanhydrid) und liefert mit 90-proz. Ausbeute β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäurenitril (I).



Das ockergelbe Nitril I schmilzt bei 93–95° und hydrolysiert sehr leicht an der Luft zu dem schon bekannten, tieferfarbigen α -Benzoyl-acetessigsäurenitril (II) vom Schmp. 77–78°²⁾.

Zwischen der Reaktionsfähigkeit der Verbindungen I und II besteht ein markanter Unterschied, und zwar ist I gegenüber Phenylhydrazin und Anilin wesentlich reaktionsfähiger als II.

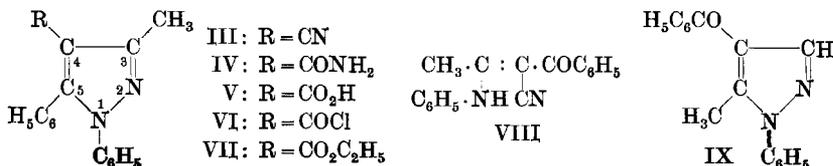
Das Methoxy-Derivat I und Phenylhydrazin reagieren in essigsaurer Lösung in der Kälte mit guter Ausbeute zu 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbon-

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ a) J. Pascual u. R. Granados, Ann. Soc. españ. Física Quim. 40, 402 [1944]; b) ebenda, 946.

²⁾ Dieser Schmelzpunkt liegt etwas höher als der im Beilsteinwerk und bei C. Muzante, Gazz. chim. Ital. 69, 523 [1939] angegebene (74°), weshalb wir die Zusammensetzung des Produktes durch eine Analyse bestätigten.

säure-(4)-nitril (III), das man auch aus II, aber selbst beim Erhitzen nur in schlechter Ausbeute, erhalten kann.

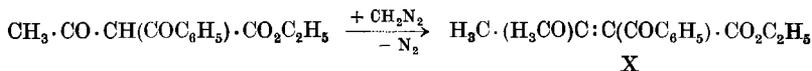


Bei I verläuft die Reaktion so, als ob sie, ähnlich wie bei anderen α,β -ungesättigten Ketonen³⁾, an der methoxylierten Doppelbindung stattfinden würde, und bei II ist es möglich, daß die Reaktion an der enolisierten Acetylgruppe einsetzt, die weniger behindert ist als die enolisierte Benzoylgruppe.

I reagiert in Methanol in der Kälte auch mit Anilin und gibt Kristalle, deren Analyse dem Vorliegen von α -Benzoyl- β -anilino-crotonsäurenitril (VIII) oder seinem Cyclisierungsprodukt, dem 5-Methyl-1-phenyl-4-benzoyl-pyrazol (IX), entspricht. Diese Substanz, welche sie auch sei, gibt bei der Oxydation 1 Mol. Benzoesäure. II reagiert in der Kälte oder beim Erhitzen nicht mit Anilin.

P. P. T. Sah⁴⁾ hat den bei der Reaktion zwischen Orthobenzoesäureäthylester und Acetessigsäureäthylester entstehenden α -Acetyl- β -äthoxy-zimtsäureäthylester als eine gelbe Flüssigkeit beschrieben. Da in einer oben angeführten Arbeit^{1a)} diese Substanz nicht erhalten werden konnte und sich auch Orthoessigsäureäthylester mit Benzoylessigsäureäthylester nicht kondensieren ließ, wobei β -Äthoxy- α -benzoyl-crotonsäureäthylester hätte entstehen sollen, versuchten wir auf andere Weise zu einer der letztgenannten analogen Verbindung zu gelangen.

Wir methylierten Benzoylacetessigsäureäthylester mit Diazomethan, wobei in guter Ausbeute eine kristallisierte Substanz entsteht, die wahrscheinlich β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäureäthylester (X) ist:



Die Konstitution von X wurde durch seine Reaktion mit Phenylhydrazin ermittelt, wobei man den bekannten 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-äthylester (VII)⁶⁾ erhält, indem die Reaktion wie bei dem Nitril I an der die Methoxy-Gruppe tragenden Doppelbindung einsetzt.

Bei der Methylierung des Benzoylacetessigsäureäthylesters mit Diazomethan entsteht ein Nebenprodukt vom Schmp. 48–49°, dessen Analyse das Vorliegen eines Isomeren von X beweist. Es liefert mit Phenylhydrazin eine Verbindung vom Schmp. 127–128°, die bisher nicht näher untersucht wurde.

Mit dem Nitril III haben wir noch einige Umwandlungen durchgeführt. So wurde III zu dem 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-amid (IV) hydrolisiert, von dem aus man zur bekannten Säure V⁶⁾ gelangen kann, die

³⁾ Einer von uns (J. P.) hat einige Literaturangaben darüber zusammengestellt: Mem. Real Acad. de Ciencias, Barcelona [3] 27, 95 [1944].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1836 [1931].

⁵⁾ K. v. Auwers u. H. Mauss, B. 59, 615 [1929].

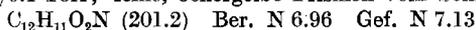
⁶⁾ L. Knorr u. A. Blanc, B. 18, 312 [1885]; K. v. Auwers u. H. Mauss, vergl. ⁵⁾.

man sonst durch Verseifung des Äthylesters VII erhält. Es wurde ferner die Säure V in ihr Chlorid VI und dieses in das Amid IV übergeführt, aus dem man durch Wasserabspaltung wieder das Nitril III erhält.

Beschreibung der Versuche

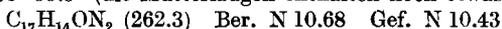
β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäurenitril (I): In einem 50-ccm-Kolben löst man 5 g Benzoylessigsäurenitril (Schmp. 82°) in 9 g frisch dest. Essigsäureanhydrid, gibt 4.1 g Orthoessigsäuremethylester (Sdp. 108°) hinzu und läßt die Mischung 5 Stdn. unter Rückfluß sieden. Die Nebenprodukte sowie der Überschuß an Essigsäureanhydrid werden durch Vak.-Destillation entfernt. Es bleibt ein dickes, dunkelrotes Öl zurück, das nach Zusatz von einigen ccm absol. Äther schnell kristallisiert. Nach einigen Stunden filtriert man, wäscht die Kristalle mit absol. Äther und erhält so 5.8 g eines ziemlich reinen Produktes. Die Mutterlaugen liefern nach Versetzen mit wasserfreiem Petroläther noch etwas mehr der Verbindung; Ausb. über 88% d.Theorie.

Nach dem Umkristallisieren aus absol. Äther destilliert die Verbindung I unverändert bei 145–146°/0.1 Torr; feine, ockergelbe Prismen vom Schmp. 93–95°.



Reaktion mit Phenylhydrazin: 0.5 g der Verbindung I werden in 2 ccm Essigsäure gelöst und mit 0.3 g Phenylhydrazin versetzt. Es findet eine stark exotherme Reaktion statt, der eine fast sofortige Ausscheidung von Kristallen folgt. Nach einigen Stunden filtriert man und wäscht sie mit Äther. Ausb. 0.5 g weiße Kristalle, die man aus Benzol und etwas Äther umkristallisiert; Schmp. 195.8–196.5° (korr.). Es liegt 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-nitril (III) vor.

Reaktion mit Anilin: 0.9 g der Verbindung I werden in der Kälte mit 0.6 g im gleichen Vol. absol. Methanol gelöstem Anilin versetzt. Es findet zunächst eine vollständige Lösung statt, darauf eine stark exotherme Reaktion und nach einigen Sekunden eine Kristallisation. Man filtriert, wäscht mit Äther und erhält 0.9 g der Verbindung VIII vom Schmp. 98–99.5° (die Mutterlaugen enthalten noch etwas davon).

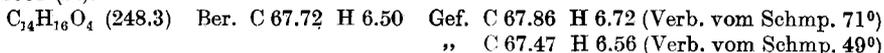


Methylierung des Benzoylacetessigsäureäthylesters mit Diazomethan: 11.7 g des Benzoylacetessigsäureäthylesters werden bei 0° mit einer äther. Lösung von 2.52 g frisch titriertem Diazomethan versetzt. Es findet Stickstoff-Entwicklung, aber keine Entfärbung statt. Man läßt die Reaktionsprodukte in einer mittels eines Calciumchlorid-Rohres verschlossenen Flasche 7 Tage bei 0° im Eisschrank stehen. Nach 3 Tagen kann man schon einige große, durchsichtige, rhomboidale Kristalle beobachten, die sich allmählich vermehren. Man befreit sie vom Äther durch Dekantieren und wäscht die Kristalle mit wenig absol. Äther; Ausb. 2.5 g eines sehr reinen Produktes vom Schmp. 70–70.5°. Man engt die Mutterlaugen i. Vak. ein und läßt sie wiederum im Eisschrank stehen. Man erhält so weitere 5 g eines dem vorher gewonnenen identischen Produktes vom Schmp. 68–71°. Die Mutterlaugen werden vollkommen i. Vak. eingeeengt und das zurückgebliebene gelbe Öl wird in Petroläther gelöst. Es kristallisiert eine Mischung, die man mit Äther und Petroläther in 0.97 g des Hauptproduktes und 0.52 g einer Verbindung, die nach Umkristallisieren den Schmp. 48–49° zeigt, trennen kann.

Das zurückgebliebene Öl wurde bei 0.5 Torr destilliert; man erhielt dabei zwei Hauptfraktionen, vom Sdp._{0.5} 114–116° und 116–130°. Beim Kühlen fand teilweise Kristallisation statt, doch schmolzen die Kristalle schon bei Raumtemperatur. Der nicht kristallinische Teil enthielt nicht angegriffenen oder regenerierten Benzoylacetessigsäureäthylester.

Es werden 68% der Verbindung vom Schmp. 70–71° und 9% vom Schmp. 48–49° erhalten, wenn man mit wasserfreien Lösungsmitteln arbeitet; die niedriger schmelzende Verbindung scheint sehr leicht hydrolysierbar zu sein.

Das Produkt vom Schmp. 71° ist β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäureäthylester (X).



Umsetzung des β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäureäthylesters mit Phenylhydrazin: 0.3 g des β -Methoxy- α -benzoyl-crotonsäureäthylesters (Schmp. 71°) werden in 2 ccm Essigsäure gelöst und 0.15 g Phenylhydrazin zugesetzt. Die Masse kristallisiert innerhalb 16 Stunden. Man filtriert, wäscht die Kristalle mit wenig Äther und erhält so 0.17 g gelblicher Kristalle vom Schmp. 119–122°. Weitere 0.06 g scheiden sich bei 10 Min. langem Erhitzen der Mutterlaugen auf dem Wasserbade ab. Es handelt sich um 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-äthylester (VII).

3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-chlorid (VI): 2.5 g der 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4) werden unter Rückfluß mit 6 g Thionylchlorid 2–3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Thionylchlorid-Überschuß wird dann i. Vak. entfernt, der kristallisierende Anteil abfiltriert und aus absol. Äther umgefällt; Ausb. 2.5 g der Verbindung VI vom Schmp. 78.6–80.1° (korr.).

$C_{17}H_{15}ON_2Cl$ (296.8) Ber. Cl 11.94 Gef. Cl 11.96

3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-amid (IV). a) Aus dem Säurechlorid VI: 1.15 g des Chlorids VI werden 3 Stdn. mit 5 ccm konz. Ammoniumhydroxyd-Lösung gekocht. Man filtriert und erhält so 0.96 g Rohprodukt. Aus Benzol krist. Pulver des Amids IV vom Schmp. 193–194.5° (korr.).

b) Aus dem Nitril: 0.4 g 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(4)-nitril (III) werden teilweise in 4 ccm Methanol gelöst, 5 ccm Äther hinzugegeben und ein HCl-Strom während 45 Min. durchgeleitet; das Nitril löst sich dann vollständig. Man läßt 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, verdampft den Äther und einen Teil des Alkohols im Wasserbad und läßt auskristallisieren; Ausb. 0.3 g unreines Amid IV.

$C_{17}H_{15}ON_3$ (277.3) Ber. C 73.63 H 5.45 Gef. C 73.82 H 5.75

Hydrolyse: 0.1 g des Amids aus dem Nitril werden mit 0.05 g festem Natriumnitrit gemischt. Man fügt dann ein Stückchen Eis und einige Tropfen konz. Salzsäure hinzu, rührt einige Minuten und erhitzt im Wasserbad; das gesamte Produkt löst sich unter Gas-Entwicklung. Gibt man einige Tropfen Wasser hinzu, so entsteht ein weißer, flockiger Niederschlag, der in 2*n*KOH gelöst, abfiltriert und mit 2*n*H₂SO₄ wieder ausgefällt wird. Man reinigt die erhaltene Säure V durch Umkristallisieren aus Äther. Der Schmelzpunkt (196–200°) ist verhältnismäßig niedrig; der Misch-Schmp mit reiner Säure⁶⁾ vom Schmp. 203–205° gibt jedoch keine Erniedrigung.

Dehydratisierung: 0.1 g des Amids der Säure V werden mit 0.3 g Diphosphor-pentoxyd in einem kleinen Kolben vermischt und leicht mit Unterbrechung erhitzt. Man versetzt dann mit etwas Wasser und filtriert. Der Rückstand wird nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol als das entsprechende Nitril III identifiziert.

Der analytischen Abteilung (Dr. J. Estevan) danken wir für die Ausführung der Analysen nach der cg-Methode. Wir danken ebenso Hrn. A. Quintana für einige Vorversuche.