

tion läßt man abkühlen, filtriert, versetzt das Filtrat mit 1,5 g Soda und läßt über Nacht stehen. Die Lösung wird i. Vak. von Methanol befreit und destilliert. Bei 83–85°/20 Torr gehen 135 g V (50% d. Th.) über; n_D^{20} 1.4165. Aus dem Vorlauf können wenige Gramm II isoliert werden.

Das Bisacetal V kann auch durch Eintropfen von überschüss. Methanol in ein auf 70° erwärmtes Gemisch aus 114 g Butinalacetal und 1 g Quecksilbersulfat erhalten werden.

Verseifung des Bisacetals V zum Dimethylacetal III: 88 g V werden mit 9 g Wasser versetzt und unter Rühren 20–30 Min. auf 50–60° erwärmt. Die homogen gewordene Lösung wird i. Vak. destilliert und liefert bei 62–64°/15 Torr 60 g III (91% d. Th.).

1-Methoxy-buten-(1)-on-(3) VII aus III (H. Weber): In einem senkrecht stehenden, elektrisch geheizten Reaktionsrohr werden bei gewöhnl. Druck und 300° stündlich 132 g III über 250 g eines Katalysators geleitet, der aus 20 Gew.-% Bariumoxyd und 80 Gew.-% Siliciumdioxid besteht. Je Stunde erhält man aus 129 g Kondensat durch fraktionierte Destillation neben 30 g Methanol 93 g VII, was einer Ausbeute von 93% d. Th. entspricht. Methoxybutenon siedet unzersetzt unter Normaldruck bei 172°, n_D^{20} 1.4690, d_4^{20} 0.9973.

$C_6H_8O_2$ (100.1) Ber. C 59.98 H 8.06 Gef. C 59.83 H 8.11

Verwendet man an Stelle des reinen Dimethylacetals III eine Mischung mit der gleichen Menge Methanol, so erhält man unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen eine beträchtliche Verlängerung der Lebensdauer des Kontaktes, bei gleich guten Ausbeuten an VII, weil durch die Verdünnung des Ausgangsmaterials störende Nebenreaktionen zurückgedrängt werden.

3-Methoxy-crotonaldehyd-dimethylacetal (II, R=CH₃) (D. Tietjen): In einem Reaktionsrohr wie bei der Darstellung von 1-Methoxy-butenon (VII) werden bei 20 Torr und 250° stündlich 40 ccm Acetessigaldehyd-1.3-bis-dimethylacetal (V) über 200 ccm eines Katalysators geleitet, der aus 20 Gew.-% Bariumoxyd und 80 Gew.-% Siliciumdioxid besteht. Aus 200 g V erhält man 192 g Kondensat, die bei der fraktionierten Destillation neben 30 g Methanol 133 g II (R=CH₃) ergeben, d. h. 81% d. Th.; Sdp.₁₀ 65.4°, n_D^{20} 1.4295.

$C_7H_{14}O_3$ (146.2) Ber. C 57.51 H 9.65 O 32.84 Gef. C 57.37 H 9.53 O 33.26

Methoxybutenon (VII) aus Methoxybutenin (VI) (R. Kraft): Zu einem auf 40° erwärmten Gemisch aus 82 g Methoxybutenin und 0,5 g Quecksilber-(II)-sulfat werden 18 g Wasser unter Rühren so langsam zugegeben, daß die Innentemperatur nicht über 45–50° steigt. Nach Beendigung der Zugabe wird das dunkel gewordene Reaktionsprodukt kurze Zeit nachgerührt und nach dem Erkalten filtriert. Die fraktionierte Destillation des Filtrates liefert 60–70 g Methoxybutenon (Sdp.₁₀ 54–56°), die Ausbeute beträgt 60–70% d. Theorie.

132. Walter Franke und Richard Kraft: Über Ringschlußsynthesen mit Acetessigaldehyd-bis-acetal

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Werke Hüls G.m.b.H.]
(Eingegangen am 27. Februar 1953)

Aus Acetessigaldehyd-bis-dimethylacetal-(1.3) und stickstoffhaltigen Reaktionsteilnehmern werden heterocyclische Verbindungen in zumeist guten Ausbeuten erhalten.

Wir haben in der voranstehenden Arbeit berichtet, wie Acetale des Acetessigaldehyds vom Diacetylen aus zugänglich sind¹⁾. Dabei beschrieben wir auch eine Darstellungsmethode für das Acetessigaldehyd-bis-dimethylacetal-

¹⁾ Chem. Ber. 86, 793 [1953].

(1.3) $\text{CH}_3\text{-C}(\text{OCH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$ (I), das von J. W. Copenhaver auf einem anderen Wege gewonnen worden ist²⁾. Eine weitere Gewinnungsmethode für das Bisacetal I fanden japanische Autoren in der Umsetzung von Acetessigaldehyd-dimethylacetal-(1) mit Orthoameisensäureester³⁾.

In Patentschriften hat Copenhaver einige Umsetzungen des Bisacetals beschrieben⁴⁾. Bei der Reaktion mit Amidinen gelangte er mit geringen Ausbeuten zu Pyrimidinen, während er bei der Umsetzung mit Hydrazin-Derivaten mit guten Ausbeuten zu Abkömmlingen des Pyrazols kam.

Wir untersuchten die Arbeitsbedingungen und Ausbeuten bei der Synthese von heterocyclischen Stoffen unter Verwendung des Bisacetals I; sie unterscheiden sich mehrfach von den Umsetzungen mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal-(1), über die später berichtet werden wird.

Semicarbazid-hydrochlorid bildet, wenn man es in wäßriger Lösung mit dem Bisacetal I vereinigt, innerhalb kurzer Zeit 5-Methyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-amid, das sich in der Wärme in 3-Methyl-pyrazol-carbonsäureamid umlagert⁵⁾.

Gibt man Hydroxylamin-hydrochlorid in wäßriger Lösung zum Bisacetal I, dann entsteht ein Gemisch aus 3- und 5-Methyl-isoxazol. Die Menge der Bestandteile kann durch Behandlung des Gemisches mit Natriumalkoholat bestimmt werden, wobei das 5-Methyl-isoxazol zum Cyanacetonnatrium aufgespalten wird⁶⁾. Mit Hydrazinsulfat läßt sich das Bisacetal I leicht zum 3-Methyl-pyrazol umsetzen, in Übereinstimmung mit den Befunden von J. W. Copenhaver⁴⁾, die uns erst nach Abschluß unserer Untersuchungen bekannt wurden.

Mit Aminocrotonsäure-ester bildet das Bisacetal I beim Erwärmen in Gegenwart von Eisessig mit mäßiger Ausbeute den Lutidincarbonsäure-äthylester⁷⁾.

Cyanacetamid reagiert mit dem Bisacetal I in wäßriger Lösung und in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin beim Erhitzen unter Bildung von 6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2).

Diese Verbindung ist von A. Dornow aus Äthoxycrotonaldehyd-acetal mit Cyanacetamid in Gegenwart äquimolarer Mengen Piperidin erstmalig erhalten worden⁸⁾. Er gewann dabei zuerst mit 35% Ausbeute ein nicht näher beschriebenes Addukt aus Cyanmethylpyridon und Piperidin, das bei der Behandlung mit Natronlauge unter Abspaltung von Piperidin das Cyanmethylpyridon lieferte. Amerikanische Autoren⁹⁾ erhielten aus dem Natriumsalz des Acetessigaldehyds und Cyanacetamid unter Verwendung katalytischer Mengen Piperidinacetat mit 68% Ausbeute das Cyanmethylpyridon. Wir erreichten mit dem Piperidinacetat-Katalysator eine Ausbeute von etwa 80% Cyanmethylpyridon. Zur genaueren Kennzeichnung wurde die Verbindung zur 6-Methylpyridon-(2)-carbonsäure-(3) verseift und letztere zum 6-Methyl-pyridon-(2) decarboxyliert.

²⁾ Amer. Pat. 2527 533 (C. A. 1951, 1622 i); Dtsch. Bund.-Pat. 821 201.

³⁾ Jap. Pat. 1526 (50) (C. A. 1953, 1730 c).

⁴⁾ Dtsch. Bund.-Pat. 822086 sowie Amer. Pat. 2515160 (C. A. 1950, 8960 g).

⁵⁾ K. v. Auwers u. W. Daniel, J. prakt. Chem. [2] 110, 244 [1925].

⁶⁾ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1787 [1892].

⁷⁾ P. Rabe, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2170 [1912].

⁸⁾ A. Dornow, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 154 [1940].

⁹⁾ L. A. Perez-Medina, R. P. Mariella u. S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc.

Versetzt man eine alkoholische Lösung von Harnstoff und Bisacetal I mit konz. Salzsäure, so reagiert der Harnstoff in der Isoform unter Bildung des Hydrochlorids des 2-Oxy-4-methyl-pyrimidins. In entsprechender Weise gelangt man durch Verwendung von Thioharnstoff zum Hydrochlorid des 2-Mercapto-4-methyl-pyrimidins. J. W. Copenhaver hat in seiner obengenannten Patentschrift⁴⁾ Harnstoff und Thioharnstoff als mögliche Reaktionspartner genannt, ohne aber in einem Beispiel die Darstellung und die Eigenschaften der Verbindungen zu beschreiben.

Die hier genannten Umsetzungen stellen nur einen Ausschnitt aus den Möglichkeiten für die Synthese von Heterocyclen dar.

Beschreibung der Versuche

Methylpyrazolcarbonsäureamid: Eine Lösung von 11.1 g Semicarbazidhydrochlorid wird mit 17.8 g Bisacetal I vereinigt. Das Gemisch wird beim Umschütteln unter Gelbfärbung homogen und scheidet nach kurzem Stehen einen krist. Niederschlag ab. Eine mit Wasser gut ausgewaschene Probe des Rohprodukts schmilzt bei 115°, aus Chloroform + Petroläther umkristallisiert bei 116° (3-Methyl-pyrazolcarbonsäureamid); erhitzt man die erstarrte Schmelze erneut, so findet man den Schmp. 126° (Umlagerung zum 5-Methyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-amid). Diese Umlagerung tritt auch beim Umkristallisieren aus Wasser oder beim Kochen in Benzol ein; Schmp. 128°, Ausb. 10 g (80% d.Th.).

Methylisoxazol: Eine Lösung von 17.2 g Hydroxylamin-hydrochlorid wird unter Rühren bei 50° in 44.5 g Bisacetal I eingetropt; danach wird das Gemisch 2 Stdn. auf 60–70° gehalten. Das Gemisch wird alkalisch gemacht, abgekühlt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt bleibt mit Calciumchlorid über Nacht stehen; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das bei 118–122°/756 Torr übergeht. Ausb. 13 g (64% d.Th.).

3-(bzw. 5-)Methyl-pyrazol: Zu einer Suspension von 130 g Hydrazinsulfat in 160 ccm Wasser werden bei 50° langsam unter Rühren 178 g Bisacetal I getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird etwa 2 Stdn. auf 60° erwärmt. Dann wird der größte Teil des entstandenen Methanols abdestilliert und das Gemisch mit Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahiert mit Äther, der nach dem Verdunsten ein Öl hinterläßt, das bei 104–106°/18 Torr siedet; Ausb. 56 g (68% d.Th.).

2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester (Lutidincarbonsäureester): 65 g Aminocrotonsäureester werden im Rührkolben mit 89 g Bisacetal I vermischt und nach dem Erwärmen auf 50–60° mit 35 ccm Eisessig versetzt. Nach 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß läßt man abkühlen, fügt 20 ccm verd. Schwefelsäure hinzu und äthert aus. Dann wird die saure Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther liefert nach dem Verdampfen ein Öl, das bei 120–122°/16 Torr übergeht. Das Pikrat schmilzt bei 138°; Ausb. 35% d.Theorie.

6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2): 6 ccm Eisessig in 15 ccm Wasser werden mit so viel Piperidin versetzt, daß die Lösung deutlich alkalisch reagiert. Dieses Gemisch wird zu einer Lösung von 89 g Bisacetal I und 42 g Cyanacetamid in 200 ccm Wasser gegeben. Die Gesamtlösung wird 1–2 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt; nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Methylcyanpyridon abgesaugt und aus Wasser, Äthanol oder Methanol umkristallisiert. Feine, weiße Kristallnadelchen, die bei 295° (Zers.) schmelzen; Ausb. 53 g (79% d.Th.).

6-Methyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(3): 50 g Methylcyanpyridon werden mit 500 ccm konz. Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht; nach dem Erkalten wird auf Eis gegossen; die ausgefallenen weißen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 232°; Ausb. 90% d.Theorie.

6-Methyl-pyridon-(2): 10 g Methylpyridoncarbonsäure werden 20 Min. auf 320° erhitzt; dabei sublimiert in rein weißen Nadeln das 6-Methyl-pyridon-(2) vom Schmp. 158°.

2-Oxy-4-methyl-pyrimidin-hydrochlorid: 30 g Harnstoff werden in etwa 350 ccm Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 89 g Bisacetal I und danach langsam mit 100 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit fallen aus der Lösung gelbe bis gelbrote Kristalle aus, die nach 24 Stdn. abgesaugt und mit Alkohol gewaschen werden; Ausb. 63 g (86% d.Th.). Die Substanz färbt sich oberhalb 200° dunkel, ohne zu schmelzen.

$C_5H_6ON_2 \cdot HCl$ (146.6) Ber. Cl 24.18 Gef. Cl 23.80

Zur Darstellung des freien Pyrimidins wird eine wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit Kalilauge genau neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Benzol ausgekocht; beim Erkalten liefert die Benzol-Lösung Kristalle vom Schmp. 150°.

$C_5H_6ON_2$ (110.1) Ber. N 25.45 Gef. N 25.42

2-Mercapto-4-methyl-pyrimidin: Zur Lösung von 38 g Thioharnstoff und 89 g Bisacetal I in 400 ccm Äthanol werden 90 ccm konz. Salzsäure gegeben. Nach kurzer Zeit scheiden sich die gelben Kristallnadeln des Mercaptomethylpyrimidin-hydrochlorids aus. Nach einigen Stunden werden sie abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Das Hydrochlorid beginnt sich bei 230° unter Dunkelfärbung zu zersetzen.

Das freie Pyrimidin wird durch Einengen einer mit Natronlauge genau neutralisierten wäßr. Lösung des Hydrochlorids und Auskochen des Rückstandes mit Benzol erhalten. Aus der Benzol-Lösung kristallisieren, besonders nach Zugabe von Petroläther, gelbe Nadelchen aus, die sich bei 200° zu zersetzen beginnen.

$C_5H_6N_2S$ (126.2) Ber. N 22.20 S 25.40 Gef. N 22.49 S 25.41

133. Karel Wiesner, William Irving Taylor, Sanford Kermit Figdor, Merrill Frederick Bartlett, John Richard Armstrong und John Amsley Edwards: Garrya-Alkaloide, II. Mitteil. Weitere Versuche über den Abbau von Garryin und Veatchin

[Chemisches Laboratorium der Universität von New Brunswick, Fredericton, Canada]
(Eingegangen am 21. März 1953)

Es wird ein eindeutiger Beweis für die Anwesenheit einer Äthanolamin-Gruppierung in den Garrya-Alkaloiden erbracht, die eine eindeutige Formulierung der Oxydationsprodukte des Veatchins und der Oxoveatchine A und B ermöglicht. Weiterhin werden Umsetzungen der Garrya-Alkaloide mit Grignard-Verbindungen beschrieben. Die mit Äthylmagnesiumbromid erhaltenen Reaktionsprodukte liefern bei der Dehydrierung mit Selen 1-Methyl-7-äthyl-phenanthren und eine Base $C_{18}H_{19}N$, wahrscheinlich ein 9-substituiertes Phenanthridin. Aus Dihydroveatchin wird mit Osmiumtetroxyd nach alkalischer Aufarbeitung Garryin erhalten. Die bei der Permanganat-Oxydation von Garryin entstehenden Säuren liefern bei der Selondehydrierung Pimanthren (= 1,7-Dimethyl-phenanthren) und ein substituiertes Phenanthridin $C_{15}H_{15}N$. Das früher bei der Dehydrierung von Veatchin erhaltene Phenanthridin $C_{16}H_{15}N$ läßt sich mit Permanganat zu Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4) abbauen. Die Struktur der Garrya-Alkaloide wird diskutiert.

In unserer ersten Mitteilung¹⁾ über Garryin und Veatchin haben wir gezeigt, daß diese beiden stark basischen Verbindungen der Summenformel

¹⁾ K. Wiesner, S. K. Figdor, M. F. Bartlett u. D. H. Henderson, Canad. J. Chem. 30, 608 [1952].