

Krystallisation aus 230 cm³ Methanol war sie auf -64° gestiegen; der Schmelzpunkt lag sehr scharf bei 113°.

C₂₉H₄₀O₃ Ber. C 79,77 H 9,23%
Gef. „ 79,56 „ 9,43%

Löslichkeit bei 20° pro cm³: 0,206 g in Aceton und 0,0053 g in Methanol.

5. (-)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure.

2 g *l*-Menthylester vom Smp. 113° wurden, wie unter 3. angegeben, bei 150—160° verseift. Man erhielt (-)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 219—221 (218°). Drehung s. Tab. I.

C₁₉H₂₂O₃ Ber. C 76,48 H 7,43%
Gef. „ 76,68 „ 7,57%

6. (+)n-Bisdehydro-doisylnsäure.

100 mg (+)7-Methylsäure wurden mit 2 cm³ 48-proz. HBr und 2 cm³ Eisessig 2 Stunden zum Sieden erhitzt, die erkaltete Lösung mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Tierkohle aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Man erhielt 30 mg (+)n-Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 159—161°. Drehung s. Tab. I.

7. (-)n-Bisdehydro-doisylnsäure.

Diese Säure wurde ganz analog wie die rechtsdrehende Verbindung aus der (-)7-Methylsäure erhalten. Smp. 159—160°. Drehung s. Tab. I.

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

150. Zwischenprodukte des 1,8-Anthrazolins.

(57. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclus¹⁾)

von Paul Ruggli † und Maurice Mathez

(28. VI. 46.)

Die Ringsysteme 1,5-Anthrazolin (I) und 1,8-Anthrazolin (II) (auch Benzodipyridine oder Di-aza-anthracene genannt²⁾) sind von *Paul Ruggli* und Mitarbeitern mehrfach bearbeitet worden³⁾), ebenso die Synthese des 1,8-Anthrazolin⁵⁾, die eine allerdings nur mässige Ausbeute ergab.



¹⁾ 56. Mitteilung, *Helv.* **28**, 674 (1945).

²⁾ Über Nomenklaturfragen siehe *Helv.* **22**, 478 (1939).

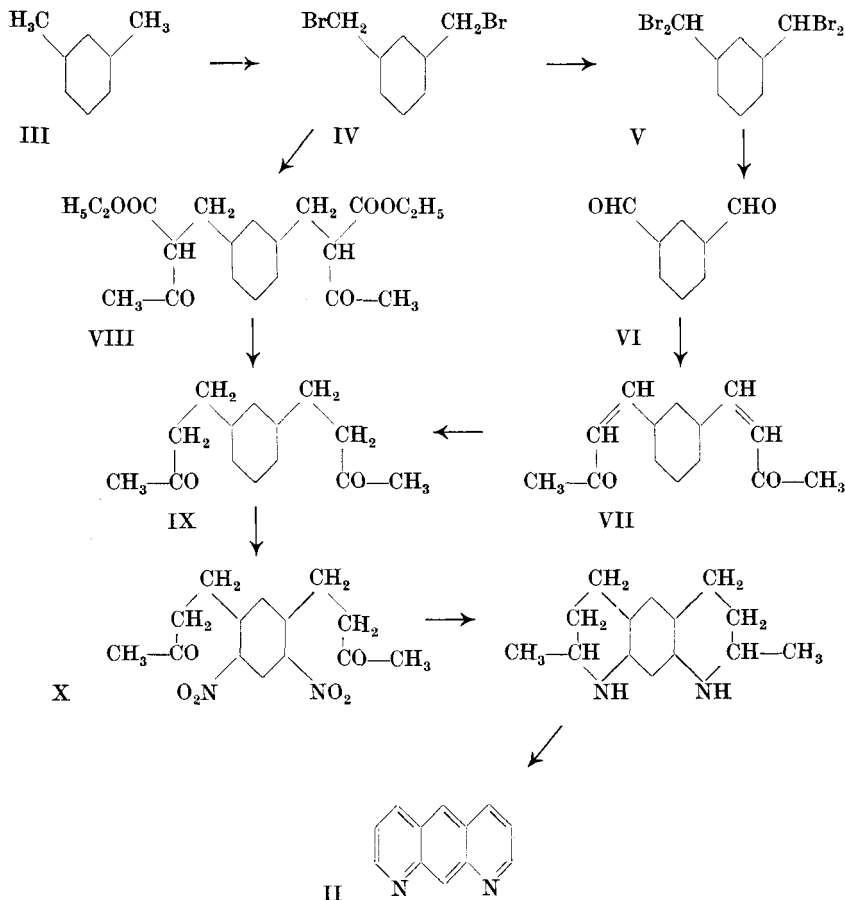
³⁾ 1,8-Anthrazolin: *Helv.* **19**, 439 (1936); **20**, 272, 905, 918 (1937); **21**, 1066 (1938).

⁴⁾ 1,5-Anthrazolin: *Helv.* **22**, 478 (1939); **27**, 274, 1464 (1944).

⁵⁾ *P. Ruggli, P. Hindermann und H. Frey*, *Helv.* **21**, 1069 (1938).

Im Bestreben, das Gebiet des 1,8-Anthrazolins leichter zugänglich zu machen, versuchten wir, auf einem ähnlichen Weg zu dieser Verbindung zu gelangen, wie ihn *Paul Ruggli* und *Emil Girod*¹⁾ für Synthesen in der 1,5-Anthrazolin-Reihe beschrieben hatten.

Ausgangsmaterial für eine solche Synthese war das 4,6-Dinitro-*m*-xylylendiaceton (X), das mit *m*-Xylol (III) einerseits und dem gewünschten 1,8-Anthrazolin (II) andererseits wie folgt verknüpft ist:



Im folgenden berichten wir über die Erfahrungen, die wir bei der Synthese dieses Dinitro-Produktes gewonnen haben.

Zunächst wurde Isophtalaldehyd (VI) aus *m*-Xylol (III) durch Tetrabromierung und Verseifung erhalten, und dieser in Gegenwart von Alkali mit Aceton kondensiert. Mit Terephtalaldehyd

¹⁾ *P. Ruggli* und *E. Girod*, *Helv.* **27**, 1464 (1944).

waren ähnliche Kondensationen schon von *W. Löw*¹⁾ durchgeführt worden, wobei aber nur schlechte Ausbeuten erzielt werden konnten. Bessere Ergebnisse sind nach *P. Ruggli* und *E. Girod* nur bei Reaktionen in stark verdünnter Lösung zu erhalten²⁾).

Die in der m-Reihe bisher unbekannte Kondensation verläuft aber, wie unsere Versuche zeigen, erheblich schlechter als in der p-Reihe. Die Methode von *W. Löw* ergibt hier überhaupt keine krystallisierten Produkte, während diejenige von *P. Ruggli* und *E. Girod*, die in der p-Reihe eine Ausbeute von 70 % lieferte, in unserem Fall nur zu einer solchen von 32 % an krystallisiertem einheitlichem Isophthalal-diaceton (VII) vom Smp. 103,5⁰ führt.

Bei den Versuchen zeigte sich, dass der nach Abtrennung des krystallisierten Isophthalal-diacetons verbleibende Rückstand ein in Ligroin, Benzol, Äther und Alkohol nur sehr schwer löslicher, gelber amorpher Körper ist, der beim Verreiben mit Chloroform oder Aceton zu einem dickflüssigen Sirup aufgelöst wird. Der entsprechende Rückstand der p-Reihe ist von *E. Girod*³⁾ eingehend untersucht worden; wir stellten fest, dass seine Ergebnisse auch für die m-Reihe gültig sind.

Die katalytische Hydrierung des Isophthalal-diacetons (VII) in Gegenwart von *Raney-Nickel* führt nach Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff in fast quantitativer Ausbeute zum gesättigten m-Xylyl-diaceton (IX), einer farblosen Flüssigkeit vom Siedepunkt 200⁰/12 mm, die aber nicht analysenrein erhalten wurde. Die Charakterisierung erfolgte durch Überführung in das von *Ssolonina* beschriebene Semicarbazon.

Da die Darstellung dieses Körpers auf dem beschriebenen Weg nur mit schlechten Ausbeuten durchzuführen ist, versuchten wir eine andere Darstellungsweise.

*Ssolonina*⁴⁾ war es schon im Jahre 1904 gelungen, m-Xylyl-diaceton durch Spaltung des Kondensationsproduktes aus ω, ω' -Dibromxylyl und Natriumacetessigester zu erhalten. In dem uns allein zugänglichen Referat ist nur die Bildung des Kondensationsproduktes erwähnt, ohne Angabe der Ausbeute. Bei Wiederholung dieser Versuche gelang es uns nicht, das Kondensationsprodukt unzersetzt zu destillieren⁵⁾. Wir führten daher die ganze Operation durch, ohne die Zwischenprodukte zu isolieren und erhielten das m-Xylyl-diaceton (IX) in einer Ausbeute von 38,5 %, bezogen auf die angewendete Menge Dibrom-m-xylyl. Das Semicarbazon aus diesem Öl schmilzt bei 191⁰ und ist mit dem weiter oben erwähnten identisch.

Zur Einführung der beiden Stickstoffatome wurde das Dinitrom-xylyl-diaceton dargestellt. Nach zahlreichen Versuchen gelang es, eine Vorschrift auszuarbeiten, die ein Dinitroprodukt vom

1) A. 231, 379 (1885).

3) *E. Girod*, Diss. Basel 1944.

2) *P. Ruggli* und *E. Girod*, l. c.

4) ж. 36, 1234 (1904); C. 1905, I. 343.

5) Diese Beobachtung wurde ebenfalls von *Ephraïm*, B. 34, 2790 (1901) gemacht, der das Öl auch im Vakuum nicht unzersetzt destillieren konnte.

Smp. 117—118° in einer Ausbeute von 45% liefert. In Analogie zu den Ergebnissen der Nitrierung des m-Xylols¹⁾ ist eine Dinitrierung des m-Phenylengerüsts in 4,6-Stellung vor derjenigen in 2,4-Stellung zu erwarten, so dass wir vorerst annehmen, dass das isolierte Produkt 4,6-Dinitro-m-xylolendiace-ton (X) ist.

Experimenteller Teil.

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

Isophtalaldehyd (VI).

Die Tetrabromierung des m-Xylols erfolgt im wesentlichen nach der Vorschrift von R. Deluchat²⁾. Zum Umkrystallisieren kann auch Alkohol verwendet werden.

Die Verseifung des Tetrabrom-m-xylols führen wir, in Anlehnung an die für Terephtalaldehyd angegebene Vorschrift von Weissberger und Bach³⁾, mit konz. Schwefelsäure aus. Der aus Ligroin umkrystallisierte Isophtalaldehyd schmilzt bei 86,5—88° (Lit. 89,5°⁴⁾).

Isophtalal-diaceton (VII).⁵⁾

Die Kondensation erfolgt ganz analog derjenigen von Terephtalaldehyd mit Aceton, wie sie P. Ruggli und E. Girod⁶⁾ beschreiben.

Eine Lösung von 10 g Isophtalaldehyd in 200 cm³ Aceton wird in dünnem Strahl zu einem mechanisch gerührten Gemisch von 2,5 kg Wasser, 1,5 kg Eis und 20 cm³ 10-proz. Natronlauge gegossen. Der Aldehyd scheidet sich zuerst in Form von feinen Nadelchen aus, löst sich aber in 15 Minuten wieder auf. Nun erfolgt eine sorgfältige Filtration zur Entfernung aller aus dem Eis stammenden Fremdkörper⁷⁾. Man lässt 3—5 Tage bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich ein gelblicher Niederschlag ausscheidet, bestehend aus amorphen Klumpen und wenigen deutlich erkennbaren Kryställchen. Das Rohprodukt wird auf einem Stofffilter abgenutscht und nach gründlichem Waschen mit viel Wasser im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute: 13,6 g (85%)⁸⁾.

Reinigung⁹⁾: Das staubtrockene Produkt wird mit 20 g Seesand vermischt und im Soxhlet-Extraktionsapparat mit 130 cm³ Ligroin behandelt. Nach 10 Stunden hat sich im Kolben ein beinahe farbloses Öl angesammelt, das beim Abkühlen zu gelben Krystallen erstarrt. Ein dunkelgelber harter Bodenbelag wird mechanisch abgetrennt und mit dem Extraktionsrückstand vereinigt.

Ausbeute nach der Extraktion: 5,2 g (32%); Smp. 100—102°.

¹⁾ E. Grevingk, B. 17, 2422 (1884) erhielt die isomeren 2,4- und 4,6-Dinitro-m-xylole im Verhältnis 1:3. Vgl. auch A. 144, 275 (1867); 148, 4 (1868); G. 33, II, 277 (1903).

²⁾ Ann. chim. [11] 1, 207 (1934).

³⁾ Org. Synth. 20, 92 (1940).

⁴⁾ A. 347, 109 (1906).

⁵⁾ Die ersten Versuche zur Gewinnung von Isophtalal-diaceton wurden im hiesigen Institut von Hrn. Martin Suter † unternommen.

⁶⁾ Helv. 27, 1468 (1944).

⁷⁾ Diese Filtration ist unbedingt erforderlich, da sonst das Reaktionsprodukt fast ausschliesslich amorphes, nicht brauchbares Material liefert.

⁸⁾ Die Ausbeute konnte durch Arbeiten in noch grösserer Verdünnung etwas erhöht werden, doch wird das Handhaben der grossen Mengen Lösungsmittel sehr umständlich.

⁹⁾ Das Rohprodukt kann auch durch Umkrystallisieren aus verdünntem Äthanol (Ruggli und Girod, l. c.) gereinigt werden. Die Ausbeute ist nahezu die gleiche wie beim hier angegebenen Verfahren, das Produkt ist aber unreiner und gelb gefärbt.

Zur völligen Reinigung werden die Krystalle im Schwertkolben einer Destillation unter einem Druck von 0,001 mm unterworfen. Bei 145—147° geht ein beinahe farbloses Öl über, das sofort erstarrt. Der Schmelzpunkt erhöht sich auf 103,5° (scharf).

4,090 mg Subst. gaben 11,765 mg CO₂ und 2,410 mg H₂O

C₁₄H₁₄O₂ Ber. C 78,46 H 6,59%
Gef. „ 78,45 „ 6,59%

m-Xylylendiäceton (IX).

1,07 g (5 Mol) Isophthalal-diäceton werden in 35 cm³ Benzol gelöst und nach Zusatz einer kleinen Spatelspitze Raney-Nickel mit Wasserstoff geschüttelt. In 10 Minuten werden 250 cm³ Wasserstoff aufgenommen (d. i. etwas mehr als 2 Mol H₂ pro Mol Substanz.) Die Hydrierung wird abgebrochen und die Lösung vom Nickel abfiltriert; sie ist nun vollkommen farblos. Auf dem Wasserbad wird das Lösungsmittel abdestilliert, zuletzt im Vakuum. Dann wird der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Bei 200°/12 mm geht ein farbloses Öl über, das aber nicht analysenrein erhalten wurde.

Semicarbazon: 800 mg m-Xylylendiäceton und 600 mg Kaliumacetat werden in 2 cm³ Äthanol gelöst und eine Lösung von 600 mg Semicarbazid-hydrochlorid in 2,5 cm³ Wasser zugefügt. Nach einigen Minuten fällt das Semicarbazon in Form farbloser, prismatischer Kryställchen aus, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 191° schmelzen.

1,295 mg Subst. gaben 0,285 cm³ N₂ (15,6°, 746 mm)

C₁₆H₂₄O₂N₆ Ber. N 25,30 Gef. N 25,55%

ω, ω'-Dibrom-m-xylyl (IV).

Dargestellt nach der Vorschrift von *Tilley*¹⁾.

m-Xylylendiäceton (IX).

Dieser Körper und sein Semicarbazon sind schon von *Ssolonina*²⁾ durch Kondensation von m-Xylylendibromid mit Natriumacetessigester und nachfolgende Ketonspaltung dargestellt worden.

Da die Vorschrift uns im Original nicht zugänglich war, haben wir folgende Arbeitsbedingungen benützt:

Kondensation und Ketonspaltung erfolgen nacheinander ohne Isolierung der Zwischenstufen. 10 g Natrium werden in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Dreihalskolben in 200 cm³ absolutem Äthanol gelöst und nach Abkühlung mit 60 g Acetessigester versetzt. Die hellgelb und sehr warm gewordene Lösung wird wiederum auf Zimmertemperatur abgekühlt und langsam in einer Stunde mit kleinen Portionen ω, ω'-Dibrom-m-xylyl (insgesamt 56 g) unter ständigem intensivem Rühren versetzt. Die ersten Portionen lösen sich leicht, sehr bald trübt sich aber die Lösung unter Erwärmen, und es fällt ein feiner pulveriger Niederschlag von NaBr aus. Nach 5 Stunden Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig absolutem Äthanol nachgewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 32 g NaBr.

Das Filtrat mit dem Waschkohol wird in den Kolben zurückgegeben, mit 30 g festem Kaliumhydroxyd versetzt (zur Verseifung) und weitere 5 Stunden bei 70° gerührt. Die Lösung scheidet nach kurzer Zeit einen pulverigen Niederschlag von Alkalicarbonat aus und wird nach und nach, wohl infolge unerwünschter Nebenreaktionen, dunkelgelb³⁾. Die Lösung wird nach Abkühlung auf 0° wiederum abfiltriert. Nach Waschen und Trocknen des Niederschlags werden 39,5 g Alkalicarbonat gewonnen. Nun wird das Filtrat mit wässriger Schwefelsäure angesäuert und der Alkohol unter zeitweiligem Zusatz von Wasser möglichst vollständig abdestilliert. Die zurückbleibende Emulsion wird mit

¹⁾ Soc. 1926, 513; vgl. auch *Atkinson* und *Thorpe*, Soc. 91, 1696 (1907).

²⁾ L. c.

³⁾ Man darf nicht zu lange verseifen, da sonst die Ausbeute wieder sinkt, bei zu kurzer Verseifung hingegen ist die Reaktion unvollständig.

Äther extrahiert und aus dem Ätherauszug werden die sauren Bestandteile mit 10-proz. Natronlauge abgetrennt. Nach sorgfältigem Waschen mit stark verdünnter Schwefelsäure und mit Wasser wird die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Äthers wird der Rückstand einer Destillation im Hochvakuum unterworfen. Bei 130^o/0,05 mm gehen 17,7 g eines hellgelben Öles über; die Ausbeute beträgt demnach 38,5%. Der nicht destillierbare Rückstand wiegt 16 g.

Das erhaltene Öl gibt leicht ein Semicarbazon, das in allen seinen Eigenschaften mit dem oben dargestellten übereinstimmt. Der Mischschmelzpunkt gibt keine Erniedrigung.

Nitrierung des m-Xylylendiacetons.

Nach Versuchen mit konz. Salpetersäure, mit rauchender Salpetersäure, mit Salpetersäure/Essigsäure-anhydrid, mit Nitriersäuren verschiedener Konzentration, die alle entweder Schmierien oder Öle und nur geringe Mengen an krystallisierten Produkten gaben, offenbar wegen Bildung verschiedener mehr oder weniger nitrierter und stellungsisomerer Körper, haben wir schliesslich ein Verfahren ausgearbeitet, das uns das gewünschte Dinitro-m-xylylendiaceton in einer Ausbeute von 46,5% lieferte. Die Bedingungen müssen aber genau eingehalten werden, da sonst die Ausbeute stark leidet.

Ein Gemisch von 100 cm³ reiner Schwefelsäure (d = 1,81) und 26 cm³ Salpetersäure (d = 1,39) wird auf -10^o abgekühlt und unter intensivem Rühren mit 9,6 g m-Xylylendiaceton sehr vorsichtig versetzt. Nach den ersten Tropfen muss eine Pause eingeschaltet werden, während der das Nitriergemisch langsam unter Ausscheidung von Schwefelsäuremonohydrat-Krystallen und Erwärmen auf -5^o dickflüssiger wird. Weitere Zugaben dürfen erst erfolgen, nachdem die Temperatur wieder auf -10^o gesunken ist. Da das anwesende Monohydrat die Temperatur reguliert, kann man nun schneller arbeiten. Das Gemisch darf nicht dunkelgelb werden, sondern muss hell bleiben. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch eine Stunde bei -10^o stehen gelassen, dann auf 500 g Eis gegossen. Das ausgeschiedene braungelbe Öl erstarrt sehr bald zu schmierigen, harten Klumpen, die nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank leicht von den Wandungen gelöst werden können. Sie werden abgenutscht, mehrmals mit viel Wasser gewaschen, zerkleinert und im Exsikkator über festem Kaliumhydroxyd getrocknet. Dieses 13,4 g wiegende Rohprodukt zeigt keinen Schmelzpunkt, sondern eine breite Schmelzzone von 30—80^o.

Zur Reinigung löst man in 100 cm³ Methanol. Aus der filtrierten Lösung fallen beim Abkühlen schöne gelblichweisse feine Nadeln vom Smp. 110—113^o aus. Nach mehrmals wiederholter Umkrystallisation steigt der Schmelzpunkt auf 117—118^o. Ausbeute: 6,25 g (46,5%).

4,189 mg Subst. gaben 8,358 mg CO₂ und 1,966 mg H₂O

3,740 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N₂ (25^o, 741 mm)

C₁₄H₁₆O₆N₂ Ber. C 54,50 H 5,18 N 9,09%

Gef. „ 54,41 „ 5,25 „ 9,11%

Aus der Mutterlauge konnten bisher keine weiteren einheitlichen Körper abgetrennt werden.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.