

170. Acetessigsäure-diäthylamid und seine Derivate

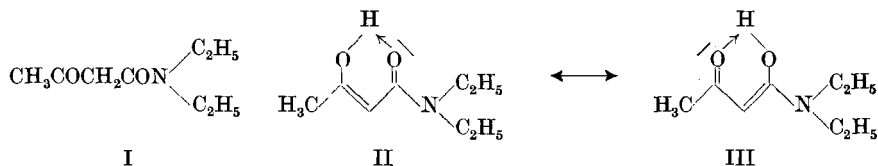
von **Gustav Ed. Utzinger**.

(28. IV. 52.)

Im Hinblick auf die Tatsache, dass Dialkylamide besonders gute Wirkung als Insect-Repellents aufweisen^{1) 2)}, schien es von Interesse, Acetessigsäure-diäthylamid (I) herzustellen und auf seine Brauchbarkeit zu Synthesen zu prüfen.

*M. Montagne*³⁾ erhielt das Ketosäureamid durch Selbstkondensation von N,N-Diäthylacetamid unter der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid in 60–65% Ausbeute, ferner durch Einwirkung von Diäthylamin auf Natriumacetessigester in 15% Ausbeute. Einfacher wäre es, Diäthylamin auf Acetessigester einwirken zu lassen, doch erhält man bei der üblichen Ausführung dieser Reaktion bei Zimmertemperatur bekanntlich β -Diäthylaminocrotonsäureester. Dagegen gelang es, durch Einleiten von Diäthylaminodampf in siedenden Acetessigester in 65% Ausbeute glatt das gesuchte Diäthylamid zu erhalten. Es zeigt die bereits von *Montagne*³⁾ beschriebene FeCl_3 -Reaktion, ist, im Gegensatz zu Diäthylaminocrotonsäureester, in Lauge löslich und ist auch im Geruch dem Acetessigester ähnlich.

Zur Bestätigung der Amidstruktur von I wurden das Semicarbazon³⁾ und das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt. Acetessigsäure-diäthylamid (I) ist auch in verdünnten Säuren löslich. Nach Neutralisieren kann es durch Extraktion zurückgewonnen werden. Es löst sich in der 150fachen Menge Wasser erst nach 2–3tägigem Stehen. Die langsame Löslichkeit in Wasser und diejenige in verdünnter Säure ist wahrscheinlich mit der Öffnung des Chelatringes $\text{II} \leftrightarrow \text{III}$ unter Hydratbildung und Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den tautomeren und raumisomeren Formen zu erklären.



Resonanz im Sinne der mesomeren Formeln $\text{II} \leftrightarrow \text{III}$ haben *M. Calvin & K. W. Wilson*⁴⁾ erstmals vorgeschlagen. *L. Kahovec &*

¹⁾ Orlando Fla. Laboratory, *B. V. Travis, F. A. Morton, H. A. Jones & J. H. Robinson*, *J. Econ. Entomol.* **42**, 686 (1949).

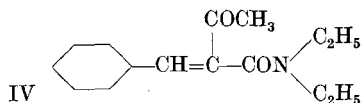
²⁾ *G. Ed. Utzinger*, *Angew. Ch.* **63**, 430 (1951).

³⁾ *C. r.* **192**, 111 (1931).

⁴⁾ *Am. Soc.* **67**, 2003 (1945).

*K. W. F. Kohlrusch*¹⁾ fanden, dass die Atomabstände zwischen Metall und den beiden Sauerstoffatomen in Chelatverbindungen praktisch identisch sind.

Benzaldehyd reagierte in alkoholischer Salzsäure nach *Claisen*²⁾, wie in Zusammenarbeit mit *A. Hoelle*³⁾ festgestellt wurde, mit der Methylengruppe von I zu α -Acetyl-zimtsäure-diäthylamid IV, das im Gegensatz zu γ -Benzyliden-acetessigsäure Derivaten in Lauge unlöslich war. Es wurde weiter durch sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.



Salze.

Bringt man I unter Kühlung mit äquivalenten Mengen NaOH und Kupfersulfat zusammen, so scheidet sich ein grünes Kupfersalz aus, welches aus Ligroin umkristallisiert werden kann. Es ist erwartungsgemäss wasserfrei und in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich.

Das Natriumsalz lässt sich nach den üblichen Methoden nicht gewinnen⁴⁾. Dies scheint zur Hauptsache daran zu liegen, dass Acetessigsäure-diäthylamid die mehrstündige Einwirkung von Natrium in siedendem Benzol nicht verträgt und dass das Salz nach der Herstellung mit Natriumalkoholat, seiner Löslichkeit in Alkohol wegen, nicht leicht isoliert werden kann. Natrium-acetessigsäure-diäthylamid (Ia) konnte aber durch Einwirkung von eiskalter 20-proz. Natronlauge, welche mit Kochsalz gesättigt war, erhalten werden. Dabei kristallisiert das Na-Salz sofort als Hydrat aus, das beim Erwärmen im Vakuum Wasser verliert. Nach Vortrocknen kann es durch azeotrope Destillation mit Toluol wasserfrei gewonnen werden. Das so bereitete Salz löst sich in Äther grösstenteils leicht; der unlösliche Anteil wurde nicht untersucht. Das frisch bereitete, ätherlösliche Natriumsalz ist ein fast farbloses, klares und hygroskopisches Harz. Es lässt sich gegen Methylorange scharf titrieren. Nach der Neutralisation kann das freie Acetessigsäure-diäthylamid zurückgewonnen werden; erst bei längerem Stehen in wässrig-alkalischer Lösung tritt Zersetzung ein. Am leichtesten lässt sich das wasserfreie Salz durch Verreiben des Kupfersalzes mit Natriumsulfid gewinnen.

Alkylierungen.

Aus dem im Hochvakuum vorgetrockneten Natrium-acetessigsäure-diäthylamid konnten durch Kochen mit verschiedenen substi-

¹⁾ B. **73**, 1304 (1940).

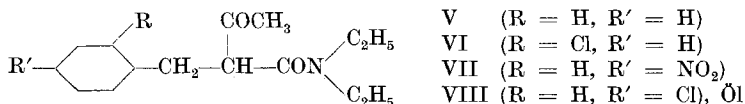
²⁾ A. **218**, 177 (1883).

³⁾ Vgl. Diss. *A. Hoelle*, Basel 1952.

⁴⁾ C. r. **192**, 111 (1931).

tuierten Benzylchloriden in Toluol kristallisierte Benzylderivate hergestellt werden, so Benzyl-acetessigsäure-diäthylamid, sowie das o-Chlorbenzyl- und das p-Nitrobenzylderivat. Die Herstellung dieser kristallisierten Benzylderivate gelingt jedoch in besseren Ausbeuten ohne Isolierung des Natriumsalzes, wenn man die Komponenten mit Natriumalkoholat in abs. Alkohol mehrere Tage bei Raumtemperatur stehenlässt.

Die auf diese Weise hergestellten Rohprodukte sind durch ein sehr unbeständiges Isomeres verunreinigt, welches mit Säure leicht zerstört werden kann. Die Abtrennung dieser Isomeren gelingt auch mit Hilfe des Reagens P von *Girard & Sandulesco*¹⁾, wobei das Hauptprodukt in Reaktion tritt. Die auf diese Weise kristallisiert gewonnenen Verbindungen müssen also eine Carbonylgruppe enthalten und sind daher als C-Substitutionsprodukte aufzufassen (V, VI, VII, VIII).



Demgemäss liefern sie Semicarbazone und 2,4-Dinitrophenylhydrazone. Sie lösen sich dagegen nicht in 3-n. NaOH, geben mit FeCl₃ keine Farbreaktion und verbrauchen kein Brom. Das Fehlen dieser Eigenschaften ist jedoch nicht überraschend, nachdem *G. Schwarzenbach & E. Felder*²⁾ gefunden haben, dass die Enolisierungstendenz um so geringer ist, je grösser die Gruppen sind, die zur Auslösung der Enolisierung gegeneinander verstellt werden müssen. Die kristallisierten Benzylderivate sind auch in verdünnten Säuren unlöslich.

Die unbeständigen Isomeren konnten bisher nicht isoliert werden, dagegen liess sich im Fall des p-Chlorbenzyl-Derivates mit Hilfe des Reagens P von *Girard & Sandulesco* ein analysenreines, an Isomeren angereichertes Gemisch aus dem nicht umgesetzten Teil gewinnen: dazu musste allerdings die ursprüngliche Vorschrift der Autoren abgeändert und die Umsetzung in neutraler Lösung durchgeführt werden, da die Isomeren besonders gegen Säure empfindlich waren. Auf diese Weise ging die Umsetzung nicht so vollständig vonstatten, wie in saurer Lösung. Durch Wiederholung der Behandlung konnte aber eine weitgehende Reinigung erreicht werden. Beigemischtes C-Derivat liess sich jeweils durch die Semicarbazonbildung leicht nachweisen. Aus der mangelnden Reaktionsfähigkeit gegen Carbonylverbindungen und der Empfindlichkeit gegen Säuren liess sich schliessen, dass die unbeständigen Isomeren O-Substitutionsderivate waren; dementsprechend verbrauchten sie Brom.

¹⁾ *A. Girard & G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

²⁾ Helv. **27**, 1706 (1944).

Durch Äthylbromid wurde Natriumacetessigsäure-diäthylamid am C substituiert: dies liess sich daraus schliessen, dass das Produkt mit dem Reagens P von Girard & Sandulesco¹⁾ restlos reagierte. Die Trennung von unsubstituiertem Amid war in diesem Falle allerdings ausserordentlich schwierig, da beide Substanzen sich beim Waschen mit wässrigem Alkali teilweise spalten. (Diese Prozedur benötigte, der langsamen Schichtentrennung wegen, über eine Std.) Aus einer Probe, welche sechsmal mit 10-proz., mit NaCl gesättigter NH_3 -Lösung gewaschen wurde, konnte nach Chromatographie ein reines Semicarbazon vom Smp. 148—150° erhalten werden.

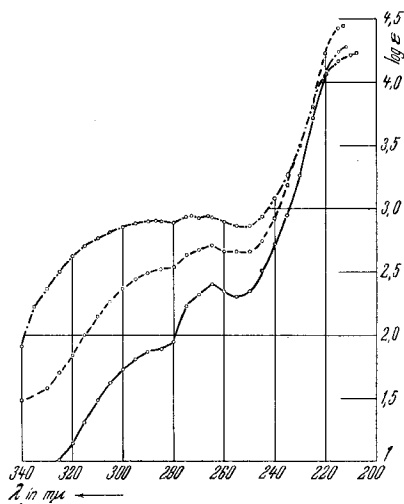


Fig. 1.

Beschriftung der Fig. 1.

- Kurve I ——— α -(o-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-N,N-diäthylamid $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (281,78), Smp. 49°, in Äthanol; $c = 3,53 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 2,41$ bei 265 $\text{m}\mu$.
- Kurve II - - - - Substanz wie in Kurve I in Äthanol, mit 2 Äquivalenten NaOEt, $\log \epsilon_{\max} = 2,70$ bei 265 $\text{m}\mu$.
- Kurve III - · - · O-(o-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-N,N-diäthylamid $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (281,78), Kp. 143°/0,1 Torr in Äthanol; $c = 4,92 \cdot 10^{-2,-3,-4}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 2,905$ bei 287,5 $\text{m}\mu$, 2,945 bei 273 $\text{m}\mu$, 2,94 bei 266,5 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon_{\min} = 2,93$ bei 271 $\text{m}\mu$.

Beschriftung der Fig. 2.

- Kurve I ——— α -(p-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (281,78), Kp. 159°—160°/0,3 Torr in Äthanol; $c = 5,24 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,15$ bei 221 $\text{m}\mu$. $\log \epsilon_{\max} = 2,51$ bei 261,5 $\text{m}\mu$. $\log \epsilon_{\max} = 2,59$ bei 268 $\text{m}\mu$.
- Kurve II - - - · p-Chlorbenzyl-acetessigsäure-diäthylamid (Isomerenmischung) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (281,78), Kp. 158°—159°/0,2 Torr in Äthanol $c = 3,22 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol/Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,13$ bei 221,5 $\text{m}\mu$. $\log \epsilon_{\max} = 2,655$ bei 260,5 $\text{m}\mu$. $\log \epsilon_{\max} = 2,685$ bei 268 $\text{m}\mu$.

¹⁾ Helv. 19, 1095 (1936).

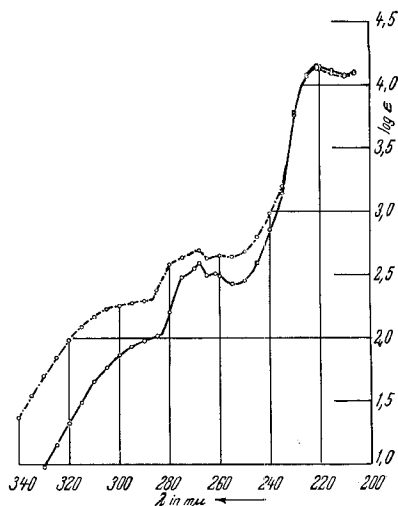


Fig. 2.

Auch das Kupfer-acetessigsäure-diäthylamid (Ib) liess sich zur Alkylierung benutzen, reagierte indessen nur schwer. Mit *o*-Chlorbenzylchlorid konnte es durch 2–3tägiges Erhitzen in Toluol im Bombenrohr umgesetzt werden. Das Alkylierungsprodukt war jedoch ein viskoses Öl und enthielt, wie die negative Reaktion mit Semi-carbazid zeigte, kein C-Substitutionsprodukt VII. Aus dem Bromverbrauch liess sich schliessen, dass hier ein O-Substitutionsprodukt vorlag. Durch kurzes Erhitzen auf 300° wurde das Öl in das C-Substitutionsprodukt VII umgelagert. *Nef*¹⁾ erhielt bei der Alkylierung von Kupferacetessigester (O-?) Substitutionsprodukte, welche sich nicht zu den bekannten, kristallisierten β -Alkoxy-crotonsäuren²⁾ verseifen liessen. Mit Säurechloriden erhielt er die durch Acylieren des freien Acetessigesters in Pyridin zugänglichen O-Acylderivate.

Krist. *o*-Chlorbenzyl-acetessigsäure-diäthylamid (VII) vom Smp. 49° zeigte im UV.-Spektrum bei 285 $m\mu$ eine starke Ausbuchtung mit $\log \epsilon = 1,9$ (Fig. 1), welche auf eine Ketogruppe hinweist.

Das Spektrum des vermutlichen O-*o*-Chlorbenzyl-acetessigsäure-diäthylamides (Fig. 1) aus dem Kupfersalz weicht nur im langwelligen Teil von dem des C-Substitutionsproduktes ab.

Das Spektrum des analysenreinen Isomerenmisches (Fig. 2) von *p*-Chlorbenzyl-acetessigsäurediäthylamid liegt zwischen den beiden Kurven des C- und O-Derivates. Ebenfalls zwischen diesen beiden Kurven liegt das Spektrum des C-(*o*-Chlorbenzyl)-acetessigsäurediäthylamides in Äthanol mit 2 Äquivalenten Natriumalkoholat aufgenommen, was auf teilweise Enolisierung hinweist (Fig. 1).

Nachdem sich gezeigt hatte, dass das Natriumsalz (Ia) bei der Benzylierung C- und O-Derivat nebeneinander, das Kupfersalz dagegen nur O-Derivat lieferte, schien es von Interesse, die Spektren der beiden Salze zu vergleichen.

Salz-Spektren.

Die Spektren des Kupfersalzes in Alkohol und in Äther (Fig. 3) sind nahezu identisch, ausser im langwelligen Teil. Das Natriumsalz in alkoholischem Natriumäthylat zeigte eine sehr ähnliche Kurve. Es löste sich in Äther sofort klar, jedoch liess sich das UV.-Spektrum erst nach drei Min. aufnehmen, da sich dieses im Bereiche der Wellenlängen 280–300 $m\mu$ zunächst schnell veränderte. Nach drei Min. blieb es dann konstant und war nun mit demjenigen des freien Acetessigsäure-diäthylamids in Äther nahezu identisch. Die Annahme, dass das Natriumsalz in abs. Äther innerhalb drei Min. durch Luftfeuchtigkeit hydrolysiert wurde, konnte — für die grossen Verdünnungen — nicht eindeutig widerlegt werden. Diese Erklärung befriedigte jedoch nicht ganz, da man nach Verjagen des Äthers und

¹⁾ *O. Nef*, A. 266, 103 (1891).

²⁾ *R. Friedrich*, A. 219, 330 (1883).

Trocknen des Natriumsalzes bei 90° und 0,02 Torr keinen Gewichtsverlust (Destillationsverlust von freiem Acetessigsäure-diäthylamid oder Alkohol) feststellen konnte. *Elion*¹⁾ sowie *Sidgwick & Brewer*²⁾ haben dementsprechend den in Äther und Toluol löslichen, als Chelat aufgefassten Natriumacetessigest er nicht wasserfrei isoliert, sondern als Hydrat mit einem Wassergehalt bis $C_6H_9O_3Na$, 2 H_2O .

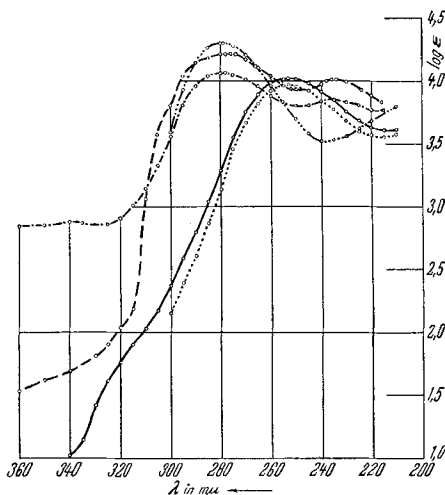


Fig. 3.

- Kurve I ——— Acetessigsäure-diäthylamid $C_8H_{15}O_2N$ (157,21), Kp. 120°/10 Torr, in Äther; $c = 8,69 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol./Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,02$ bei 253 $m\mu$.
- Kurve II Natriumacetessigsäure-diäthylamid $C_8H_{14}O_2NNa$ (179,20) in abs. Äther. $c = 2,19 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol./Lit. $\log \epsilon_{\max} = 3,96$ bei 253 $m\mu$. Die Extinktion fällt zu Beginn der Messung bei den Wellenlängen um 300 $m\mu$.
- Kurve III - - - - Natriumacetessigsäure-diäthylamid $C_8H_{14}O_2NNa$ (179,20) = Acetessigsäure-diäthylamid mit 6 Äq. C_2H_5ONa in abs. Alkohol. Die Werte bleiben konstant. $c = 9,17 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol./Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,30$ bei 279 $m\mu$.
- Kurve IV ----- Kupferacetessigsäure-diäthylamid $C_8H_{14}O_2N Cu_{1/2}$ (187,99) Smp. 101°, in Äther. $c = 4,38 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol./Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,21$ bei 277 $m\mu$. $\log \epsilon_{\max} = 4,01$ bei 235 $m\mu$. Die Werte bleiben konstant.
- Kurve V - - - - - Substanz wie bei Kurve IV in abs. Alkohol. $c = 7,07 \cdot 10^{-3,-4,-5}$ Mol./Lit. $\log \epsilon_{\max} = 4,04$ bei 278 $m\mu$.

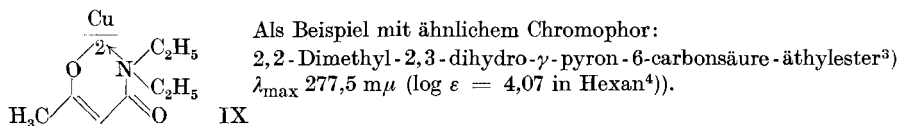
Im massen Herstellungsverfahren des Natriumacetessigsäurediäthylamides verstrichen ca. 5 Min., bis das abgeschiedene Natriumsalz von der eiskalten, wässrigen Mutterlauge abgenutscht und mehrere Std., bis das feste Hydrat vom Kristallwasser befreit war, ohne dass das Salz hierbei wesentlich hydrolysiert wurde. Liess man jedoch die Temperatur seiner wässrigen Lösung auf 20° ansteigen, so färbte sich diese dunkel. Das auf dem Tonteller an der Luft getrocknete Hydrat war indessen mehrere Tage haltbar, ehe es sich verfärbte.

¹⁾ *L. Elion*, R. 3, 240 (1884).

²⁾ *N. V. Sidgwick & F. M. Brewer*, Soc. 127, 2379 (1925).

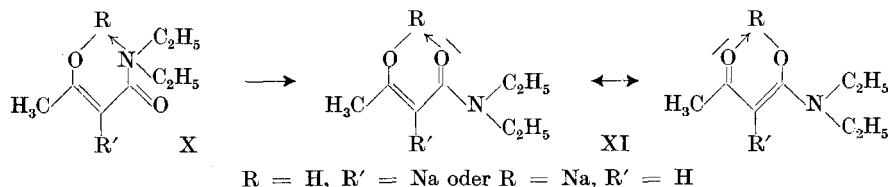
Wie demnächst berichtet wird, verschiebt sich das Spektrum des wasserfreien Natriumacetessigesters gelöst in Äther, in gleicher Weise, nur viel langsamer, so dass bei diesem auch das primäre Maximum, welches demjenigen des Salzes in alkoholischem Natriumäthylat und dem des Kupfersalzes ähnlich ist, bequem gemessen werden kann. Eine analoge Verschiebung des Spektrums von Natriumacetessigester in 0,01-n. NaOH wurde schon von *P. Grossmann*¹⁾ festgestellt.

Um das hohe Maximum des Kupfersalzes (Ib) bei 277 m μ und zugleich das etwas niedrigere bei 235 m μ zu erklären, soll folgende Formel (IX) zur Diskussion gestellt werden²⁾:



Eine Alkylgruppe muss nicht zwangsläufig das Metall ersetzen, sondern kann auch an anderer Stelle in den Ring treten.

Die verschiedenen Maxima bei der Natriumverbindung (Ia) (Fig. 3) dürfen vielleicht mit folgender durch den Einfluss des Lösungsmittels bewirkter Umlagerung gedeutet werden:



λ_{\max} bei 279 m μ (log ϵ = 4,30) ähnlich
 Cu-Salz „2,3 Dihydro- γ -pyron-Typ“
 labile Form

λ_{\max} 253 m μ (log ϵ = 3,96) in Äther, als
 Vergleichschromophor Cyclohexadiene:
 λ_{\max} 256–265 m μ (log ϵ = 3,5–3,99)
 in Alkohol⁵⁾

Die in Lösung stabile Form IX zeigt die Ähnlichkeit mit II ↔ III. Ob dabei der Wasserstoff oder das Natrium als Chelat gebunden sind, ist noch nicht abgeklärt. Analog lässt sich die Umlagerung auch für Natriumacetessigester formulieren. ($-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ in Formeln X und XI durch $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ersetzen.)

¹⁾ *P. Grossmann*, Z. physikal. Ch. **109**, 327 (1924).

²⁾ *P. Pfeiffer & H. Glaser*, J. pr. **151**, 145 (1938), haben eine analoge Formel für das am N nicht substituierte Acetessigsäureamid vorgeschlagen.

³⁾ Ein in der Konstitution ähnlicheres 2,3-Dihydro- γ -pyronderivat wurde nicht gefunden.

⁴⁾ *R. A. Morton & E. Rogers*, Soc. **1926**, 713.

⁵⁾ *H. Mohler*, Das Absorptionsspektrum der chem. Bindung, Verlag von Gustav Fischer, Jena 1943, S. 80.

Schliesslich sei noch festgehalten, dass alle ermittelten Spektren mit denjenigen von β -Alkoxyacrylonsäureestern ($\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$)¹⁾ nicht vergleichbar sind²⁾ und dass β -Alkoxyacrylonsäureester auch nicht zu den C-Substitutionsprodukten umgelagert werden konnten³⁾. β -Benzoyloxyacrylonsäureester ist noch nicht bekannt. *Lauer & Kilburn*⁴⁾ haben jedoch an Hand des β -Cinnamyl-oxyacrylonsäureesters gezeigt, dass dieser nicht Zwischenprodukt für α -Cinnamyl-acetessigester sein kann, da ersterer sich zum α -(1'-Phenylalkyl)-acetessigester umlagert⁵⁾.

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* und Herrn Prof. Dr. *C. Grob* danke ich für wertvolle Anregungen, Herrn P.-D. Dr. *H. Dahn* zudem für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Acetessigsäure-diäthylamid. 135 g (1,04 Mol) Acetessigester wurden in einem 2-Halskolben mit Rückflusskühler, welcher seinerseits oben mit einem absteigenden Kühler verbunden war, zum Sieden erhitzt; durch ein bis zum Boden reichendes Glasrohr wurden 80 g (1,09 Mol) über Natriumdraht getrocknetes Diäthylamin im Laufe von 40 Min. als Dampf eingeleitet. Der aufsteigende Kühler blieb dabei nur luftgekühlt, damit der nicht umgesetzte Acetessigesterdampf sich allein kondensieren und zurückfliessen konnte, während Alkohol mit etwas unverbrauchtem Diäthylamin durch den absteigenden wassergekühlten Kühler kondensiert wurde. Der Rückstand wurde nach Erkalten destilliert; die Fraktion von 120—140°/12 Torr wurde erneut fraktioniert: Sdp. 123—124°/12 Torr. Ausbeute 105—110 g farbloses Öl (65—68% d. Th.).

4,298 mg Subst. gaben 8,670 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O

3,351 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (24°; 737 Torr)

C ₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C	61,18	H	9,57	N	8,91%
(157,21)	Gef. „	61,40	„	9,43	„	8,98%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: 1,8 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 50 cm³ Alkohol und 10 cm³ konz. HCl gelöst und mit 1,5 g Acetessigsäure-diäthylamid im Wasserbad 1 Std. auf 60° erwärmt. Darauf wurde mit 100 cm³ Wasser versetzt, worauf sich die Lösung trübte. Nach 8stündigem Stehen setzten sich Kristalle ab, welche abgenutzt wurden. Das Rohprodukt enthielt zwei verschiedene Kristallisate. Der in Ligroin unlösliche Teil wurde siebenmal aus Aceton + Ligroin und schliesslich aus Alkohol umkristallisiert. Orangerote flache Spiesse; U. (Umwandlungspunkt in ein zweites Kristallisat) 114°, Smp. 123°. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 50° und 0,02 Torr getrocknet.

3,779 mg Subst. gaben 6,935 mg CO₂ und 2,004 mg H₂O

3,170 mg Subst. gaben 0,595 cm³ N₂ (22°; 735 Torr)

C ₁₄ H ₁₉ O ₅ N ₅	Ber. C	49,84	H	5,68	N	20,77%
(337,34)	Gef. „	50,08	„	5,95	„	20,97%

Natriumsalz des Acetessigsäure-diäthylamides: 30 g Acetessigsäure-diäthylamid wurden auf 0° abgekühlt und in 40 cm³ ebenfalls auf 0° gekühlte 20-proz., mit Kochsalz gesättigte Natronlauge eingerührt. Das Natriumsalz begann sich sofort abzuscheiden.

¹⁾ *P. Grossmann*, Z. physikal. Ch. **109**, 327 (1924).

²⁾ Äthylester und Diäthylamid derselben Säure geben sehr ähnliche UV.-Absorptionsspektren (unveröffentlichte Versuche).

³⁾ *L. Claisen & E. Haase*, B. **33**, 3778 (1900).

⁴⁾ *W. M. Lauer & E. I. Kilburn*, Am. Soc. **59**, 2587 (1937).

⁵⁾ Vgl. auch Allylumlagerung, *L. Claisen*, B. **45**, 3157 (1912).

In 3 Min. Rühren war das ganze zu einer „Streusselmassc“ erstarrt. Diese wurde mit 200 cm³ Aceton ausgekocht und vom Ungelösten abgesaugt. Die Acetonlösung wurde zur Trockne gedampft und der Rückstand bei 30° erst bei 12 Torr, dann bis zu 0,01 Torr getrocknet. Das trockene Pulver schmolz bei 173° unter geringer Zersetzung.

Kupfer-acetessigsäure-diäthylamid: 32 g Acetessigsäurediäthylamid wurden mit einer gekühlten Lösung von 9 g Natriumhydroxyd in 35 cm³ Wasser verrührt und unmittelbar danach eine kalte Lösung von 25 g Kupfersulfat in 200 cm³ Wasser unter Rühren zugegeben. Es entstand ein schmutzig-grüner Niederschlag, welcher abgenutscht und getrocknet wurde. Das wässerige Filtrat wurde mit 2-n. NaOH vorsichtig neutralisiert, bis die grüne Farbe verschwunden war. Dadurch wurde ein rein grünes Kristallinat abgeschieden, welches ebenfalls abgenutscht und getrocknet wurde; zusammen 27,5 g trockenes Rohprodukt, davon 22,5 g in kaltem Toluol leicht löslich. Die Toluollösung wurde eingedampft und der dunkelgrüne harzige Rückstand aus 300 cm³ Ligroin umkristallisiert. Aus der Mutterlauge wurden weitere Mengen gewonnen, zusammen ca. 20 g, Smp. 101°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 20° und 0,02 Torr getrocknet.

4,190 mg Subst. gaben 7,870 mg CO₂ und 2,840 mg H₂O

C₈H₁₄O₂NCu $\frac{1}{2}$ (187,99) Ber. C 51,11 H 7,51% Gef. C 51,26 H 7,58%

Natrium-acetessigsäure-diäthylamid aus dem Kupfersalz: 3,0 g Kupfer-acetessigsäure-diäthylamid wurden in einem Mörser trocken mit 4,5 g Na₂S, 9 H₂O verrieben. Dabei bildete sich in wenigen Min. ein schwarz-brauner Brei. Dieser wurde in 200 cm³ Toluol suspendiert; dann wurde das Toluol abdestilliert, bis es klar überging. Die Lösung wurde dann heiss filtriert und eingedampft. Es blieben 2,6 g Rückstand, der mit 40 cm³ abs. Äther kalt verrührt wurde. Der etwas trübe harzige Rückstand ging dabei größtenteils in Lösung, der Rest wurde als kristallines weisses Pulver abgeschieden.

Die Ätherlösung wurde filtriert und wieder eingedampft. Es blieben 1,7 g Rückstand. Nach dem Trocknen bei 0,02 Torr und 90° bildete er einen spröden, hygroskopischen Schaum, der an der Luft sofort klebrig wurde.

330 mg verbr. 18,39 cm³ 0,1-n. HCl

C₈H₁₄O₂NNa Äquivalentgewicht Ber. 179,2 Gef. 179,5

Auch das von der Ätherlösung abfiltrierte weisse Pulver war hygroskopisch.

α-Benzyl-acetessigsäure-diäthylamid. 30 g Acetessigsäure-diäthylamid wurden mit der Lösung von 5 g Natrium in 50 cm³ abs. Alkohol vermischt, mit 15 g Benzylchlorid versetzt und verschlossen 10 Tage bei 20° stengelassen. Dann wurde vom Kochsalz abfiltriert, der Alkohol verdampft. Der Rückstand wurde in 100 cm³ Isopropyläther gelöst, mit 100 cm³ 3-n. HCl, dann mit 100 cm³ 1-n. kalter Natronlauge in drei Portionen gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. 33 g Rückstand wurden aus 60 cm³ Ligroin umkristallisiert. Es schieden sich dabei 19 g farblose Blättchen aus, welche aus Ligroin oder aus wenig Alkohol rein erhalten werden konnten, Smp. 60°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 20° und 0,02 Torr getrocknet.

4,075 mg Subst. gaben 10,900 mg CO₂ und 3,152 mg H₂O

C₁₅H₂₁O₂N (247,33) Ber. C 72,84 H 8,56% Gef. C 73,00 H 8,66%

α-(o-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid mittels Natriumalkoholat. 4,0 g Natrium wurden in 400 cm³ abs. Alkohol gelöst, mit 30 g Acetessigsäure-diäthylamid und 30 g o-Chlorbenzylchlorid versetzt und 5 Tage bei 20° stengelassen. Nach dieser Zeit reagierte die Lösung nicht mehr alkalisch gegen Phenolphthalein. Nun wurde vom Kochsalz abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde auf Eis gegossen und mit 200 cm³ Isopropyläther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (48 g) gab aus Ligroin nach Animpfen 22 g Kristalle. Die Mutterlauge lieferte beim Eindampfen 22 g farbloses Öl. Diese wurde in 100 cm³ Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 15 g Pyridinium-N-essigsäurehydrazid-chlorid (Reagens P) in 100 cm³ 50-proz. Alkohol versetzt. Die Reaktionslösung blieb 5 Std. bei 20° stehen, daraufhin wurde der Alkohol zur Hälfte

abdestilliert, das Konzentrat auf 100 g Eiswasser gegossen und mit 200 cm³ Isopropyläther ausgeschüttelt.

Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, 6,9 g Rückstand. Dieser wurde noch ein zweites Mal auf gleiche Weise mit 5 g Reagens P von Girard & Sandulesco behandelt, wobei 4,1 g ätherlöslich blieben. Sie destillierten bei 80—170°/0,05 Torr unter Zersetzung.

Die wässerigen Extrakte wurden mit 20 cm³ konz. HCl versetzt, 2 Std. stehengelassen und mit Isopropyläther extrahiert und gewaschen. Die Ätherlösungen hinterliessen nach Trocknen und Eindampfen 15,9 g Rückstand, welcher nun vollständig kristallisierte. Smp. 49°, nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Petroläther. Zur Analyse wurde 5 Std.; bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

C₁₅H₂₀O₂NCl (281,78) Ber. C 63,93 H 7,15% Gef. C 64,19 H 6,88%

Die Substanz entfärbt Brom in Tetrachlorkohlenstoff in der Kälte nicht.

Semicarbazon: 2 g Amid wurden in 15 cm³ Alkohol gelöst und zu einer Lösung aus 2,5 g Semicarbazidhydrochlorid und 2 g wasserfreiem Natriumacetat in 30 cm³ abs. Alkohol zugefügt. Die Mischung wurde bis zur beginnenden Trübung tropfenweise mit Wasser versetzt und 10 Tage stehengelassen. Die ausgeschiedenen weissen Nadeln wurden abgenutscht (1,2 g) und erst aus Toluol+Ligroin, dann aus Wasser umkristallisiert, Smp. 178—179°. Zur Analyse wurde die Substanz 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

4,003 mg Subst. gaben 8,290 mg CO₂ und 2,400 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₂N₄Cl (338,83) Ber. C 56,71 H 6,84% Gef. C 56,52 H 6,71%

α-(p-Nitrobenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid. 15 g Natriumsalz wurden mit 18 g p-Nitrobenzylchlorid in 200 cm³ Toluol 8 Std. unter Rückfluss erhitzt, vom Kochsalz abfiltriert, eingengt und destilliert. 9 g Destillat, Kp. 160—180°/0,2 Torr unter Zersetzung. Der Rest verharzte im Kolben. Das Destillat kristallisierte nach Anrühren mit Ligroin. Schwach gelbliche Blättchen aus Petroläther, Smp. 74°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 20° und 0,02 Torr getrocknet.

4,010 mg Subst. gaben 9,060 mg CO₂ und 2,445 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₄N₂ (292,33) Ber. C 61,63 H 6,89% Gef. C 61,66 H 6,82%

O-(o-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid aus dem Kupfersalz des Acetessigsäure-diäthylamids. In zwei Pyrex-Bombenrohren wurden je 3 g Kupfersalz, 2,6 g o-Chlorbenzylchlorid und 30 cm³ Toluol 60 Std. auf 130° erwärmt. Der abgekühlte Inhalt bestand aus einer gelben Toluollösung und schmierigen, gelbbraunen Kristallen. Die Toluollösung wurde abfiltriert und die schmierigen Kristalle mit wenig Aceton gewaschen, wobei sie trocken und bräunlich wurden.

Die Mutterlauge wurde vom Lösungsmittel befreit und der ölige Rückstand (6,3 g) bei 0,1 Torr fraktioniert. Bis 140° kamen 1,3 g Vorlauf, zwischen 140—160° wurden 1,6 g Hauptfraktion aufgefangen, im Kühler hatten sich dabei 0,4 g farblose Kristalle abgesetzt. Der Rest verharzte im Destillationskolben. Die Hauptfraktion 140—160° wurde in wenig Äther gelöst, mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und erneut destilliert. 0,7 g viscose Flüssigkeit vom Kp. 0,2 Torr 140—143°. Blumiger Geruch.

4,911 mg Subst. gaben 11,558 mg CO₂ und 3,040 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₂NCl (281,78) Ber. C 63,93 H 7,15% Gef. C 64,23 H 6,93%

Dieses Destillat gab in verdünnt essigsaurer alkoholischer Semicarbazidlösung kein Semicarbazon. Es addierte Brom in Tetrachlorkohlenstoff in der Kälte momentan.

Eine Probe wurde in einem Glühröhrchen auf 300° erwärmt. Die Substanz kristallisierte, Smp. 49°; Misch-Smp. mit dem C-Substitutionsprodukt ohne Depression.

Die im Kühler abgesetzten Kristalle sowie das zuerst abfiltrierte Kristallisat waren bei 0,1 Torr und 150° sublimierbar. Es bildeten sich dabei weisse, an der Luft hygroskopische Würfel, welche durch 10-proz. KHCO₃-Lösung zersetzt wurden. Sie enthielten N und Cu und ionogenes Chlor. Wahrscheinlich lag ein CuCl₂-Diäthylaminkomplex vor. Da solche Komplexe leicht hydrolysiert werden, wurde auf eine Analyse verzichtet.

α -(p-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid und Gemisch mit Isomeren. 20 g Acetessigsäure-diäthylamid und 20 g p-Chlorbenzylchlorid wurden mit einer Lösung von 3 g Natrium in 300 cm³ abs. Alkohol 7 Tage bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde vom abgetrennten Kochsalz abfiltriert und auf 150 cm³ eingengt. Diese Lösung wurde mit 32 g Reagens P in 100 cm³ Wasser versetzt und 40 Std. bei 20° stehengelassen, im Vakuum auf 150 cm³ eingengt, auf Eis gegossen und mit zusammen 200 cm³ Isopropyläther extrahiert. Die vereinigten Äther-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 8,5 g Rückstand, welcher mit dem Reagens P nicht reagiert hatte. Dieser Anteil wurde fraktioniert: 2,3 g Vorlauf, Kp. 80–158°/0,05 Torr; 3,3 g Hauptfraktion, Kp. 158–160°/0,05 Torr. Zur Analyse wurde nochmals destilliert: Kp. 158–159°/0,2 Torr.

2,733 mg Subst. gaben 6,396 mg CO₂ und 1,769 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₂NCl (281,78) Ber. C 63,93 H 7,15% Gef. C 63,87 H 6,83%

Die Wasserlösung, in welcher der mit dem Reagens P umgesetzte Teil enthalten war, wurde mit 20 cm³ konz. HCl versetzt und nach dreistündigem Stehen dreimal mit je 70 cm³ Isopropyläther extrahiert, die Ätherlösungen mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 18 g Rückstand. Zur Wasserlösung wurden erneut 20 cm³ konz. HCl zugesetzt und die Extraktion mit Äther nach einer weiteren Std. wiederholt. Die zweite Extraktion ergab noch 1,5 g Rückstand, total 19,5 g. Dieser Anteil Keto-Derivat destillierte konstant bei 157–158°/0,1 Torr.

3,011 mg Subst. gaben 7,077 mg CO₂ und 1,950 mg H₂O

C₁₅H₂₀O₂NCl (281,78) Ber. C 63,93 H 7,15% Gef. C 64,14 H 7,25%

Nach den Eigenschaften handelt es sich um α -(p-Chlorbenzyl)-acetessigsäure-diäthylamid. Die Substanz wurde durch 15-proz. methanolische Kalilauge bei 20° in 3 Tagen nicht merklich verändert. Sie gab keine FeCl₃-Reaktion, addierte Brom in Tetrachlorkohlenstoff nicht und löste sich weder in 3-n. NaOH noch in 3-n. HCl.

Semicarbazon: 530 mg p-Chlorbenzyl-acetessigsäure-diäthylamid wurden in einer filtrierten Lösung von 1 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,8 g Natriumacetat in 20 cm³ Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit 8 cm³ Wasser versetzt. Nach wenigen Min. begann die Kristallisation. Nach 24 Std. wurde abfiltriert, und mehrfach aus 80-proz., dann aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert. Man erhielt gekreuzte Platten, Smp. 202–203°. Zur Analyse wurde drei Std. bei 0,01 Torr getrocknet (100°).

4,079 mg Subst. gaben 8,540 mg CO₂ und 2,400 mg H₂O

C₁₆H₂₃O₂N₄Cl (338,35) Ber. C 57,22 H 6,76% Gef. C 57,14 H 6,58%

2,4-Dinitrophenyl-hydrizon: 630 mg p-Chlorbenzylacetessigsäure-diäthylamid wurden mit einer filtrierten Lösung von 1,0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 40 cm³ Alkohol und 5 cm³ konz. HCl bei 20° stehengelassen. Das schmierige Kristallinat wurde aus 80-proz. Eisessig, Alkohol und schliesslich aus Äther umkristallisiert; hellgelbe rhombische Platten vom Smp. 119°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

4,070 mg Subst. gaben 8,160 mg CO₂ und 1,870 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₅N₅Cl (461,90) Ber. C 54,60 H 5,24% Gef. C 54,71 H 5,14%

α -Äthyl-acetessigsäure-diäthylamid-semicarbazon¹⁾. 57 g Acetessigsäure-diäthylamid wurden in einer Lösung von 8 g Natrium und 80 cm³ abs. Alkohol mit 71 g Äthylbromid versetzt, 4 Tage bei 20° stehengelassen. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde darauf abfiltriert und vom Filtrat der Alkohol abdestilliert. Die verbleibende Flüssigkeit wurde dann in 200 cm³ Äther gelöst und sechsmal mit je 30 cm³ 10-proz. Ammoniak, welches kalt mit Kochsalz gesättigt war, ausgeschüttelt, um unsubstituiertes Ausgangsmaterial zu entfernen. Die letzte Waschlösung gab nach Neutralisierung mit Essigsäure mit FeCl₃ keine Farbreaktion mehr. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 48 g Rückstand, der zwischen 125 und 131°/13 Torr (nicht konstant) destillierte.

¹⁾ Dieser Versuch wurde in Zusammenarbeit mit W. Haldemann durchgeführt.

5 g dieses Destillates wurden mit einer verdünnten essigsäuren alkoholischen Lösung, welche aus 4 g Semicarbazidhydrochlorid und 3,3 g Natriumacetat bereitet worden war, vermischt, bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und 5 Std. bei 20° stehen gelassen. 500 mg des abgeschiedenen Kristallisates wurden dann an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Hauptprodukt (320 mg) kam in der Benzolfraction und wurde nochmals aus Benzol umkristallisiert, Smp. 147—149°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 80° und 0,05 Torr getrocknet.

3,513 mg Subst. gaben 7,054 mg CO₂ und 2,810 mg H₂O

C₁₁H₂₂O₂N₄ (242,32) Ber. C 54,60 H 9,15% Gef. C 54,80 H 8,95%

Die Analysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung: *E. Thommen*) ausgeführt; die UV.-Spektren wurden von Dr. *P. Zoller* aufgenommen.

Zusammenfassung.

Acetessigsäure-diäthylamid wurde durch Einleiten von Diäthylamin in siedenden Acetessigester hergestellt und durch eine Reihe von Derivaten charakterisiert. Bei der Benzylierung lieferte das Natriumsalz Gemische von O- und C-Substitutionsprodukten, von denen die C-Derivate nach Behandlung mit Säure oder mit Carbonylreagentien rein isoliert werden konnten.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

171. Kondensationen von Acetessigsäure-diäthylamid mit Carbonylverbindungen

von G. E. Utzinger und A. Hoelle.

(28. IV. 52.)

Viele natürliche Abwehrstoffe, wie Antibiotika, Repellents, Antihelminthika, Insecticide, enthalten in ihrer Molekel als gemeinsames Merkmal eine aktive—C=C— Doppelbindung, deren Vorhandensein die Wirkung fördert, denn hydrierte Modelle wirken schwächer. Aus einer vergleichenden Zusammenstellung des Orlando-Institutes¹⁾ ergab sich, dass bei synthetischen Substanzen die Einfügung einer N-substituierten Amidgruppe die Wirksamkeit besonders stark erhöht. Diese Entwicklung ist auch aus zahlreichen Patenten zu ersehen²⁾. Eines der jüngsten Beispiele aus der Reihe der Naturstoffe, das „Scabrin“³⁾, zeigt beide Wirkgruppen in einer Molekel kombiniert und soll in der Wirkung die Pyrethrine übertreffen. Scabrin, das N-Isobutylamid eines Gemisches verschiedener Octadecapentaensäuren,

¹⁾ *B. V. Travis, F. A. Morton, Howard A. Jones & J. H. Robinson*, J. Econ. Entomol. **42**, 686 (1949).

²⁾ *J. R. Geigy, AG.*, Schw. P. 267559—267580; weitere Lit. *G. E. Utzinger*, Angew. Chem. **63**, 430 (1951).

³⁾ *M. Jacobson*, Am. Soc. **73**, 100 (1951).

⁴⁾ *G. E. Utzinger*, Helv. **35**, 1359 (1952).