

aus feuchtem Äther zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus Essigester schmilzt das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyl-pyrazol-5-on bei 90–97°. Ausbeute 1,0 g (Analysen: Tab. 1).

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on. Zu einer Lösung von 10,3 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-pyrazol-5-on in 13,7 ml Salzsäure ($d = 1,16$) und 40 ml Wasser liess man unter Rühren und Eiskühlung bei 3–4° eine Lösung von 2,8 g Natriumnitrit in 7,0 ml Wasser langsam tropfen. Nach beendigem Zutropfen (ca. 25 Min.) wurde noch $1\frac{1}{2}$ Std. bei 2° weitergerührt. Zur Entfernung des Wassers wurde das Reaktionsgemisch nun dreimal mit je 200 ml Aceton versetzt und im Vakuum bei ca. 40° abgedampft. Der Rückstand wurde sodann in 200 ml abs. Methanol aufgenommen. Man filtrierte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab, konzentrierte das Filtrat im Vakuum, wobei durch Filtration noch weiteres Natriumchlorid abgetrennt werden konnte. Der konzentrierten Lösung (ca. 40 ml) wurde sodann Äther zugegeben, wobei sich das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on-monohydrochlorid kristallin ausschied. Smp. 211–214° (Zers.). Ausbeute 12,8 g (Analysen: Tab. 1).

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzylamino-pyrazol-5-on. Eine Lösung von 1,5 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on-monohydrochlorid und 0,9 g Benzaldehyd (frisch dest.) in 75 ml Äthanol und 15 ml 20-proz. wässriger Essigsäure wurde mit 5,0 g Platinkatalysator (Platin auf Bariumsulfat, 10-proz.) während 6 Std. bei 70° und 3 at hydriert. Nach Abkühlen wurde vom Katalysator abfiltriert und das Äthanol und die Essigsäure im Vakuum bei 40–50° abdestilliert. Der Rückstand, das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzylamino-pyrazol-5-on-monohydrochlorid, kristallisierte beim Anreiben mit Isopropanol. Ausbeute 1,1 g. Zur Analyse wurde die Verbindung aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 239–241° (Zers.) (Analysen: Tab. 1).

Zusammenfassung

Es werden neue Pyrazol-5-on-Derivate beschrieben, die in 1-Stellung durch einen Piperidyl-(4)- oder Dialkylaminoalkyl-Rest substituiert sind. Einzelne dieser Verbindungen zeichnen sich bei hervorragender Wasserlöslichkeit ihrer Hydrochloride durch gute analgetische und antipyretische Wirkungen aus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel

128. Über die Synthese von Acetessigester-[1-¹⁴C] und α, β -Diketobuttersäureester-[1-¹⁴C]

12. Mitteilung über Reduktone und 1, 2, 3-Tricarbonylverbindungen¹⁾

von **H. Dahn** und **H. Hauth**

(22. IV. 59)

Zu Decarboxylierungsstudien benötigten wir α, β -Diketobuttersäure-äthylester, dessen Carboxylgruppe mit ¹⁴C signiert ist ($\text{CH}_3\text{-CO-CO-}^*\text{COOC}_2\text{H}_5$, II*). Da Diketobuttersäure-äthylester (II)²⁾ aus Acetessigester (I) auf verschiedenen Wegen gewonnen werden kann, besteht die Aufgabe im wesentlichen in der Synthese von carboxyl-signiertem Acetessigester. Die CLAISEN'sche Kondensation eignet sich nicht

¹⁾ 11. Mitteilung: H. DAHN & H. HAUTH, Helv. **40**, 2261 (1957).

²⁾ 1-signierte Verbindungen sind in den Formelnnummern durch einen Stern charakterisiert; Formeln ohne Stern symbolisieren inaktive Stoffe.

zur Herstellung von I* – sie liefert nur Acetessigester-[1,3-¹⁴C]³⁾ –, sondern man muss Kondensationsreaktionen zwischen zwei verschiedenen Komponenten wählen. Nach diesem Prinzip wurde Acetessigester-[3-¹⁴C] mehrfach synthetisiert⁴⁾⁵⁾, doch lassen sich die betreffenden Methoden nicht direkt auf die Synthese von I* übertragen. I* wurde bisher nur in 2% Ausbeute aus Aceton und Diäthylcarbonat-¹⁴C gewonnen⁶⁾. Im folgenden beschreiben wir zwei Synthesewege, die I* in 46 bzw. 35% Gesamtausbeute (bezogen auf eingesetzte ¹⁴C-Aktivität) herzustellen gestatten; beide wurden wie üblich zuerst mit inaktivem Material ausgearbeitet.

SAKAMI *et al.*⁷⁾ gewannen Acetessigester in 8% Ausbeute aus der Reaktion zwischen Essigester und der GRIGNARD'schen Verbindung aus Bromessigester (III). Infolge der Konkurrenz zwischen den Estergruppen ist hierbei auch Selbstkondensation von III zu erwarten⁸⁾, die vermutlich für die schlechte Ausbeute mitverantwortlich ist und ausserdem unerwünschte Signierung in die 3-Stellung bringen kann⁷⁾. Bessere Ausbeuten an β -Ketoestern erhält man allgemein bei der verwandten sogenannten BLAISE-Reaktion zwischen Nitril, α -Bromester und Zink⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾; allerdings wurde berichtet, dass gerade Acetonitril¹¹⁾ hierbei nur schlecht und Bromessigester¹¹⁾¹²⁾ (III) gar nicht reagiert. Wir fanden indessen bei der Reaktion zwischen III, überschüssigem Acetonitril und Zink 46% Acetessigester. Wurde nach dem Vorbild von SIEGEL & KECKEIS¹³⁾ zuerst die zinkorganische Verbindung für sich hergestellt, so stieg die Selbstkondensation von III und die Ausbeute an I sank auf 7%; Essigester statt Acetonitril ergab 30% I. Kontrollversuche zeigten, dass III und Zink für sich allein bereits 3% I liefern¹⁴⁾, vermutlich infolge Reduktion des Selbstkondensationsproduktes $\text{BrMgCH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}$ bei der hydrolytischen Aufarbeitung. Diese unerwünschte Nebenreaktion würde Markierung in die 3-Stellung bringen; sie lässt sich zurückdrängen, wenn – im Gegensatz zur eigentlichen BLAISE-Reaktion¹¹⁾ – ein grosser Überschuss von Nitril gewählt wird. Um dies sicherzustellen, wurde in I*, hergestellt aus überschüssigem Acetonitril und Bromessigester-[1-¹⁴C] (III*), die Verteilung von ¹⁴C geprüft: I* wurde sauer verseift und decarboxyliert und der Tracergehalt im CO₂ und im Aceton, das als Semicarbazon isoliert wurde, gemessen.

Wie die Ergebnisse zeigen, wurden mehr als 99% der Aktivität von I* im CO₂ gefunden; im Aceton, das eine eventuelle Markierung der 3-Stellung zeigen sollte, verblieben nur geringe Reste der Aktivität; sie dürften auf Verunreinigungen zurückzuführen sein, da sie im Verlauf der Reinigung des Präparates stark abnahmen.

³⁾ R. G. LANGDON & K. BLOCH, *J. biol. Chemistry* **200**, 135 (1953).

⁴⁾ W. G. DAUBEN & H. L. BRADLOW, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5204 (1952).

⁵⁾ H. W. DAVIS, E. GROVENSTEIN & O. K. NEVILLE, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3304 (1953).

⁶⁾ M. BLECHER & S. GURIN, *J. biol. Chemistry* **209**, 953 (1954).

⁷⁾ W. SAKAMI, W. E. EVANS & S. GURIN, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1110 (1947).

⁸⁾ R. L. SHRINER, *Organic Reactions* **I**, 1 (1942).

⁹⁾ E. E. BLAISE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **132**, 478 (1901).

¹⁰⁾ A. HOREAU & J. JACQUES, *Bull. Soc. chim. France* **1947**, 58.

¹¹⁾ J. CASON, K. L. RINEHART & S. D. THORNTON, *J. org. Chemistry* **18**, 1594 (1953).

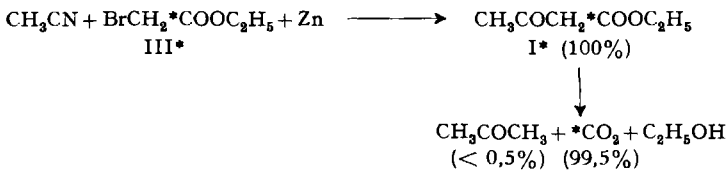
¹²⁾ E. E. BLAISE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **132**, 978 (1901).

¹³⁾ A. SIEGEL & H. KECKEIS, *Mh. Chem.* **84**, 910 (1953); C. A. GROB & P. BRENNEISEN, *Helv.* **41**, 1184 (1958).

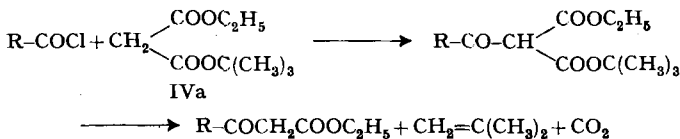
¹⁴⁾ Vgl. entsprechende Reaktion mit Mg: J. SALKIND, *ж* **38**, 97 (1906); J. ZELTNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **41**, 589 (1908); R. STOLLÉ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **41**, 954 (1908).

Substanz	Molspez. Aktivität (ipm $\times 10^{-6}$)
I*	4,95 \pm 0,03
*CO ₂	4,93 \pm 0,02
Aceton-semicarbazon . .	0,02 \pm 0,0002
II* aus I*	4,91 \pm 0,04

I* ist also innerhalb des Messfehlers ausschliesslich in der Carboxylgruppe signiert.



Infolge der erwähnten Gefahr der Selbstkondensation wird die geschilderte REFORMATZKY-Synthese von I* vielleicht nicht ohne weiteres auf die Synthese anderer signierter β -Ketoester übertragbar sein. Aus diesem Grunde haben wir einen zweiten Weg ausgearbeitet, der den Eintritt von Tracer in falsche Stellungen ausschliesst. Er stützt sich auf ein Verfahren von HAUSER *et al.*¹⁵⁾, nach dem Malonsäure-äthylester-tert.-butylester (IVa) acyliert und anschliessend der tert.-Butylrest durch Erhitzen mit p-Toluolsulfosäure abgespalten wird, wobei gleichzeitig Decarboxylierung eintritt:



BOWMAN & FORDHAM¹⁶⁾ zeigten, dass an Stelle der leicht eliminierbaren tert.-Butylgruppe die leicht hydrogenolysierbare Benzylgruppe den gleichen Dienst tut.

Für den Fall markierter Substanzen darf man den gemischten Malonester IV nicht *via* ein symmetrisches Malonsäurederivat herstellen, da sonst der Tracer auf beide Carbalkoxygruppen gleichmässig verteilt und bei der Decarboxylierung die Ausbeute¹⁷⁾ halbiert wird. Die gemischten Ester IV mussten daher auf neuen Wegen hergestellt werden, so dass ihre Aktivität ausschliesslich in der Carbäthoxygruppe lokalisiert war und zudem möglichst spät eingeführt wurde, am besten in Form von Cyanid-¹⁴C. Wir unternahmen Versuche sowohl mit dem tert.-Butyl- als auch mit dem Benzylester. Chloressigsäure-tert.-butylester¹⁸⁾ liess sich mit KCN in 66% Ausbeute in Cyanessigsäure-tert.-butylester (Va)¹⁹⁾ umwandeln; Va konnte jedoch nicht durch Alkohololyse in den gemischten Malonester IVa übergeführt werden, sondern ergab bei dieser Reaktion ausschliesslich Umesterung zu Malonsäure-diäthylester.

¹⁵⁾ D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1286 (1944).

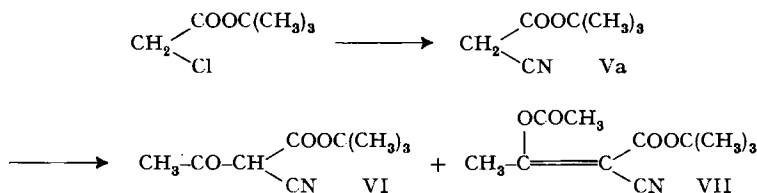
¹⁶⁾ R. E. BOWMAN & W. D. FORDHAM, J. chem. Soc. **1951**, 2758.

¹⁷⁾ Bei ¹⁴C-Arbeiten ist die Radioaktivitätsausbeute massgebend.

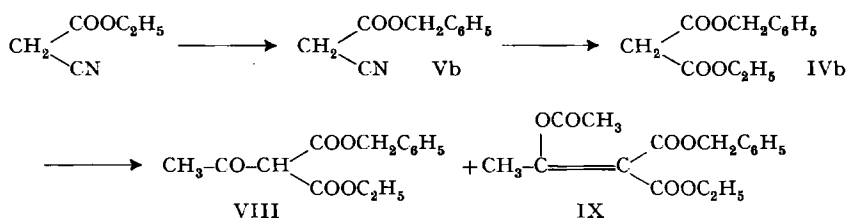
¹⁸⁾ Org. Synth. **24**, 21 (1944).

¹⁹⁾ Auf anderem Wege gewonnen von B. ABRAMOVITCH & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2271 (1942).

Cyanessigsäure-*benzylester* (Vb) liess sich nicht aus Chloressigsäure-*benzylester*²⁰⁾ und KCN herstellen, konnte dagegen nach BACHMANN & CRONYN²¹⁾ aus Cyanessigsäure-*äthylester* durch Umesterung gewonnen werden und wurde durch Alkohololyse in den gemischten Malonester IVb verwandelt.



Zu den Acetylierungsversuchen standen also Cyanessigsäure-*tert.*-butylester (Va) und Malonsäure-*äthylester*-*benzylester* (IVb) zur Verfügung. Ersterer ergab mit Acetylchlorid in Gegenwart von K-*tert.*-butylat ein Gemisch, aus dem durch fraktionierte Destillation 14% d. Th. an gesuchtem Cyanacetessigsäure-*tert.*-butylester (VI) und 61% d. Th. an dessen Enolacetat VII isoliert werden konnten. Die Enolacetatstruktur ergab sich aus Analyse, UV.- und IR.-Spektren, dem Fehlen der FeCl₃-Reaktion, sowie aus der Beobachtung, dass die Verbindung bereits durch KHCO₃ in wässrigem Aceton bei Zimmertemperatur in 92% Ausbeute zum Cyanacetessigsäure-*tert.*-butylester (VI) verseift werden konnte. Es gelang jedoch nicht, VI auf dem gewünschten Wege in I zu verwandeln.



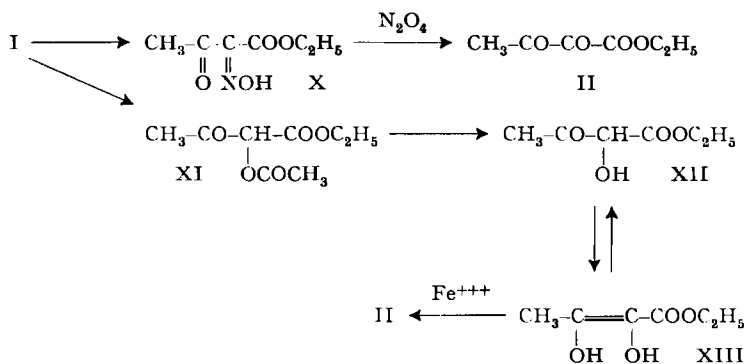
Dagegen führt die Acetylierung von Malonsäure-*äthylester*-*benzylester* (IVb) zum Ziel. Sie lieferte wiederum ein Gemisch von C-Acetylmalonester VIII und dessen Enolacetat IX, das allerdings nicht durch Destillation aufgetrennt werden konnte. Durch Extraktion mit eiskalter NaOH konnte daraus eine einheitliche neutrale Verbindung gewonnen werden, der wir auf Grund ihrer Verwandtschaft mit VII die Struktur des Enolacetates IX zuschreiben; aus dem alkalischen Extrakt wurde VIII nur in unreiner Form gewonnen. Zur Herstellung von I ist die Trennung der Acetylierungsprodukte jedoch nicht notwendig: nach beendeter Acylierung wurde das rohe Gemisch von VIII und IX direkt mit Palladiumkohle in Essigester hydriert; bei der Aufarbeitung trat die gewünschte Decarboxylierung ein. Zur Entfernung der Enolacetat-Gruppe wurde das Produkt mit abs. *äthanolischer* Salzsäure behandelt, worauf Acetessigester in 56% Ausbeute (bezogen auf IVb; 35% bezogen auf käufliches Ausgangsmaterial Cyanessigsäure-*äthylester*) isoliert wurde.

²⁰⁾ K. SEUBERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 21, 281 (1888).

²¹⁾ W. E. BACHMANN & M. W. CRONYN, The Chemistry of Penicillin, Princeton 1949, p. 886.

Zur Oxydation von Acetessigester zu Diketobuttersäureester wird meist zuerst mit HNO_2 die Isonitrosoverbindung X hergestellt²²⁾ und darauf mit N_2O_3 zu II umgesetzt⁵⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾. Nachdem festgestellt war, dass die Anwesenheit von Luftsauerstoff in der zweiten Stufe die Ausbeute steigert²⁶⁾²⁷⁾, war zu vermuten, dass N_2O_4 das wirksame Agens ist²⁸⁾; in der Tat konnte Malonester mit N_2O_4 in Gegenwart von Natrium zu Mesoxalester umgesetzt werden²⁹⁾. Flüssiges N_2O_4 (Sdp. 21°) hat den Vorteil, leicht dosierbar zu sein; II erhielten wir auch durch direkte Einwirkung von N_2O_4 auf Acetessigester, die Ausbeute ist jedoch besser, wenn I zuerst mit HNO_2 zu X nitrosiert wird. Zur Synthese von II* liessen wir N_2O_4 auf das rohe Nitrosierungsprodukt von I* in Äther einwirken, wobei zur Wasserbindung statt Natrium²⁹⁾ Na_2SO_4 zugesetzt wurde. Aus I* von der molspezifischen Aktivität $4,95 \cdot 10^5$ ipm erhielten wir dabei in 30% Ausbeute II* von der molspezifischen Aktivität $4,91 \cdot 10^5$ ipm, d. h. im Rahmen der Messgenauigkeit ohne Aktivitätsverlust.

Eine stufenweise Oxydation von I zu II lässt sich auf Versuchen von BÖHME & SCHNEIDER³⁰⁾ basieren: α -Acetoxy-acetessigester (XI) ist in 56% Ausbeute aus I zugänglich³¹⁾ und kann durch HCl in abs. Äthanol zu 81% in α -Hydroxy-acetessigester (XII)³²⁾ verwandelt werden. Dieser ist in seiner Enolform XIII ein typisches Redukton und sollte durch sehr milde Oxydationsmittel in II verwandelt werden³⁰⁾. In der Tat konnten wir diese Reaktion leicht mit Ferrichlorid durchführen und erhielten reines II. Das Verfahren ist jedoch weniger einfach als das oben geschilderte³³⁾.



²²⁾ V. MEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, 2075 (1877).

²³⁾ L. BOUVEAULT & A. WAHL, Bull. Soc. chim. France [3] **33**, 475 (1905); A. WAHL, *ibid.* [4] **1**, 461 (1907); A. WAHL & M. DOLL, *ibid.* [4] **13**, 332 (1913).

²⁴⁾ W. DENIS, Amer. chem. J. **38**, 561 (1907).

²⁵⁾ P. KARRER & E. B. HERSHBERG, Helv. **17**, 1014 (1934).

²⁶⁾ Org. Synth. Coll. Vol. I, 266 (1944) (für Mesoxalester).

²⁷⁾ E. B. REID & J. R. SIEGEL, J. chem. Soc. **1954**, 520.

²⁸⁾ Gewöhnliches N_2O_3 enthält NO_2 und N_2O_4 im Gleichgewicht; vgl. J. L. RIEBSOMER, Chem. Reviews **36**, 157 (1945).

²⁹⁾ E. GILMAN & T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **50**, 3341 (1928).

³⁰⁾ H. BÖHME & H. SCHNEIDER, Chem. Ber. **91**, 988 (1958).

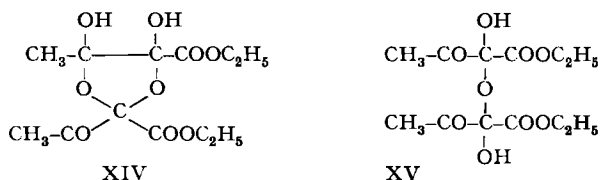
³¹⁾ O. DIMROTH & R. SCHWEIZER, Ber. deutsch. chem. Ges. **56**, 1375 (1923).

³²⁾ P. KARRER, J. KEBRLE & R. M. THAKKAR, Helv. **33**, 1711 (1950).

³³⁾ Weitere Versuche zur Umwandlung von I \rightarrow II siehe exp. Teil.

α,β -Diketobuttersäureester ist in wasserfreiem Zustand ein goldgelbes Öl vom Sdp. 68°/12 Torr. Beim Stehen an der Luft bilden sich die farblosen Kristalle des Hydrates³⁴⁾ vom Smp. 94–95°²⁷⁾; dieses enthält, wie unsere Analysen bestätigten, $\frac{1}{2}$ Mol H_2O ³⁴⁾; durch Erhitzen oberhalb des Smp. wird es entwässert. II und sein Hemihydrat verhalten sich chemisch gleich. Mit o-Phenylendiamin geben sie mit gleicher Leichtigkeit in über 90% Ausbeute 3-Methyl-chinoxalin-2-carbonsäure-äthylester³⁵⁾, der zur Gehaltsbestimmung von Lösungen dienen kann.

Hemihydrate von 1,2,3-Tricarbonylverbindungen sind mehrfach beschrieben worden, ihre Struktur ist nicht immer sicher bekannt. SANDRIS & OURISSON³⁶⁾ charakterisierten eine Reihe von Hemihydraten cyclischer 1,2-Diketone als bimolekulare cyclische Ketale. Auch das Hemihydrat von II ist bimolekular, wie das Molekulargewicht zeigt, das deutlich über dem Wert für ein Monomeres liegt; dass es nicht den Wert des Dimeren erreichte, dürfte mit der Zeretzlichkeit dieser Art Stoffe zusammenhängen³⁷⁾. Für ein Dimeres kommen zwei Formeln in Betracht, ein cyclisches Ketal XIV analog den Formeln von SANDRIS & OURISSON³⁶⁾ und ein offenes Ketal XV. Das IR.-Absorptionsspektrum zeigt die von beiden Formeln ver-



langten Hydroxyl-, Keto- und Ester-Gruppen; die Intensität der UV.-Absorptionsbande bei 289 $m\mu$ ist mit $\epsilon = 96$ doppelt so stark wie die der bekannten cyclischen Dimeren, was auf XV (2 Carbonylgruppen) deuten könnte. Eine Entscheidung zugunsten der cyclischen Formel XIV war jedoch mit Hilfe der Komplexbildung mit Borsäure³⁸⁾³⁹⁾ möglich: ein offenkettiges 1,3-Diol sollte keinen Borsäurekomplex bilden, cyclische cis-1,2-Diole dagegen sehr stark³⁸⁾. Wir fanden, ebenso wie SANDRIS & OURISSON³⁶⁾, eine sehr starke pH-Erniedrigung von Borsäurelösung³⁹⁾ durch das Hemihydrat, die sogar die von Sorbit und Mannit bewirkte Erniedrigung noch übertraf.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* sowie der *CIBA-Stiftung* bestens für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. H. GYSEL, Leiter der analytischen Abteilung der CIBA AG., sind wir für die Ausführung von Molekulargewichtsbestimmungen und Mikroanalysen dankbar.

³⁴⁾ L. BOUVEAULT & A. WAHL²³⁾ geben einen Smp. von 120° an.

³⁵⁾ A. WAHL & M. DOLL, Bull. Soc. chim. France [4] **13**, 468 (1913).

³⁶⁾ C. SANDRIS & G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France **1958**, 338, 345, 350.

³⁷⁾ Das gleiche ist nach persönlicher Mitteilung von Herrn Prof. G. OURISSON, Strasbourg, mit den anderen Hemihydraten von cyclischem Bau der Fall.

³⁸⁾ J. BÖESEKEN, Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. **4**, 189 (1949).

³⁹⁾ F. A. HOCHSTEIN, C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, P. P. REGNA, R. PASTERNAK, P. N. GORDON, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS & R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5455 (1953).

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind korrigiert (KOFLE-Block). Zur Analyse wurden die Substanzen, soweit nichts anderes angegeben, bei 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

Acetessigsäure-äthylester-[1- ^{14}C] (*I**) aus Acetonitril. 20 mg Bromessigsäure-[1- ^{14}C] (1 mC/mMol; Radiochemical Centre, Amersham) wurden mit einer ätherischen Diazoäthanlösung⁴⁰) verestert. Nach Entfernen des Äthers im Vakuum wurde der erhaltene rohe Ester nach Verdünnen mit inaktivem Bromessigsäure-äthylester direkt verwendet.

In einem trockenen Viehalskolben wurden 15,5 g fein zerschnittene, angeätzte und getrocknete Zinkwolle (0,24 Mol) unter Rühren und Erwärmen innerhalb 75 Min. mit einer Lösung von 20 g Bromessigsäure-äthylester-[1- ^{14}C] (0,12 Mol), 31,1 ml trockenem Acetonitril (0,53 Mol), 20 ml abs. Benzol und 10 ml abs. Äther versetzt. Die Reaktion setzte sofort ein; es musste jedoch weiter geheizt werden. Nach $2\frac{1}{2}$ -ständigem Erhitzen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch nach Abkühlen mit 80 ml eisgekühlter 2-n. H_2SO_4 zersetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und 2-n. $NaHCO_3$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und auf dem Dampfbad abdestilliert. Aus dem verbliebenen rotbraunen Öl wurden durch Destillation 7,14 g *I** (46%) erhalten. Sdp. 66–68°/10 Torr. Die Reinheit des erhaltenen Produktes wurde durch IR.-Absorptionsspektren kontrolliert.

$BaCO_3$ -Aktivität nach Verdünnen der obigen Menge mit 11,88 g inaktivem I: 417 ± 6 ; 419 ± 4 ipm. Molspezifische Aktivität: $4,934 \pm 0,052$; $4,961 \pm 0,047$; Mittelwert: $(4,948 \pm 0,035) \cdot 10^6$.

*Bestimmung der Verteilung der Markierung in I**. – a) *Decarboxylierung von I**. Zur Decarboxylierung wurde die gleiche Apparatur wie zur Nassverbrennung (s.u.) benützt. 31,0; 30,4 mg *I** wurden mit 0,25 ml Äthanol und 3 ml 2-n. H_2SO_4 $1\frac{1}{2}$ Std. auf 80° erhitzt unter gleichzeitigen Spülen mit N_2 : 46,4; 45,4 mg $BaCO_3$ (98,8; 98,6% d. Th.).

$BaCO_3$ -Aktivität: 2492 ± 16 ; 2500 ± 17 ipm. Molspezifische Aktivität: $4,917 \pm 0,031$; $4,934 \pm 0,034$; Mittelwert: $(4,926 \pm 0,023) \cdot 10^5$.

b) *Isolierung von Aceton-semicarbazon*. 120,2 mg *I** (0,92 mMol) wurden in 0,5 ml Äthanol und 4 ml 2-n. H_2SO_4 durch $2\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen auf 80° decarboxyliert. Nach Erkalten wurde mit 4 ml 2-n. $NaOH$ neutralisiert und mit 124 mg Semicarbazid-hydrochlorid (1,11 mMol) und 189 mg Natriumacetat- $3H_2O$ versetzt. Nach 5 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde bei 25° im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der kristalline Rückstand wurde mit Methanol extrahiert; nach Abdestillieren des Methanols wurde aus Wasser umkristallisiert: 82 mg (77% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 186–188° (authentisches Aceton-semicarbazon ebenso). Das so erhaltene Präparat hatte eine molspezifische Aktivität von $0,033 \cdot 10^5$. Nach je zweifachem Umkristallisieren aus Wasser und aus Aceton war der Smp. unverändert; die molspezifische Aktivität sank auf $(0,018 \pm 0,0002) \cdot 10^5$; die $BaCO_3$ -Aktivität betrug hierbei nur noch 2,3 ipm.

Acetessigester (I) durch REFORMATZKY-Reaktion aus Essigester. 15,5 g Zinkwolle (0,24 Mol) wurden unter Erwärmen und kräftigem Rühren tropfenweise in $1\frac{1}{2}$ Std. mit einer Lösung von 34,8 ml trockenem Essigsäure-äthylester (0,36 Mol), 20 g Bromessigsäure-äthylester (0,12 Mol), 20 ml abs. Benzol und 10 ml abs. Äther versetzt. Die Reaktion setzte heftig ein, es musste jedoch weiter geheizt werden. Nach beendeter Zugabe wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend unter Eiskühlung mit 75 ml 2-n. H_2SO_4 zersetzt. Nach üblicher Aufarbeitung destillierten bei 66–68°/10 Torr 4,31 g I (28% d. Th.).

Die Ausbeute an I war geringer, wenn a) zuerst aus Bromessigester und Zink die metallorganische Verbindung bereitet wurde¹⁸⁾ (7%); b) Bromessigester zum Gemisch von Essigester und molarer Menge Zink getropft wurde (16%); c) mit Eisessig statt H_2SO_4 zersetzt wurde (19%).

Kontrollreaktionen zeigten, dass Essigester und Zink allein unter den Bedingungen der REFORMATZKY-Reaktion kein I bilden, dass jedoch aus Bromessigester und Zink allein 3% I entstehen (Identifizierung durch IR.-Absorptionsspektrum).

Chloressigsäure-benzylester. 37,8 ml Chloracetylchlorid (0,5 Mol) wurden unter Rühren innerhalb von 2 Std. bei 20° mit einer Lösung von 51,8 ml Benzylalkohol (0,5 Mol) in 40,4 ml abs. Pyridin (0,5 Mol) versetzt und 2 Std. weiter gerührt. Die rotbraune Lösung wurde zwischen Wasser und Äther verteilt und die ätherische Phase mit Wasser, 2-n. H_2SO_4 und 2-n. $NaHCO_3$

⁴⁰⁾ D. W. ADAMSON & J. KENNER, J. chem. Soc. 1935, 286; 1937, 1551.

gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: 87,7 g (95% d. Th.) farbloses Öl vom Sdp. $84\text{--}86^\circ/0,4$ Torr; $n_D^{22} = 1,5220$ (Lit.²⁰): Sdp. $147^\circ/9$ Torr; $n_D^{18} = 1,5246$.

*Cyanessigsäure-benzylester*²¹) (Vb). In einem Rundkolben mit Destillieraufsatz wurden 15 ml Cyanessigsäure-äthylester (0,19 Mol) und 75 ml Benzylalkohol (0,73 Mol) in einem Ölbad 2 Std. bei $195\text{--}205^\circ$ erhitzt und das entstehende Äthanol abdestilliert. Anschliessend wurde bei 15 Torr der Benzylalkohol entfernt und der Rückstand, ein gelbes Öl, bei 0,1 Torr und $106\text{--}110^\circ$ destilliert. Redestillation bei $94\text{--}96^\circ/0,02$ Torr ergab 28,8 g (88%) farbloses Öl. Zur Analyse wurde erneut destilliert: Sdp. $95^\circ/0,02$ Torr; $n_D^{25} = 1,5173$. IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm): Banden bei $4,44\ \mu$ (Nitril); $5,73\ \mu$ (Ester) und $6,24\ \mu$ (C=C).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175,2) Ber. C 68,56 H 5,18 N 8,00% Gef. C 68,83 N 5,30 N 8,17%

Aus Chloressigsäure-benzylester²⁰) und KCN konnte Vb nicht gewonnen werden.

Malonsäure-äthylester-benzylester (IVb). In eine Mischung von 22,6 g Vb (0,13 Mol) in 7,52 ml abs. Äthanol (0,13 Mol) wurde während 4 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss und Eiskühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet und das Ganze anschliessend 36 Std. bei -5° stengelassen, wobei es zur Kristallisation kam. Die Kristallmasse wurde unter Feuchtigkeitsausschluss abgesaugt, mit abs. Äther und abs. Pentan gewaschen und getrocknet: 31,6 g (94%) farblose Blättchen vom Smp. $88\text{--}90^\circ$ (Zers.)²¹). Die Kristalle wurden mit 150 ml Eiswasser 4 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt, anschliessend wurde mit Na_2CO_3 neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers blieb ein farbloses Öl zurück, das im Hochvakuum destilliert wurde: Sdp. $108\text{--}111^\circ/0,3$ Torr. Ausbeute 20,2 g (71%). Zur Analyse wurde redestilliert: Sdp. $110^\circ/0,3$ Torr; $n_D^{25} = 1,4922$ ⁴¹). IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm): Banden bei $5,75\ \mu$ (Ester) und $6,22\ \mu$ (C=C).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222,2) Ber. C 64,85 H 6,35% Gef. C 65,03 H 6,41%

Acetessigester (I) durch Acylierung von IVb. 3,91 g Kalium (100 mMol) wurden in 60 ml abs. tert.-Butanol warm gelöst; nach beendeter Reaktion wurde das überschüssige tert.-Butanol abdestilliert. Unter Rühren wurde eine Lösung von 11,11 g IVb (50 mMol) in 20 ml abs. Äther zugegeben und das Gemisch 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnen mit 30 ml abs. Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren innerhalb einer Std. eine Lösung von 14,20 ml Acetylchlorid (200 mMol) in 15 ml abs. Äther zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. bei 22° gerührt und anschliessend 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Eiswasser versetzt, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser und 2-n. KHCO_3 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Das verbleibende rotbraune Öl wurde in 75 ml abs. Essigester gelöst und nach Zusatz von 1,5 g Pd-C (10-proz.) hydriert. Die Hydrierung kam nach 35 Min. bei einer Aufnahme von 1,078 l H_2 (96% d. Th.) zum Stillstand. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel über eine VIGREUX-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand bei 10 Torr destilliert. Die Fraktion von $60\text{--}100^\circ$ wurde in 20 ml 0,5-n. abs. äthanolischer HCl gelöst und 12 Std. bei 22° stengelassen. Anschliessend wurde zuerst bei Normaldruck und dann bei $66\text{--}68^\circ/10$ Torr destilliert: 3,67 g I (56%).

O-Acetyl-acetylmalonsäure-äthylester-benzylester (IX). Das Rohprodukt einer Acetylierung (wie oben zur Synthese von I beschrieben) wurde in Äther aufgenommen, gekühlt, sehr rasch mit eisgekühlter 1-n. NaOH extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieb als Rückstand ein Öl, das keine FeCl_3 -Reaktion mehr zeigte. Ausbeute ca. 40% an IX. Zur Analyse wurde mehrmals destilliert: Sdp. $147\text{--}149^\circ/0,1$ Torr; $n_D^{25} = 1,5033$. IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm): Banden bei $5,68\ \mu$ (Vinylester); $5,82\ \mu$ (Ester) und $6,05\ \mu$ (C=C).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (306,3) Ber. C 62,74 H 5,92% Gef. C 62,96 H 6,00%

Der NaOH-Extrakt wurde sofort mit 2-n. H_2SO_4 unter Eiskühlung angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Äthers verblieb ein Öl, das bei $80\text{--}95^\circ/0,4$ Torr destillierte und mit FeCl_3 in Äthanol eine rote Farbreaktion zeigte (ca. 10% Ausbeute). Das IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm) zeigt Banden bei 3,1 bis $4,2\ \mu$ (assoziierte OH); $5,7\text{--}5,9\ \mu$ (Ester); $6,12\ \mu$ (C=C) und $6,24\ \mu$ (Phenyl). Es handelte sich offenbar um Acetylmalonsäure-äthylester-benzylester (VIII).

⁴¹) Auf anderem Wege hergestellt von BOWMAN & FORDHAM¹⁶).

Cyanessigsäure-tert.-butylester (Va). 60,2 g Chloressigsäure-tert.-butylester¹⁸⁾ (0,4 Mol) wurden zusammen mit 13,0 g KCN (0,2 Mol) in 160 ml tert.-Butanol und 25 ml Wasser in Gegenwart einer Spur NaJ 5 Std. auf 90° erhitzt. Die rötlich-braune Lösung wurde anschließend im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser, 2-n. HCl und 2-n. KHCO₃ gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Äthers und Abdestillieren des Ausgangsmaterials bei 15 Torr ergab die Destillation im Hochvakuum bei 0,2 Torr 18,6 g vom Sdp. 42–46° und 4,3 g vom Sdp. 94–97°. Die erste Fraktion wurde bei 86–88°/12 Torr redestilliert: 18,5 g (66%) farbloses Öl; $d^{21} = 1,0095$; $n_D^{21} = 1,4172$ (Lit.¹⁹⁾: Sdp. 107–108°/23 Torr; Ausbeute 30%). Das IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm) zeigt Banden bei 4,40 μ (Nitril) und 5,74 μ (Ester).

$C_7H_{11}NO_2$	Ber. C 59,55	H 7,85	N 9,92	O 22,67%
(141,2)	Gef. „ 59,79	„ 7,68	„ 10,24	„ 22,79%

Die höhersiedende Fraktion ergab bei der Redestillation bei 90–92°/0,1 Torr ein farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,4312$, das nach kurzem Stehen kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser farblose Blättchen, Smp. 58–59°. Vermutlich⁴²⁾ handelt es sich um Cyanbernsteinsäure-di-tert.-butylester. Das IR.-Absorptionsspektrum in Nujol zeigt Banden bei 4,41 μ (Nitril) und 5,74 μ (Ester). Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet.

$C_{13}H_{21}NO_4$	Ber. C 61,15	H 8,29	N 5,49	O 25,07%
(255,3)	Gef. „ 60,95	„ 8,22	„ 5,50	„ 24,95%

Ein Versuch, aus Va durch Alkohololyse (analog der Herstellung des Benzylesters Vb oben) Malonsäure-äthylester-tert.-butylester herzustellen, ergab nur Umesterung zu Malonsäure-di-äthylester. Umgekehrt blieb Cyanessigsäure-äthylester bei einem Alkohololyseversuch mit tert.-Butanol unverändert.

O-Acetyl-cyanacetessigsäure-tert.-butylester (VII). Zu einer Lösung von 3,91 g Kalium (0,1 Mol) in 60 ml abs. tert.-Butanol, verdünnt mit 10 ml abs. Äther, wurden bei 22° langsam unter Rühren 7,06 g Va (0,05 Mol) in 20 ml abs. Äther zugegeben. Nach Verdünnen mit 100 ml abs. Äther wurde unter Rühren und Kühlen auf –10° in 2 Std. eine Lösung von 14,2 ml Acetylchlorid (0,2 Mol) in 20 ml abs. Äther zugetropft. Das Gemisch wurde mit Eiswasser versetzt, die ätherische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Äthers im Vakuum blieben als Rückstand 9,67 g rotes Öl, das im Hochvakuum bei 60–85°/0,15 Torr destilliert wurde. Eine Redestillation bei 0,3 Torr ergab zwei Fraktionen: 1. 58–62° 1,25 g (14%), identisch mit VI (s.u.); 2. 83–86° 6,83 g (61%). Die 2. Fraktion wurde zur Analyse redestilliert: Sdp. 87–89°/0,2 Torr; farbloses Öl; $d^{24} = 1,0657$; $n_D^{24} = 1,4542$.

$C_{11}H_{15}NO_4$	Ber. C 58,65	H 6,71	N 6,22	%
(225,2)	Gef. „ 58,51; 58,35	„ 6,66; 6,93	„ 6,74; 6,43%	

UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{max} = 233 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,02$; in Alkohol). Das IR.-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm) zeigt Banden bei 4,49 μ (α, β -unges. Nitril); 5,60 μ (Vinylester); 5,78 μ (α, β -unges. Ester) und 6,14 μ (C=C).

Cyanacetessigsäure-tert.-butylester (VI). 5,72 g VII (25,4 mMol) wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 15 ml 2-n. KHCO₃ versetzt, wobei es nach kurzer Zeit zu einer Gasentwicklung kam. Nach 2 Std. Schütteln bei 22° wurde die Lösung angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rückstand blieb ein rotes Öl, das bei 56–59°/0,2 Torr destillierte und nach kurzem Stehen spontan kristallisierte, Smp. 44–46°. Ausbeute 4,25 g (92%). Zur Analyse wurde zweimal destilliert, Sdp. 57–59°/0,2 Torr, und aus Pentan umkristallisiert: farblose Blättchen, Smp. 44–46°.

$C_9H_{13}NO_3$ (183,2)	Ber. C 59,00	H 7,15	N 7,64%	Gef. C 59,17	H 7,25	N 7,59%
-------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: $\lambda_{max} = 195 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,84$) und 253,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,07$). Das IR.-Absorptionsspektrum in CH₂Cl₂ zeigt bei 3,5 μ eine breite Bande (assoziierte OH), ferner Banden bei 4,51 μ (α, β -unges. Nitril); 6,05 μ (β -Ketoester, enolisch); 6,22 μ (konj. C=C). VII zeigt in Äthanol mit FeCl₃ eine rote Farbreaktion.

⁴²⁾ Vgl. N. ZELINSKY & A. BITSCHICHIN, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 3398 (1888).

α,β -Diketobuttersäure-äthylester-[1-¹⁴C] (II*)²⁴). 17,08 g I* (131 mMol) und 13,6 g NaNO₂ (197 mMol) wurden bei 0° mit 50 ml eisgekühlter 4-n. H₂SO₄ innerhalb 45 Min. tropfenweise versetzt. Anschliessend wurde 2 Std. bei 0° gerührt, dann mit 40 ml Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser und 2-n. NaHCO₃ gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Diese ätherische Lösung von Isonitroso-acetessigester-[1-¹⁴C] (X*) über Na₂SO₄ wurde bei 0° in 4 Std. portionenweise mit total 11 ml N₂O₄ (178 mMol) versetzt. Die rotbraune Lösung wurde über Nacht bei 0° und anschliessend 2 Tage bei 22° stehengelassen, wobei unter leichter Selbsterwärmung Gasentwicklung auftrat. Der Äther wurde abdestilliert und das zurückgebliebene Öl destilliert. Bei 60–90°/10 Torr ging ein gelbes Öl über (Rückstand: 7,87 g, kristallin), das in gleichem Volumen Eiswasser gelöst, mit CaCO₃ geschüttelt und mit total 350 ml Äther extrahiert wurde. Nach Trocknen und Entfernen des Äthers wurde der Rückstand dreimal destilliert: 5,69 g (30%) II*, goldgelbes Öl vom Sdp. 64–66°/10 Torr.

BaCO₃-Aktivität: 416 ± 3; 413 ± 4 ipm. Molspezifische Aktivität: 4,923 ± 0,036; 4,892 ± 0,048; Mittelwert: (4,908 ± 0,030) · 10⁵.

Zur Analyse wurde analog hergestellter inaktiver α,β -Diketobuttersäureester (II) unter Feuchtigkeitsausschluss mehrmals destilliert: Sdp. 68°/12 Torr; $n_D^{20} = 1,4135$. Das UV.-Absorptionsspektrum in Cyclohexan zeigt Absorptionsmaxima bei 190 m μ (log $\epsilon = 3,19$) und 420 m μ (log $\epsilon = 1,30$). Das IR.-Absorptionsspektrum in CH₂Cl₂ zeigt Banden bei 5,72 μ (Ester) und 5,78 μ (α -Diketon).

C₈H₈O₄ (144,1) Ber. C 50,00 H 5,60% Gef. C 50,11 H 5,69%

Beim Stehen an der Luft kristallisiert das goldgelbe Öl unter Aufnahme von 1/2 Mol Wasser. Zur Analyse wurde zweimal aus Chloroform umkristallisiert und 15 Std. bei 22°/0,01 Torr über CaCl₂ getrocknet; farblose Nadeln vom Smp. 94–95° (Lit.²⁷): Smp. 96–98°.

C₁₂H₁₈O₈ (306,3) Ber. C 47,06 H 5,92 O 47,02% Gef. C 47,34 H 6,12 O 47,19%

Die Molekulargewichtsbestimmung in Kampher und Exalton ergab ein Molekulargewicht von 230, in Aceton (isotherme Destillation) ein solches von 226.

UV.-Absorptionsspektrum: (in Wasser) $\lambda_{\max} = 188$ m μ (log $\epsilon = 3,39$), 219 m μ (log $\epsilon = 2,63$), 288 m μ (log $\epsilon = 2,00$); (in Äthanol) 195 m μ (log $\epsilon = 3,18$), 221,5 m μ (log $\epsilon = 2,61$), 289 m μ (log $\epsilon = 1,98$). IR.-Absorptionsspektrum: in CH₂Cl₂ Banden bei 2,84 μ (OH) und 5,75 μ (C=O-Funktionen); in Nujol Banden bei 2,83 und 3,01 μ (assozierte OH) und bei 5,72, 5,76 und 5,82 μ (C=O-Funktionen).

Zur Messung der Borsäurekomplexe³⁹) wurden 0,2 mMol Substanz, gelöst in 2 ml Wasser bzw. Äthanol, zu 5 ml 0,5-m. wässriger Borsäurelösung gegeben und der pH-Wert potentiometrisch gemessen (s. Tabelle).

Substanz	Borsäure pH	Borsäure und Substanz pH	pH-Differenz
in Wasser:	4,45		
II		3,25	1,20
Sorbit		3,71	0,74
in Äthanol:	4,71		
II		3,20	1,51
Sorbit		3,81	0,90
Cycl. Hemihydrat von 2,2,5,5-Tetramethyl- 3,4-diketo-tetrahydrofuran ³⁸)	4,76 ³⁸)	3,21 ³⁸)	1,55 ³⁸)

Weitere Oxydationsversuche I → II. Direkte Oxydation von I mit SeO₂ in siedendem Dioxan⁴³) lieferte 29% rohes II, durch Se verunreinigt. Reaktion von I in Acetanhydrid mit gasförmigem N₂O₃²³) bei 20° ergab 11% II, mit flüssigem N₂O₄ bei 20° 17% II. Reiner Isonitroso-acetessig-

⁴³) R. MÜLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1668 (1933).

ester⁴⁴) (X) in Äther lieferte bei 20° mit N₂O₃ 11%, mit N₂O₄ 28% II. X liess sich auch durch Umoximieren mit Formaldehyd-HCl⁴⁵) bei 20° in II verwandeln; Ausbeute 17%.

α -Hydroxy-acetessigester (XII)³⁰⁾³²) (Sdp. 93–96°/12 Torr; $n_D^{19} = 1,4340$; FeCl₃-Reaktion in Äthanol rot; entfärbt Dichlorphenol-indophenol sofort) wurde mit leichtem Überschuss an FeCl₃ in Wasser bei 20° oxydiert und wie üblich aufgearbeitet; rein 30% d. Th. II⁴⁶).

3-Methyl-chinoxalin-2-carbonsäure-äthylester. 72 mg II (0,5 mMol) wurden in 3 ml Wasser gelöst, mit 60 mg o-Phenylendiamin (0,55 mMol) in 1,5 ml Äthanol versetzt und unter Zusatz von 1 Tr. 2-n. HCl 5 Min. auf 100° erhitzt. Beim Erkalten schieden sich 102 mg (95%) farblose Nadeln vom Smp. 73–74° aus (Lit.³⁵): Smp. 74°). Zur Analyse wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert; Smp. 73–73,5°.

C₁₂H₁₂N₂O₂ (216,2) Ber. C 66,65 H 5,59 N 12,96% Gef. C 66,87 H 5,79 N 13,13%

Aktivitätsbestimmungen. Zur ¹⁴C-Bestimmung wurden die signierten Substanzen in Einwagen, die ca. 30 mg BaCO₃ entsprachen, mit Chromsäure⁴⁷) in einer Apparatur nach SCHMID & SCHMID⁴⁸) zu CO₂ oxydiert. BaCO₃ wurde nach REGIER⁴⁹) gefällt und über eine eingespannte Glasfritte von 1 cm² Filterfläche⁵⁰) abgesaugt; das getrocknete BaCO₃-Filterplättchen wurde mit einem polierten Stahlstempel von gleichem Querschnitt geglättet (Schichtdicke 30 mg/cm² = unendlich dicke Schicht⁵¹) und direkt unter einem Endfenster-Zählrohr zehnmal auf 10000 Impulse ausgezählt. Die Standardabweichung wurde berechnet.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn G. ROTZLER mit einem stickstoffgefüllten Spektrophotometer BECKMAN DK-2 gemessen⁵²), die IR.-Spektren mit PERKIN-ELMER 21 und Infracord.

Zusammenfassung

Acetessigsäure-äthylester-[1-¹⁴C] (I*) kann hergestellt werden: 1. in 45% Ausbeute durch Reaktion zwischen Bromessigsäure-äthylester, Zink und Acetonitril; 2. in 35% Gesamtausbeute über Malonsäure-äthylester-benzylester durch Acetylierung und Hydrogenolyse.

I* wurde durch Nitrosierung und Reaktion mit N₂O₄ in α,β -Diketobuttersäure-äthylester-[1-¹⁴C] (II*) verwandelt. Das Hemihydrat von II ist ein Dimeres, für das eine cyclische Formel wahrscheinlich gemacht wird.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

⁴⁴) L. WOLFF, Liebig's Ann. Chem. **325**, 129 (1902).

⁴⁵) W. H. PERKIN, W. M. ROBERTS & R. ROBINSON, J. chem. Soc. **101**, 232 (1912).

⁴⁶) Nach der Oxydation von XII mit SeO₂ ist II mit Se verunreinigt³⁰).

⁴⁷) D. D. VAN SLYKE, J. PLAZIN & J. R. WEISIGER, J. biol. Chemistry **191**, 299 (1951).

⁴⁸) H. SCHMID & K. SCHMID, Helv. **36**, 489 (1953).

⁴⁹) R. B. REGIER, Anal. Chemistry **21**, 1020 (1949).

⁵⁰) R. C. ANDERSON, Y. DELABARRE & A. A. BOTHNER-BY, Anal. Chemistry **24**, 1298 (1952); D. D. VAN SLYKE, R. STEELE & J. PLAZIN, J. biol. Chemistry **192**, 769 (1951).

⁵¹) W. D. ARMSTRONG & J. SCHUBERT, Anal. Chemistry **20**, 270 (1948).

⁵²) T. REICHSTEIN, K. STICH & G. ROTZLER, erscheint demnächst in Helv.