

## $\beta$ -(4-Nitrophenyl)- $\alpha,\alpha'$ -dichlor-hydracrylsäure.

Von

H. Bretschneider und G. Sporidi.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität  
Innsbruck.

(Eingelangt am 1. Juli 1954.)

Basenkatalysierte Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd mit Dichloracetonitril in Methanol lieferte ein als Methyliminoäther aufgefaßtes Kondensationsprodukt, dessen salzsaure Hydrolyse die im Titel genannte Säure ergab. Sie erwies sich als völlig ident mit einem Präparat, das in einer vorigen Arbeit durch Hydrolyse des 2- $[\beta$ -(4-Nitrophenyl)- $\beta$ -oxy- $\alpha,\alpha'$ -dichlormethyl]-oxazolin erhalten wurde.

In einer vorangegangenen Mitteilung<sup>1</sup> wurde die überraschend leichte Kondensation des 2-Dichlormethyl-oxazolins mit 4-Nitrobenzaldehyd beschrieben, die ohne Katalysatoren in Methanollösung bei 20° zum 2- $[\beta$ -(4-Nitrophenyl)- $\beta$ -oxy- $\alpha,\alpha'$ -dichloräthyl]-oxazolin führte. Den präparativen Beweis für die Konstitution des Kondensationsproduktes erbrachte die heiße, saure Hydrolyse der Verbindung, wobei neben Äthanolamin eine unbekannte starke Säure erhalten wurde, welcher die Konstitution einer  $\beta$ -(4-Nitrophenyl)- $\alpha,\alpha'$ -dichlor-hydracrylsäure (Ia) zugeschrieben wurde.

Hier soll über eine zweite Synthese der Säure (Ia) berichtet werden. Zunächst vorgenommene Versuche zur Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd und Dichloressigsäureester zeigten, daß dieser keinesfalls die gleiche Reaktionsbereitschaft wie das 2-Dichlormethyl-oxazolin zeigt. Es trat weder in Methanol bei 20° und beim Siedepunkt, noch in Methanol mit katalytischen Mengen Pyridin bei 20° und beim Siedepunkt Reaktion ein. Ebensov wenig reagierten die beiden Komponenten ohne Lösungs-

---

<sup>1</sup> H. Bretschneider, G. Piekarski und K. Biemann, Mh. Chem. 85, 882 (1954).

mittel in Gegenwart von Pyridin oder Piperidin bei Rückflußsieden. Stets konnte 4-Nitrobenzaldehyd fast quantitativ regeneriert werden.

Es wurde daher als sicher reaktiverer Reaktionspartner das *Dichloracetonitril* herangezogen. 4-Nitrobenzaldehyd konnte mit Dichloracetonitril allein aber weder in siedendem Äther, noch ohne Lösungsmittel bei 160° zur Kondensation gebracht werden. Erst als in Methanollösung unter organischer Basenkatalyse gearbeitet wurde, gelang es, eine Kondensation zu erzielen, wobei sich Diäthylamin dem Triäthylamin überlegen zeigte und Temperaturen um 0° für das Gelingen der Kondensation sich als wesentlich erwiesen. So wurde nach 120stünd. Reaktion bei 18° oder 72stünd. bei —15° zirka 20% Ausbeute an einem bei 145° schmelzenden Kondensationsprodukt erhalten, während 72stünd. Reaktion mit überschüssigem Dichloracetonitril bei 0° 46% an diesem Kondensationsprodukt lieferte (Versuch 2), von dem alsbald festgestellt wurde, daß es sich leicht in die gewünschte Säure (Ia) überführen ließ. Ein Versuch, die Reaktionszeit durch Temperaturerhöhung zu verkürzen, ergab jedoch nach 2 $\frac{1}{2}$ stünd. Reaktion bei 45° ein wohl N-, nicht mehr aber Cl-haltiges Produkt vom Schmp. 200°, das nicht weiter untersucht wurde (Versuch 1).

Die Analyse des Kondensationsproduktes zeigte, daß der infolge ihrer Zersetzlichkeit nur bei Zimmertemperatur getrockneten Verbindung (Zersp. 145 bis 146°) die Bruttoformel C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit einer CH<sub>3</sub>O-Gruppe (Methoxylbestimmung) zukommt, wonach das Nitril-methylalkoholat bzw. der isomere Methyliminoäther vorliegen muß. Eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten wurde nicht gefällt. Obwohl das Standardverfahren nach *Pinner* zur Herstellung von Iminoäthern aus Nitrilen und Alkoholen die Verwendung von mindest molaren Mengen Chlorwasserstoff vorsieht, gelang es doch *Steinkopf*<sup>2</sup>, den Trichloracetiminoäther aus dem Nitril und Alkohol allein zu bereiten, das heißt die Positivierung des C-Atoms der Nitrilgruppe ist durch die Nachbarschaft eines hochchlorierten C-Atoms genügend groß, um Additionsreaktionen von Neutralkmolekülen zu gestatten und erinnert an die leichte Bildung von Alkoholaten und Hydraten bei Dichlor- und Trichloracetaldehyd. Es ist daher wahrscheinlicher, daß unsere Verbindung vom Zersp. 145 bis 146° den Methyliminoäther (II) vorstellt.

Die Verbindung zeigt in der Kälte starke Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung, was unter Annahme einer raschen intermediären Bildung eines Ketolderivats durch Hydrolyse gut verständlich ist. Mit Kalilauge tritt unter Ammoniakabspaltung eine dunkelrote Färbung auf.

Die Umformung des vermutlichen Iminoäthers (II) in die Säure (Ia) kann infolge der hohen Säurebeständigkeit der letztgenannten Verbindung

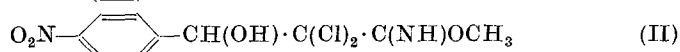
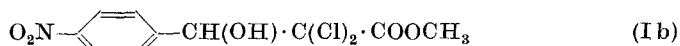
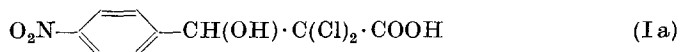
<sup>2</sup> *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1643 (1907). — *W. Steinkopf* und *R. Semmig*, *ibid.* **53**, 1149 (1920). — Vgl. auch *J. Houben* und *H. Kauffmann*, *ibid.* **46**, 2831 (1913).

leicht durch konz. HCl vorgenommen werden. Der Iminoäther geht dabei zunächst in der Kälte in Lösung, ein kristalliner farbloser Niederschlag scheidet sich erneut aus, der aber noch nicht in  $\text{NaHCO}_3$  löslich ist und eventuell das Chlorhydrat des Iminoäthers vorstellt. Die Säure bildet sich in fast quantitativer Ausbeute erst nach kurzem Kochen der sich in der Wärme rasch klärenden Lösung, aus der sie beim Erkalten kristallisiert (Versuch 3). Die aus verschiedenen Lösungsmitteln gut umkristallisierbare Säure erwies sich nach der Mischprobe, Analyse und Mischprobe ihres mit Diazomethan erhaltenen Methylesters (Versuch 4), ident mit einem nach der vorherigen Mitteilung<sup>1</sup> erhaltenen Produkt. Sie gibt, wie der Iminoäther, in der Kälte eine positive *Tollens*-Reaktion. Mit starker Natronlauge treten ähnliche Färbungen auf wie mit der Verbindung vom Schmp. 145 bis 146°.

Die vorliegenden qualitativen Beobachtungen über die relative Aktivierung des H-Atoms der Dichlormethingruppe für die Kondensation mit 4-Nitrobenzaldehyd durch eine benachbarte Carbäthoxy-, Nitril- oder Oxazolin-Gruppierung<sup>1</sup> weisen wohl deutlich auf den überragenden Einfluß der letztgenannten Gruppe hin; freilich ist ein direkter Vergleich nicht statthaft, weil der Oxazolingruppe außer ihrer aktivierenden Wirkung auch eine katalytische infolge ihrer basischen Eigenschaften zukommen wird.

Schließlich sei erwähnt, daß die aliphatische Stammsubstanz unserer Säure, die  $\alpha,\alpha'$ -Dichlorhydraacrylsäure (III), vor einiger Zeit von *Prins*<sup>3</sup> in der nach ihm benannten Reaktion aus Formaldehyd, Tetrachloräthylen und konz. Schwefelsäure dargestellt wurde. Ein Versuch, die *Prinssche* Reaktion auf das System 4-Nitrobenzaldehyddiacetat, Tetrachloräthylen und Schwefelsäure zu übertragen, war, wie zu vermuten war, erfolglos.

#### Formelübersicht.



#### Experimenteller Teil.

(*G. Sporidi.*)

Vorversuche zur Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd mit Dichloracetonitril (Molverhältnis 1 : 1). Je 3 g Aldehyd und 2,2 g Nitril wurden in 50 ccm Methanol mit 0,3 g Diäthylamin die angegebene Zeit reagieren gelassen und

<sup>3</sup> *H. J. Prins*, Rec. trav. chim. Pays-Bas 51, 469 (1932).

aus dem schonend hergestellten Vakuumkonzentrat das anfallende Kristallisat isoliert. Es ergaben sich folgende Ausbeuten:

Der Versuch e, der in der Wärme zu einer nicht näher untersuchten halogenfreien Verbindung führte, ist als Versuch 1 im folgenden beschrieben.

*Versuch 1:* 3 g 4-Nitrobenzaldehyd (0,02 Mol) und 2,2 g Dichloracetonitril (0,02 Mol) wurden in 50 ccm absol. Methanol gelöst, mit 0,3 g Diäthylamin versetzt und am Wasserbad 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. auf 45° erwärmt. Nach 1 Std. zeigte sich ein stark voluminöser Niederschlag. Dieser wurde abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. 870 mg gelber Kristalle vom Schmp. 193 bis 200°. Aus der Mutterlauge konnten durch Vakuumkonzentration noch 120 mg vom Schmp. 190 bis 197° gewonnen werden, insgesamt 990 mg Rohprodukt. Nach weiterem Einengen verblieb ein dunkelrotbraunes Öl.

Tabelle der Rohausbeuten  
an Verbindung  
vom Schmp. 145 bis 146°.

Zeit in Stdn.	Temp.	Ausbeute in %
a) 120 . . . . .	+ 18°	12,6
b) 24 . . . . .	— 15°	9,55
c) 48 . . . . .	— 15°	15,95
d) 72 . . . . .	— 15°	20,45
e) 2 $\frac{1}{2}$ . . . . .	+ 45°	0,00

Da die gebildete Verbindung halogenfrei war, wurde sie nicht weiter untersucht. Das Ergebnis dieses Versuchs und der in der nebenstehenden Tabelle vermerkten ließ die Vermutung aufkommen, daß die Reaktion nur bei tiefer

Temperatur zu befriedigenden Ausbeuten an dem gewünschten Produkt vom Schmp. 145° führt.

*Versuch 2: Kondensation bei tiefer Temperatur mit überschüssigem Dichloracetonitril.* Der Ansatz wurde dreifach unterteilt. Je 3 g 4-Nitrobenzaldehyd (0,02 Mol) wurden mit je 3,3 g Dichloracetonitril (50% Überschuß) in 50 ccm absol. Methanol gelöst und mit 0,3 g Diäthylamin versetzt. Die Lösungen wurden zwischen — 2° und + 2° 72 Stdn. stehengelassen. Anschließend wurden die Ansätze vereinigt und geringe Verunreinigungen abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde zu zirka 80 bis 90% im Vak. bei Zimmertemp. abgezogen. Der resultierende Kristallbrei wurde abgesogen. Nach mehrmaligem Waschen mit kaltem Äther wurden 8,15 g blaßgelber Kristalle vom Schmp. 139 bis 143° erhalten (46,4% Ausbeute, bezogen auf 4-Nitrobenzaldehyd). Das Produkt wurde 4mal aus Methanol umkristallisiert. Die schwach gelb gefärbten, gut ausgebildeten tafelförmigen Kristalle schmelzen bei 145 bis 146° (Zers.).

Zur Analyse wurde bei 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (293,0). Ber. N 9,56, Cl 24,20, CH<sub>3</sub>O 10,59.  
Gef. N 9,64, 9,46, Cl 24,24, CH<sub>3</sub>O 11,40.

Die Verbindung erweist sich als recht labil: nach Aufkochen in Methanol und Herstellung des Eindampfdruckstandes am Wasserbad zeigt der Schmp. von 108 bis 112° schon eine Zersetzung an. Die Verbindung ist gut löslich in Aceton, Methanol, Äthanol, löslich in Eisessig, heißem Wasser, sehr schwer löslich in Äther und fast unlöslich in kaltem Wasser. Die *Tollens*-Reaktion mit in Wasser suspendierter Verbindung zeigt kalt schon Grau-, bei gelindem Erwärmen Schwarzfärbung. Mit konz. NaOH behandelt, tritt in der Wärme Lösung, Gelb- und bald Braunfärbung unter NH<sub>3</sub>-Entwicklung ein. Wird die Verbindung mit kalter konz. HCl behandelt, geht sie in Lösung. Nach kürzester Zeit aber scheiden sich weiße Nadeln ab. Mit *Tollens*-Reagens behandelt, zeigen diese Kristalle in der Kälte schon starke Reduktionswirkung.

Mit kalter konz. NaOH behandelt, tritt unter Gelbfärbung Lösung ein. Beim Aufkochen vollzieht sich zweimaliger Farbumschlag von gelb nach braunviolett, wobei  $\text{NH}_3$  entweicht.

*Versuch 3:*  $\alpha,\alpha'$ -Dichlor- $\beta$ -(4-nitrophenyl)-hydracrylsäure (Ia). 1 g des Iminoäthers wurde in 15 ccm konz. HCl eingetragen, wobei die oben beschriebenen Lösungsvorgänge zu beobachten sind. Anschließend wird 1 Std. am Rückflußkühler erhitzt (völlige Lösung der nach anfänglicher Lösung wieder ausgefallenen Kristalle). Nach dem Erkalten der Lösung kristallisieren *weiße* Nadeln aus. Ein Großteil der HCl wurde im Vak. abgezogen, der Ansatz mit Wasser auf 50 ccm verdünnt und 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden nun 4mal mit je 5 ccm konz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten  $\text{KHCO}_3$ -Lösungen wurden mit 4 n HCl angesäuert, wobei sich nach Trübung die Säure zunächst als Öl abschied, welches beim Anreiben kristallisierte. Man nahm wiederum in reichlich Äther auf und erhielt aus den mit Natriumsulfat getrockneten Lösungen 0,95 g Säure vom Schmp. 194 bis 200° (Ausbeute fast quantitativ).

Die Säure wurde einmal aus Wasser umkristallisiert, weiterhin 5mal aus Äther-Petroläther. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform, gefolgt von nochmaliger aus Äther-Petroläther, schmilzt die Verbindung u. Zers. bei 199 bis 200°. Zur Analyse wurde bei 20° über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_5\text{NCl}_2$  (280,1). Ber. C 38,60, H 2,52. Gef. C 38,88, H 2,68.

Die in kaltem Wasser mäßig, in heißem Wasser gut lösliche Verbindung ist in organischen Solventien im allgemeinen, ausgenommen Petroläther, recht gut löslich (z. B. Äther, Alkohol, Aceton; schwerer Chloroform).

Die Mischprobe mit der nach der vorangegangenen Mitteilung<sup>1</sup> erhaltenen Säure vom Schmp. 201 bis 202° ergab keine Depression.

*Versuch 4: Methylester der Säure (Ib).* 0,56 g Säure ( $\frac{2}{100}$  Mol) wurden in 5 ccm Äther gelöst und mit 9 ccm ätherischer Diazomethanlösung 24 Stdn. reagieren gelassen. Nach Abtrennung eventueller saurer Bestandteile mit 3 ccm  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung resultierten 0,55 g vom Schmp. 116 bis 118° (97% d. Th.); nach 3maligem Umfällen aus Äther-Petroläther Schmp. 118 bis 121°. — Der Ester erwies sich nach Mischprobe (118,5 bis 120°) und Brechung der Schmelze als völlig ident<sup>4</sup> mit einem früher dargestellten Präparat<sup>1</sup>:

*Brechungsindex der Schmelze:*

Substanz	Brechungsgleichgewicht
Ester vom Vers. 4 . . . . .	1,5301 bei 118—121°
Ester nach <sup>1</sup> . . . . .	1,5301 bei 117—120°

<sup>4</sup> Wir danken Frau Prof. Dr. M. Brandstätter (Pharmakognostisches Institut der Universität Innsbruck) für diese Identitätsfeststellung.