

Zur Kenntnis cyclischer Acylale, 14. Mitt.:

Über die Einwirkung von Diazomethan auf substituierte
Benzylidenmelldrumsäuren

Von

G. Billek, O. Saiko, A. Stephen und F. Wessely*

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 9. Februar 1966)

Die Einwirkung von CH_2N_2 auf Verbindungen vom Typ **1** ergibt, wie früher mitgeteilt¹, Cyclopropanverbindungen vom Typ **2** oder Typ **3**. Erstere entstehen, wenn vor dem Ringschluß zum Cyclopropan keine Wanderung des Restes R eintritt, letztere, wenn dies der Fall ist. Wir prüften, ob bei dieser Reaktion eine „Wanderungstendenz“ des Restes R, ähnlich der bei anderen Umlagerungen festgestellten gilt. Hierbei fanden wir im allgemeinen das erwartete Ergebnis. Nur im Falle des p-Nitrophenylrestes ergab sich eine unerwartete Lösungsmittel-Abhängigkeit. In CH_3OH fanden wir erwartungsgemäß gegen 90% der Cyclopropanverbindung **2 d**, in CHCl_3 hingegen ungefähr 80% **3 d**. Dieser Befund konnte noch nicht befriedigend erklärt werden.

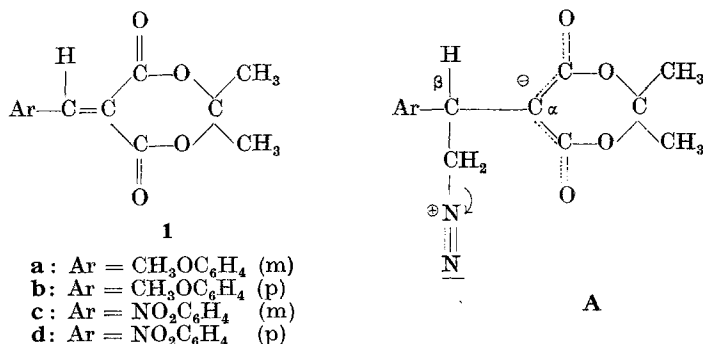
In the reaction of diazomethane with compounds of the general structure **1**¹, cyclopropanes of type **2** are formed if no migration of group R takes place. Cyclopropanes of type **3** result if group R migrates. In our study of this reaction similar migratory aptitudes of groups R as those known from other rearrangements were found. However, the p-nitrophenyl group shows an unexpected dependence on the solvent: in CH_3OH , the expected yield of about 90% of the cyclopropane **2 d** was found, but about 80% **3 d** in CHCl_3 . A satisfactory explanation of this fact can not yet be given.

* Herrn Prof. Dr. F. Patat in freundschaftlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.

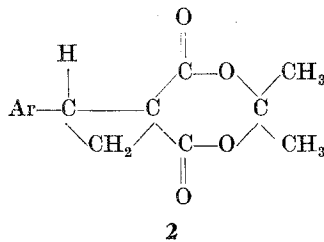
In früheren Mitteilungen^{1a-1d} über die cyclischen Acylale wurde auch über die Einwirkung von Diazomethan auf Benzylidenmeldrumsäure (**1**, Ar = C₆H₅) berichtet. Es wurde damals gefunden^{1b}, daß diese Verbindung dabei entweder unter Aufnahme eines CH₂-Restes ein Phenylcyclopropanderivat **2** oder mit 2 CH₂-Resten ein Benzylcyclopropanderivat **3** liefert. Auch in einer anderen Arbeit^{1c} wurde bei den Kondensationsprodukten der Meldrumsäure mit Zimtaldehyd, Indol- β -aldehyd und Ferrocenlaldehyd die Aufnahme von 2 CH₂-Gruppen unter Bildung eines Cyclopropanringes beobachtet. Mit aliphatischen Ketonen oder Aldehyden beobachtet man im allgemeinen nur die Aufnahme einer CH₂-Gruppe, ebenfalls unter Bildung von Cyclopropanverbindungen^{1c}.

Über den Reaktionsmechanismus herrscht noch keine Klarheit, wie schon in einer früheren Arbeit^{1c} ausgeführt wurde. Prinzipiell wird man entscheiden müssen, in welcher Weise das nach der Addition des Diazomethanmoleküls entstandene Zwitterion **A** weiterreagiert: Erfolgt der Ringschluß zum Cyclopropanderivat oder die Umlagerung durch Wanderung des an das C _{β} gebundenen Restes synchron mit der N₂-Abspaltung oder ist die Reaktion asynchron? Auf jeden Fall wird das Verhältnis der Elektronendichte C _{α} /C _{β} für das Verhältnis der Geschwindigkeiten $\frac{\text{Cyclopropanbildung}}{\text{Umlagerung}}$ maßgebend sein. Natürlich dürfen sterische Verhältnisse keine Komplikationen hervorrufen.

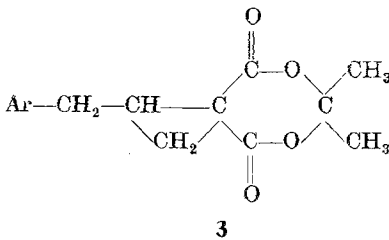
Es läßt sich nun relativ einfach durch geeignete Substituenten in dem Phenylkern der Benzylidenmeldrumsäure **1** die Elektronendichte an dem mit dem C _{β} verbundenen Phenylkern variieren. Dazu haben wir die Meldrumsäure mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden kon-



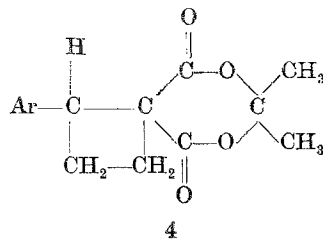
¹ a) G. Adametz, G. Billek, A. Eitel, O. E. Polansky, O. Saiko, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **94**, 334 (1963); b) G. Swoboda-Adametz, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1283 (1964); c) G. Swoboda-Adametz, A. Eitel, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1355 (1964); d) G. Billek, O. Saiko und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1376 (1964); e) P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).



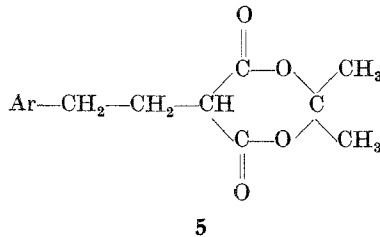
- a: Ar = CH₃OC₆H₄ (m)
 b: Ar = CH₃OC₆H₄ (p)
 c: Ar = NO₂C₆H₄ (m)
 d: Ar = NO₂C₆H₄ (p)



- a: Ar = CH₃OC₆H₄ (m)
 b: Ar = CH₃OC₆H₄ (p)
 c: Ar = NO₂C₆H₄ (m)
 d: Ar = NO₂C₆H₄ (p)

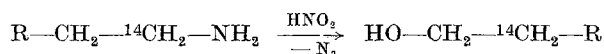


- d: Ar = NO₂C₆H₄ (p)



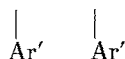
densiert und die Verbindungen **1a—d** unter verschiedenen Bedingungen (Lösungsmittel und Temperatur) der Einwirkung von in Äther gelöstem Diazomethan unterworfen. Wir erwarteten dabei auch für diese Umlagerung eine „Wanderungstendenz“ gleich der bei anderen Umlagerungstypen festgestellten, wenn auch mit gewissen Modifikationen. So findet man z. B. bei der Desaminierung von β -substituierten Äthylaminen mit HNO₂, wenn man das C-Atom, das die NH₂-Gruppe trägt, mit ¹⁴C markiert, folgende Wanderungsfähigkeit²:

² J. D. Roberts und J. A. Yancey, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5943 (1952); J. D. Roberts und C. M. Regan, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2069, (1953); J. D. Roberts und M. Halmann, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5759 (1953).



R	% Umlagerung
$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (p)	33
C_6H_5	24
$\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (p)	5
CH_3	1

In die gleiche Richtung weisende, wenn auch qualitativ sehr verschiedene Werte, werden bei der Pinakolumlagerung³ von Verbindungen des Typs $\text{Ar}-\text{COH}-\text{COH}-\text{Ar}$ erhalten.



Wanderungsfähigkeit des Restes Ar' bezogen auf eine
Wanderungsfähigkeit 1 des Restes $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

Ar'	
$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (p)	500
$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (p)	16
C_6H_5	1
ClC_6H_4 (p)	0,7

Die Ergebnisse für die p- und m-substituierten bzw. unsubstituierten Benzaldehyd-Kondensationsprodukte der Meldrumsäure sind in Tab. 1 enthalten. Über die Resultate bei o-substituierten Benzylidenmeldrumsäuren werden wir später berichten. Die Werte der Tabelle sind nicht ganz genau, weil die von uns angewandte Methode (vgl. exper. Teil) eine streng quantitative Bestimmung der Reaktionsprodukte nicht ermöglicht. Aber auch die bisherigen Werte reichen für die folgende Diskussion aus.

Die Resultate bei der m- bzw. p-Methoxybenzylidenmeldrumsäure **1a** und **1b** entsprechen qualitativ den Erwartungen. Die Methoxygruppe als Donorgruppe führt zu einer erhöhten Wanderungsgeschwindigkeit der Reste. Damit wird also die Bildung der nur um 1 CH_2 -Gruppe reicheren Reaktionsprodukte vom Typ **2** unterdrückt; man erhält die substituierten Benzylcyclopropanspirowerbindungen vom Typ **3**.

Ein Blick auf Tabelle 1 zeigt aber bei den nitrosubstituierten Benzylidenmeldrumsäuren ein unerwartetes — und von uns bisher nicht erklärbares — Ergebnis. Die p-Nitrobenzylidenmeldrumsäure **1d** ergibt

³ *W. E. Bachman* und *J. W. Ferguson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **56**, 2081 (1934); siehe auch *E. S. Gould*, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie*. Weinheim: Verlag Chemie 1962, S. 732. *P. A. S. Smith* und *J. P. Horwitz*, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3718 (1950). Vgl. jedoch auch *M. Stiles* und *R. P. Mayer*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 1497 (1959).

entgegen den Erwartungen in Chloroform sowohl bei $+10^\circ$ als auch bei -70° gegen 75% der Verbindung **3d**.

Daß es sich um ein Cyclopropanderivat und nicht um ein Cyclobutan-derivat **4d** handelt, wurde wie früher^{1d} mit an der Carbonylgruppe markiertem p-Nitrobenzaldehyd bewiesen. Die beim oxydativen Abbau von **4d** erhaltene Benzoesäure müßte an der Carboxylgruppe die gesamte Aktivität tragen. Das war nicht der Fall. Der Verbindung **3d** kommt also die angegebene Struktur zu.

Die Darstellung des 4-Nitro-benzaldehyds-(carbonyl-¹⁴C) bereitete einige Schwierigkeiten. Vom Benzonitril-(nitril-¹⁴C), das aus 4-Nitrobrombenzol mit $K^{14}CN$ dargestellt wurde, ausgehend konnte der Aldehyd durch Reduktion nach *Backeberg* und *Staskun*⁴ mit *Raney-Ni* und Natriumhypophosphit nicht erhalten werden. Das stimmt mit den Angaben der genannten Autoren über die Nichtreduzierbarkeit des 3-Nitro-benzonitrils überein. Es wurde deshalb das Nitril zur Säure verseift. Versuche, das Säurechlorid nach *Rosenmund*⁵ oder nach *Brown* und *McFarlin*⁶ zum Aldehyd zu reduzieren, schlugen fehl.

Auf Grund dieser Schwierigkeiten wurde das Säurechlorid mit $LiAlH_4$ in sehr guter Ausbeute zum 4-Nitro-benzylalkohol-(carbinol-¹⁴C) reduziert. Durch acylierende Oxydation läßt sich der 4-Nitrobenzylalkohol entsprechend den Angaben⁷ zum Aldehyd-diacetat oxydieren und anschließend zum 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C) verseifen.

Besonders auffallend ist die Tatsache, daß bei der Verbindung **1d** der Wechsel des Lösungsmittels von Chloroform zu Methanol das Ergebnis umkehrt. In Methanol findet man erwartungsgemäß entsprechend der Acceptoratur des p-Nitrophenylrestes keine Verbindung **3d**, sondern gegen 85% **2d**. In welcher Art das Lösungsmittel die Reaktion beeinflußt (Solvatationseffekte), kann gegenwärtig nicht angegeben werden.

Die Resultate mit der m-Nitrobenzylidenmeldrumsäure sind der Erwartung entsprechend ausgefallen. Sowohl bei $+10^\circ$ als auch bei -70° gibt die Verbindung **1c**, gleichgültig, ob man Methanol oder Chloroform als Reaktionsmedium benutzt, die Verbindung **2c**.

Die Ergebnisse mit **1c** sind auch noch aus einem anderen Grund wichtig. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß es auf die Ergebnisse keinen Einfluß hat, ob das Reaktionsmedium homogen oder heterogen ist. In jedem Fall wird **2c** aus **1c** erhalten.

Damit wird auch ein an sich möglicher Erklärungsversuch für das oben erwähnte unerwartete Resultat bei der Einwirkung von Diazomethan auf

⁴ O. G. *Backeberg* und B. *Staskun*, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 3061.

⁵ K. W. *Rosenmund* und F. *Zetzche*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 425 (1921).

⁶ H. C. *Brown* und R. F. *McFarlin*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 252 (1956).

⁷ Org. Synth. Coll. Vol. **2**, 441 (1943).

die p-Nitrobenzylidenmeldrumsäure in Chloroform hinfällig. In diesem Medium ist das Reaktionssystem bei + 10° homogen, in Methanol heterogen. Wenn dieser Unterschied für die Bildung der prinzipiell verschiedenen Reaktionsprodukte von **2d** und **3d** verantwortlich wäre, sollte man wohl das gleiche im Falle der m-Nitrobenzylidenmeldrumsäure **1c** erwarten.

Tabelle 1

Substituent	Stellung	Lsgm.	Temp., (° C)	Ausb. in % Reaktionsprod.		Reaktions- system*
OCH ₃	p	CH ₃ OH	+ 10	—	43 3b	ho
			— 65	—	67 3b	ho
		CHCl ₃	+ 10	—	46 3b	ho
	m	CH ₃ OH	— 65	—	59 3b	ho
			+ 10	1 2a	60 3a	ho
		CHCl ₃	+ 10	17 2a	57 3a	ho
H	m	CH ₃ OH	— 65	3 2a	42 3a	ho
			+ 10	3 2a	50 3a	ho
		CHCl ₃	+ 10	8 2	33 3	ho
	p	CH ₃ OH	— 65	33 2	22 3	ho
			+ 10	3 2	44 3	ho
		CHCl ₃	+ 10	5 2	68 3	ho
NO ₂	p	CH ₃ OH	+ 10	81 2d	—	he
			— 65	87,5 2d	—	he
		CHCl ₃	+ 10	3,5 2d	72 3d	ho
	m	CH ₃ OH	— 65	20 2d	78 3d	he
			+ 10	67,5 2c	—	ho
		CHCl ₃	+ 10	62 2c	—	he
			— 65	60 2c	—	ho
			+ 10	58 2c	—	he

* ho bzw. he bedeutet, ob die Reaktion (aus Gründen der Löslichkeit) in einem homogenen oder heterogenen System ausgeführt werden mußte.

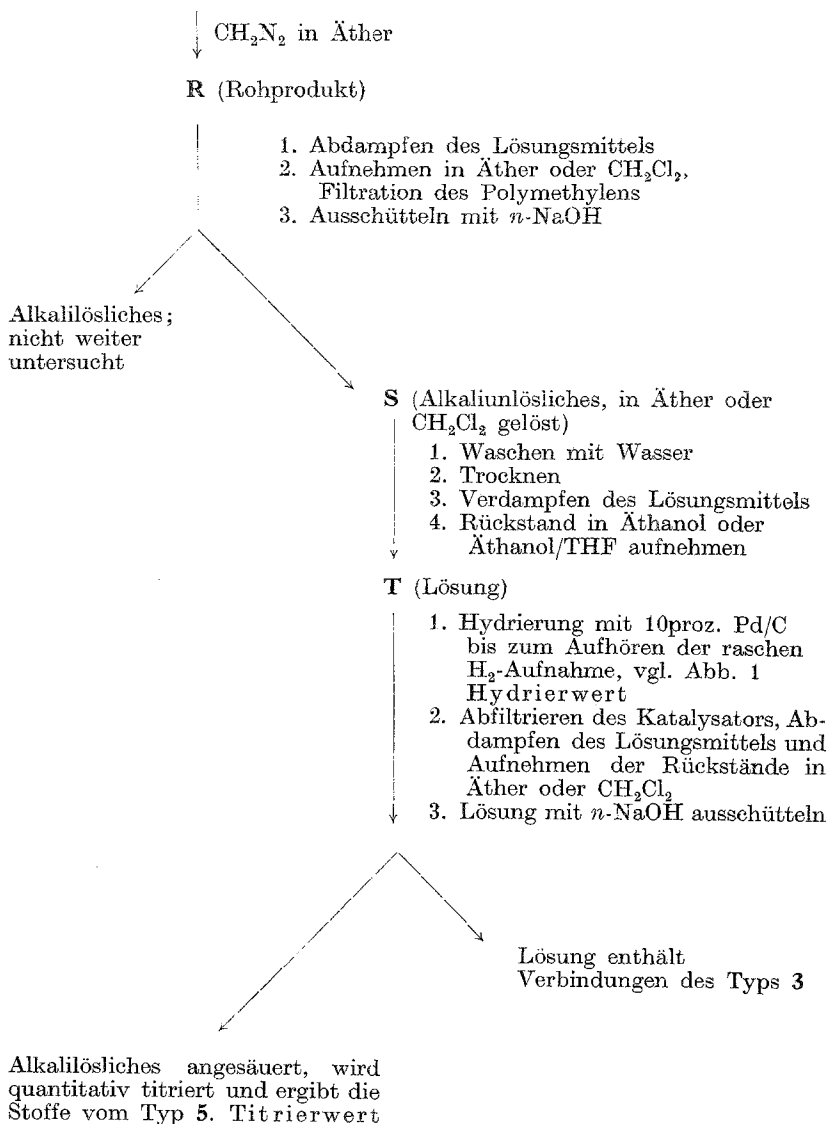
Experimenteller Teil

Allgemeines

Das untenstehende Schema beschreibt die von uns im allgemeinen eingehaltene Arbeitstechnik bei der Bestimmung der Reaktionsprodukte aus **1**, **1a** und **1b**. Die quantitative Bestimmung der erhaltenen Cyclopropanverbindungen beruht auf folgendem: es wurde schon früher von uns^{1c} festgestellt, daß Cyclopropanverbindungen vom Typ **2** mit 10proz. Palladiumkohle rasch hydrogenolytisch zu Verbindungen vom Typ **5** gespalten werden, während Cyclopropanverbindungen vom Typ **3** wesentlich langsamer der Hydrogenolyse unterliegen.

Bei der Bestimmung der Reaktionsprodukte aus **1c** und **1d** mußte wegen der Nitrogruppe anders verfahren werden: die nach dem allgemeinen Aufarbeitungsschema erhaltene methanol. Lösung **T** wird mit Essigsäure ver-

Substit. Benzylidenmeldrumsäure **1a** und **1b** in CH_3OH oder CHCl_3



setzt und am Rückflußkühler gekocht, bis kein **2c** oder **2d**, die beide bei dieser Behandlung eine Spaltung des Cyclopropanringes erleiden, im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist. Die aus **2c** und **2d** gebildeten Stoffe sind alkalilöslich. Es wird daher der Rückstand der Methanol—Eisessiglösung in CH_2Cl_2 gelöst und mit Alkali ausgeschüttelt. In der Lösung bleibt **3c** bzw. **3d** zurück, die dann gefg. nach Abdampfen des Lösungsmittels umkristallisiert werden.

Spezielles

Darstellung der substituierten Benzylidenacylale

Bis auf die Verbindung **1a** waren alle anderen bereits früher^{1e} beschrieben. **1a** wurde ganz analog wie die anderen Verbindungen dargestellt. Ausb. 73%. Der Schmp. von **1a** lag bei 91—93°.

$C_{14}H_{14}O_5$. Ber. C 64,11, H 5,38. Gef. C 64,03, H 5,41.

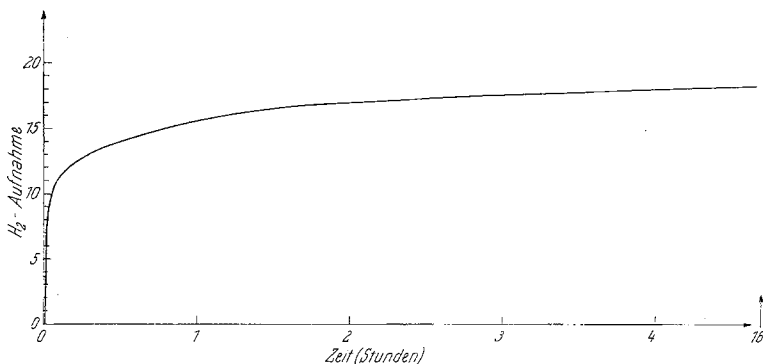


Abb. 1. Eingesetzt je 100 mg **2** und **3**, Lösungsmittel Äthanol—THF 1:1; Katalysator Pd—C (10proz.); H₂-Verbrauch (0°, 760 mm) für **2** 9 ml, für **3** 8,7 ml.

Einwirkung von Diazomethan

1. Auf die Acylale **1a** und **1b**

a) Bei 5—10° in CH₃OH bzw. CHCl₃.

2,0 g Acylal werden in 200 ml CH₃OH oder CHCl₃ gelöst, bzw. suspendiert (vgl. Tab. 1), auf 5°C in Eis-Wasser abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit äther. CH₂N₂-Lösung versetzt, wobei eine exotherme Reaktion unter N₂-Entwicklung und Entfärbung der Lösung eintritt. Die CH₂N₂-Zugabe wird so eingestellt, daß die Reaktionstemp. im Bereich von 5—10°C bleibt. Am Ende der Reaktion bewirkt eine weitere CH₂N₂-Zugabe keinen Temperaturanstieg oder N₂-Entwicklung mehr und die Lösung färbt sich wieder gelb. Weiterhin wurde, wie oben unter „Allgemeines“ beschrieben, aufgearbeitet. Aus dem gut übereinstimmenden Titrier- und Hydrier-Wert ergibt sich die Ausbeute an **3a** bzw. **3b**.

$C_{16}H_{18}O_5$ (**3a**). Ber. C 66,19, H 6,25. Gef. C 66,50, H 6,36.

$C_{16}H_{18}O_5$ (**3b**). Ber. C 66,19, H 6,25. Gef. C 66,01, H 6,15.

b) Bei —70 bis —65° in CH₃OH bzw. CHCl₃.

In einem 500 ml-Dreihalskolben, der mit Trockenrohr, Thermometer und Einleitungsrohr versehen ist, werden 2 g Acylal mit 200 ml CH₃OH bzw. CHCl₃ gelöst. Beim Abkühlen auf —70° scheidet sich zuweilen das gelöste Acylal teilweise aus. Durch das Einleitungsrohr wird dann eine ebenfalls auf —70° vorgekühlte äther. CH₂N₂-Lösung zu der Acylallösung unter ständigem Schütteln gepreßt. Ein Temperaturanstieg der exothermen unter Stickstoffentwicklung eintretenden Reaktion wird durch entsprechende Kühlung hintangehalten. Nach Beendigung der Reaktion läßt man die Lösung sich erwärmen; das Lösungsmittel wird verdampft, dann wird wie beschrieben

aufgearbeitet. Wie in der Tab. angegeben, erhält man bei dem in der *m*-Stellung durch die Methoxygruppe substituierten Acylal etwas von der Verbindung **2a**.

$C_{15}H_{16}O_5$ (**2a**). Ber. C 65,21, H 5,84. Gef. C 65,49, H 5,97.

2. Auf die Acylale **1c** und **1d**

a) Bei 5—10° in CH_3OH bzw. $CHCl_3$. 2 g der Acylale werden in 200 ml CH_3OH bzw. $CHCl_3$ suspendiert und mit äther. CH_2N_2 -Lösung wie unter 1. a) versetzt. Dann wird so aufgearbeitet, wie im allgemeinen Teil für die nitro-substituierten Verbindungen beschrieben wurde. Wie aus der Tab. hervorgeht, findet man bei manchen Versuchen nur ein Cyclopropanderivat einheitlicher Konstitution. Bei diesen ist selbstverständlich die Behandlung mit CH_3OH -Essigsäure hinfällig.

2c schmilzt bei 220—235° (Zers.).

$C_{14}H_{13}NO_6$. Ber. C 57,73, H 4,47, N 4,81.
Gef. C 57,64, H 4,50, N 4,89.

2d schmilzt bei 183—185°.

$C_{14}H_{13}NO_6$. Ber. C 57,73, H 4,47, N 4,81.
Gef. C 57,97, H 4,54, N 4,95.

b) Bei — 70 bis — 65° in CH_3OH bzw. $CHCl_3$. Die beiden Acylale werden wie unter 1. b) beschrieben, in $CHCl_3$ mit äther. CH_2N_2 -Lösung versetzt und wie unter 2. a) aufgearbeitet. Nur im Falle der Reaktion von **1d** mit CH_2N_2 in CH_3OH bei — 70° wird die Umsetzung etwas anders ausgeführt. Wegen der sehr schlechten Löslichkeit von **1d** in CH_3OH bei — 70° wird ein Überschuß der CH_2N_2 -Lösung auf einmal zugefügt und das Gemisch ca. 9 Stdn. unter ständigem Rühren bei — 70° gehalten. Aufarbeitung erfolgt wie oben.

3d schmilzt bei 171—173°.

$C_{15}H_{15}NO_6$. Ber. C 59,02, H 4,92, N 4,59.
Gef. C 59,23, H 4,73, N 4,76.

3. Auf das Acylal **1**

Diese Versuche sind schon früher^{1a} beschrieben worden. Wir haben sie nur mit den von uns jetzt verwendeten Lösungsmitteln CH_3OH bzw. $CHCl_3$ bei + 5 bis + 10 bzw. — 65° wiederholt. Die Aufarbeitung entspricht der der Acylale, die keine Nitrogruppe enthalten.

Konstitutionsbeweis von **3d**. Bearbeitet von G. B. und O. S.

Darstellung des 4-Nitrobenzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C)

a) Kupfer (I)-cyanid-¹⁴C

520 mg $K^{14}CN$ (10 $\mu C/mM$) werden einer Lösung von 1,0 g Cu_2Cl_2 und 4,0 g $NaCl$ in 120 ml Wasser zugegeben. Das ausgefallene $Cu_2(^{14}CN)_2$ wird filtriert, mit Wasser gewaschen, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 680 mg (= 95%).

b) 4-Nitro-benzonitril-(nitril-¹⁴C)

680 mg $Cu_2(^{14}CN)_2$ werden mit 1,55 g 4-Bromnitrobenzol in 40 ml *DMF* 5 Stdn. in einem Ölbad von 170° zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird

filtriert und mit einem Gemisch aus 20 ml konz. HCl und 100 ml Wasser versetzt. Nach guter Kühlung wird abgesaugt, wobei 990 mg eines weißen, kristallinen Niederschlages erhalten werden, der noch eine geringe Menge nicht umgesetzten 4-Bromnitrobenzols enthält, welches bei der nächsten Stufe leichter abgetrennt werden kann als hier durch eine fraktionierte Kristallisation.

c) 4-Nitro-benzoesäure-(carboxyl-¹⁴C)

990 mg Rohprodukt der Stufe b) werden mit 15 ml 2*n*-NaOH 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Danach wird von dem noch vorhandenen 4-Nitrobrombenzol filtriert, das Filtrat angesäuert, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 835 mg [= 66%, bez. auf Kupfer(I)-cyanid] 4-Nitro-benzoesäure-(carboxyl-¹⁴C) vom Schmp. 230—235°. Dieses Produkt ist genügend rein für die Weiterverarbeitung.

d) 4-Nitro-benzoylchlorid-(¹⁴C)

835 mg 4-Nitrobenzoesäure-(carboxyl-¹⁴C) werden mit 5 ml SOCl₂ langsam auf 100° gebracht und 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen SOCl₂ und Trocknen des Kolbens im Exsikkator über NaOH hinterbleibt das Säurechlorid in praktisch quantitativer Ausbeute.

e) 4-Nitro-benzyl-alkohol-(carbinol-¹⁴C)

In eine auf — 70° gekühlte und stark gerührte Lösung von 920 mg des vorstehend beschriebenen Säurechlorids in 10 ml absol. THF wird innerhalb einer Stde. 190 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF zugetropft. Danach rührt man weitere 20 Min. und läßt auf — 10° erwärmen. Die Lösung wird in 30 ml Wasser gegossen, mit konz. HCl bis zur stark sauren Reaktion versetzt und 4mal mit insgesamt 80 ml Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird zur Entfernung von Spuren der freien Säure 4mal mit insgesamt 5 ml 2*n*-NaOH extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und abgedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus 10 ml Wasser erhält man 620 mg (= 83%) vom Schmp. 96°.

f) 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C)-diacetat

620 mg 4-Nitrobenzylalkohol-(carbinol-¹⁴C) werden in 6 ml Essigsäure und 6 ml Ac₂O gelöst und unter Eiskühlung mit 0,9 ml konz. H₂SO₄ versetzt. In die gekühlte und stark gerührte Lösung werden innerhalb von 15 Min. 550 mg CrO₃ eingetragen, wobei die Temp. nicht über + 10° steigen darf. Nach weiteren 10 Min. wird auf 50 g Eis gegossen und der kristalline Niederschlag unmittelbar nach dem Schmelzen des Eises abgesaugt. Ausb. 490 mg (= 55%) vom Schmp. 95—110°.

g) 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C)

490 mg Diacetat werden in 1,2 ml Äthanol, 1,2 ml Wasser und 0,1 ml konz. H₂SO₄ 30 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung mit 20 ml Äthanol verdünnt, mit 6,00 g inaktivem 4-Nitro-benzaldehyd als Träger versetzt, zum Sieden erhitzt und in 80 ml Wasser gegossen. Rohausb. 5,96 g; aus 600 ml Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 4,820 g 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C). Schmp. 106°. Die spezifische Aktivität des Endproduktes betrug 6420 dpm/mg (970 000 dpm/mM).

*h) Kondensation des 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C) mit Meldrumsäure.
Reaktion des Acylals mit CH₂N₂ in CHCl₃; Abbau zur Benzoesäure*

Die über P₂O₅ im Vak. getrockneten Ausgangsprodukte wurden wie früher^{1d} kondensiert. Ausgehend von 2 g 4-Nitro-benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C) (Schmp. 106°, spez. Aktivität 6420 dpm/mg [Liquid-Scintillation]) und 1,7 g Meldrumsäure vom Schmp. 95—97° erhielt man die 4-Nitrobenzylidenmeldrumsäure; Schmp. 215—217°, Ausb. durchschnittlich 97% d. Th. Bestimmung der Aktivität war hier nicht mehr notwendig.

Die 4-Nitrobenzylidenmeldrumsäure wurde, wie bei den inaktiven Präparaten beschrieben, mit CH₂N₂ umgesetzt; auch die Aufarbeitung erfolgte völlig analog.

Beim oxydativen Abbau mit einem KMnO₄-Überschuß in alkalischer Lösung wird die p-Nitrobenzoesäure zerstört. Deshalb wurde der Abbau wie folgt ausgeführt: zur siedenden alkal. Lösung des markierten **3d** ließ man aus einer Bürette *n*-KMnO₄ solange zufließen, bis seine Farbe mehrere Min. bestehen blieb. Nach dem Erkalten wurde MnO₂ mit SO₂ gelöst, mit HCl angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Ausb. an p-Nitrobenzoesäure betrug nach diesem Verfahren 30—80% d. Th. Der Rückstand des Ätherextrakts wurde bei 5 × 10⁻³ Torr und 170° sublimiert. Die so erhaltene Substanz bestand nach Schmp. und Mischschmp. aus p-Nitrobenzoesäure.

Zur *Aktivitätsmessung* wurde die 4-Nitrobenzoesäure bei Normaldruck und 200° auf Aluminiumplättchen sublimiert und in endlich dünner Schicht unter dem *Geiger—Müller*-Zählrohr gemessen (1. Messung). Die restliche p-Nitrobenzoesäure wurde in Lauge gelöst und mit Tierkohle behandelt, filtriert und durch Ansäuern gefällt. Nach Sublimation im Hochvak. wurde zur Messung Nr. 2 das Sublimat wie oben auf Aluminiumplättchen sublimiert. Vor der dritten Messung wurde neuerlich gelöst, gefällt, im Hochvak. sublimiert und sowohl auf Aluminiumplättchen, wie auch mit dem Liquidscintillation-Zähler die Aktivität gemessen:

4-Nitro-benzoesäure:	dpm/mg	dpm/mM	%
1. Messung	112	18 700	1,93
2. Messung	102	17 050	1,75
3. Messung	98	16 400	1,69
3. Messung mit Liquid-Scintillat.	101	16 900	1,74

Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die als 100% angesetzte Aktivität des eingesetzten 4-Nitrobenzaldehyds.