

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II^{*)}

Über Synthesen mit Acetessigaldehyd

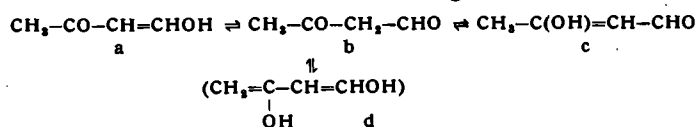
Von Dr. WALTER FRANKE und Dr. RICHARD KRAFT

Chemische Werke Hüls A.G., Wissenschaftl. Laboratorium

Verschiedene Derivate des Acetessigaldehyds sind heute technisch leicht zugänglich und bieten die Möglichkeit, Aromaten, Pyridin-Derivate, Pyrimidin-Derivate, Pyrazole und Isoxazole zu synthetisieren. Es wird daher eine zusammenfassende Übersicht über die wesentlichsten Reaktionsmöglichkeiten gegeben.

Einleitung

Wesentlich unbeständiger als die freie Acetessigsäure ist der freie Acetessigaldehyd. Setzt man ihn aus einem seiner Derivate in Freiheit, so geht er durch Trimerisierung in Triacetylbenzol über. Seine Derivate leiten sich von den tautomeren Formen a bis c ab¹⁾, während von der Form d bisher mit Sicherheit kein Derivat gefaßt wurde:



Die Derivate sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt:

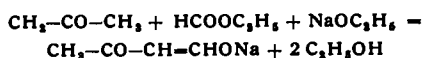
I Acetyl-acetaldehyd-1,3-bisacetal	$\text{CH}_3\text{-C(OCH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3)_2$ Kp: 83–85 °C/20 Torr; n_D^{20} : 1,4165
II Acetyl-acetaldehyd-1-acetal	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH(OCH}_3)_2$ Kp: 70–73 °C/20 Torr; n_D^{20} : 1,4139
III 1-Methoxybuten-1-on-3	$\text{CH}_3\text{-CO-CH=CH-OCH}_3$ Kp: 172 °C; n_D^{20} : 1,4699
IV β -Methoxy-crotonaldehyd-acetal	$\text{CH}_3\text{-C(OCH}_3)=\text{CH-CH(OCH}_3)_2$ Kp: 65 °C/19 Torr; n_D^{20} : 1,4295
Wichtige Vorprodukte der genannten Acetale sind:	
V 1-Methoxybuten-1-in-3	$\text{HC}\equiv\text{C-CH=CH-OCH}_3$ Kp: 122 °C/760; n_D^{20} : 1,475
VI Butin-2-al-1-acetal	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH(OCH}_3)_2$ Kp: 53 °C/15 Torr; n_D^{20} : 1,4278
VII Acetessigaldehyd-Enol-Natrium „Formylaceton-Na, Oxymethylenaceton-Na“	$\text{CH}_2\text{-CO-CH=CHONa}$
VIII β -Chlorvinylmethylketon	$\text{CH}_2\text{-CO-CH=CHCl}$

Tabelle 1
Derivate des Acetessigaldehyds

A. Synthesen der Derivate

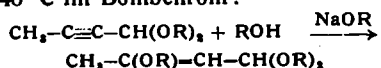
Enolnatriumsalz (Formylacetonnatrium) VII

Claisen²⁾ hat als erster das Natriumsalz des Acetessigaldehyds durch Esterkondensation aus Aceton und Ameisensäureester in Gegenwart von Natriumalkoholat oder Natrium in absolutem Äther gewonnen:



β -Äthoxy-crotonaldehydacetal analog IV

P. L. Viguer³⁾ beschrieb die Synthese des β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetals durch Anlagerung von Äthanol an Butinal-diäthylacetal in Gegenwart von Natriumalkoholat bei 140 °C im Bombenrohr:



^{*)} Nach einer kriegsbedingten Unterbrechung wird die Serie „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“ hier erneut aufgenommen und mit einem ersten Aufsatz fortgeführt.

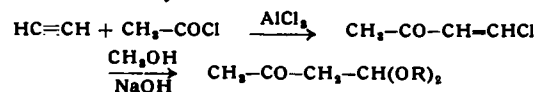
¹⁾ Vgl. W. Franke, R. Kraft, D. Tietjen u. H. Weber, Chem. Ber. 86, 793 [1953].

²⁾ L. Claisen u. N. Stylos, Ber. dtsch. Chem. Ges. 21, 1144 [1888].

³⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 153, 1232 [1911]; Ann. Chimie 8, 28, 503 [1913]. Vgl. auch DBP. 871 006 [1942] (Chem. Werke Hüls A.G., W. Franke u. K. H. Seemann).

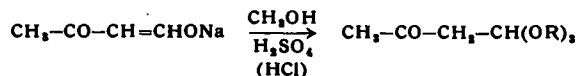
Dimethylacetal des Acetessigaldehyds II

1937 gelang es J. Nelles⁴⁾, das Dimethylacetal darzustellen. J. Nelles und O. Bayer⁵⁾ hatten aus Acetylen und Acetylchlorid das β -Chlor-vinylmethylketon gewonnen, aus dem Nelles durch Einwirkung von Ätznatron in Methanol das Dimethylacetal erhielt:

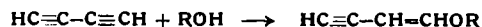


Die unangenehmen Eigenschaften des β -Chlor-vinylmethylketons haben wohl die technische Verwertung dieser Synthese verhindert⁶⁾.

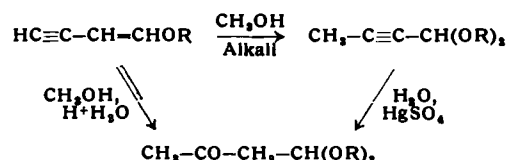
Japanische und amerikanische Autoren beschrieben die Darstellung des Dimethylacetals⁷⁾ durch Behandlung des Natriumsalzes VII mit Methanol und wasserfreien Säuren:



Der neueste technisch gangbare Weg¹⁾ zum Dimethylacetal II geht von Methoxy-butenin V aus, das nach A. Auerhahn und R. Stadler⁸⁾ vom Diacetylen her leicht zugänglich ist; es ist eine in der Kälte lagerbeständige Substanz:



Zunächst wurde daraus nach W. Franke und K. H. Seemann⁹⁾ durch Anlagerung eines weiteren Mols Methanol in Gegenwart von Alkali das Butinal-acetal gewonnen. In Gegenwart eines sauren Katalysators (Quecksilbersulfat) läßt sich dessen Dreifachbindung in siedendem wäßrigen Methanol mit einer Ausbeute von 80% zum Dimethylacetal II hydratisieren. Weitere Versuche zeigten, daß die Stufe des Butinalacetals umgangen werden kann. Es gelang, in Gegenwart saurer Katalysatoren (Schwefelsäure, Quecksilbersulfat usw.) in einem Reaktionsgang Methanol und Wasser an Methoxybutenin V anzulagern, wobei die Ausbeuten an II bis zu 85% betragen:



1,3-bis-Dimethylacetal I

Außer dem Dimethylacetal haben wir auch das 1,3-bis-Dimethylacetal (1,1,3,3-Tetramethoxy-butan) aus Methoxy-butenin bzw. Butinalacetal unter den angegebenen

⁴⁾ DRP. 650359 [1935] (Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 24, 72); Chem. Zbl. 1937, II, 3381.

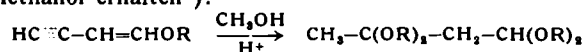
⁵⁾ DRP. 642147 [1935] (Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 23, 87); Chem. Zbl. 1937, II, 2597.

⁶⁾ Vgl. C. C. Price u. I. A. Pappalardo, J. Amer. chem. Soc. 72, 2613 [1950].

⁷⁾ Chem. Abstr. 1950, 3455e, g; Amer. P. 2570713 [1951], U.S. Rubber Comp. (Chem. Zbl. 1953, I, 769).

⁸⁾ I. G.-Farbenindustrie, DRP. 601822. v. 23. 12. 1932.

Arbeitsbedingungen, aber Verwendung von wasserfreiem Methanol erhalten¹⁾:



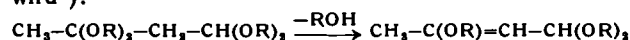
Von J. W. Copenhaver⁹⁾ ist das Bisacetal I durch Umsetzung von Orthoessigester mit Methyl-vinyläther in Gegenwart saurer Katalysatoren dargestellt worden:



Das Bisacetal wird durch die äquimolare Menge Wasser an der Ketal-Gruppe außerordentlich leicht verseift und geht dabei in II über. Auf diese Weise hat W. Lautenschlager das durch Anlagerung von Methanol an Methoxybutenin entstehende Gemisch aus Methoxy-crotonaldehyd-acetal IV und Bisacetal I durch vorsichtige Verseifung mit Wasser oder verdünnter Säure bei Raumtemperatur in das Dimethylacetal übergeführt¹⁰⁾.

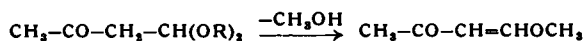
Das Bisacetal I kann aus Dimethylacetal auch gewonnen werden, wenn man auf II Orthoameisensäureester einwirken läßt¹¹⁾.

Thermisch kann aus I 1 Mol Methanol abgespalten werden, wobei das Methoxy-crotonaldehyd-acetal IV gebildet wird¹⁾:

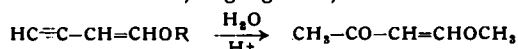


Methoxybutenon III

Wird das Dimethylacetal II einer entsprechenden thermischen Behandlung unterworfen, so verliert es ebenfalls 1 Mol Methanol unter Bildung von Methoxybutenon III¹²⁾:



Die Verbindung ist auch aus Methoxybutenin durch vorsichtige Hydratisierung der Dreifachbindung (bei Temperaturen unterhalb 50 °C) zugänglich¹³⁾:



S. Yamada hat Methoxybutenon III aus dem Natriumsalz VII und Dimethylsulfat erhalten¹⁴⁾.

Die von Methoxybutenin bzw. Diacetylen ausgehenden Reaktionen sind im folgenden Übersichtsschema zusammengefaßt.

⁹⁾ Amer. P. 2527533 [1950] (Chem. Abstr. 1951, 16221) u. DBP. 821 201 v. 1. 1. 1949.

¹⁰⁾ Farbenfabriken Bayer, DBP. 870 840 v. 25. 3. 1951.

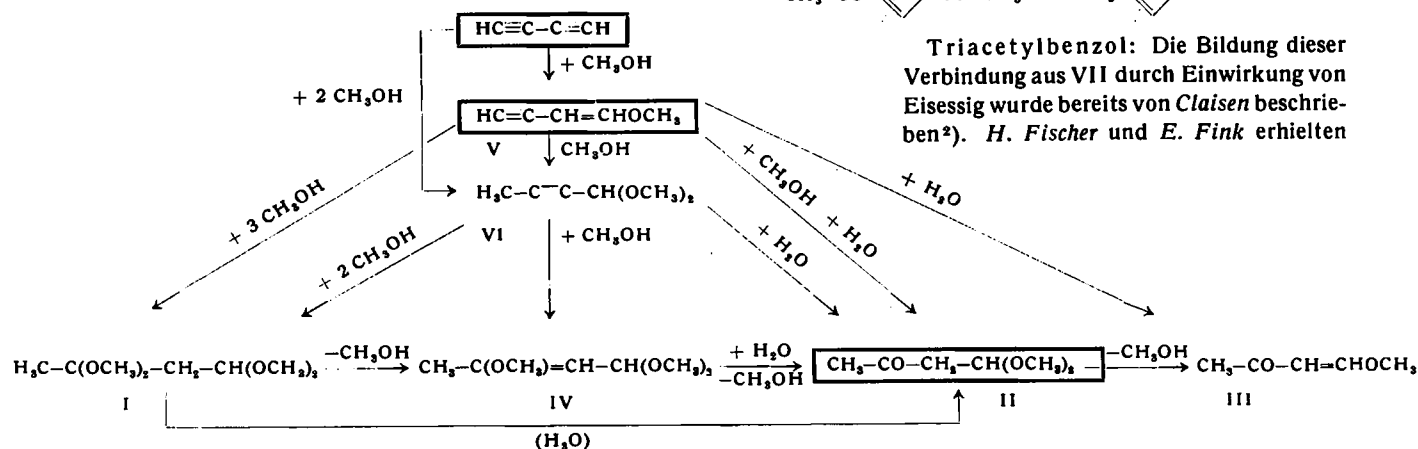
¹¹⁾ Jap. Pat. 1526 (50) (Chem. Abstr. 1953, 1730c).

¹²⁾ Chemische Werke Hüls (H. Weber u. D. Tietjen), DBP.-Anm. C. 5402 v. 13. 2. 1952.

¹³⁾ Chemische Werke Hüls (R. Kraft), DBP.-Anm. C 5598 v. 27. 3. 1952.

¹⁴⁾ J. Pharm. Soc. Japan 71, 1349 [1951]; Chem. Abstr. 1952, 8033g.

Übersichtsschema Acetale des Acetessigaldehyds aus Diacetylen



Es geht daraus hervor, daß auf diesen Wegen mit Ausnahme des 1,3-Dimethoxy-butadiens alle zu erwartenden Acetale des Acetessigaldehyds darstellbar sind.

Auf Grund der experimentellen Ergebnisse bei ihren Umsetzungen ist es möglich, die Reaktionsfähigkeit der Acetale des Acetessigaldehyds zu vergleichen. Das Bisacetal I und das Methoxy-crotonaldehyd-acetal IV, bei denen die Keto-Gruppe nicht frei vorliegt, sind weniger reaktionsfreudig als das Dimethylacetal II und das Methoxybutenon III. Besonders im alkalischen Medium oder bei der Umsetzung mit alkalisch reagierenden Partnern sind I und IV reaktionsträge, während II und III glatt reagieren.

In saurem Reaktionsmedium reagieren I und IV wegen der rasch verlaufenden Verseifung des Ketals bzw. Enol-äthers wie II und III.

II und III unterscheiden sich in ihrer Reaktionsfähigkeit nur unwesentlich, lediglich die Bildung *Schiffscher* Basen verläuft bei Verwendung von III rascher als bei II.

An Hand des Schemas ist auch leicht ersichtlich, daß die von uns verwendeten Ausgangsprodukte zur Darstellung der Acetale des Acetessigaldehyds, das Methoxybutenin V und das Butinalacetal VI, in saurem Medium intermediär in den Acetessigaldehyd übergehen können. Bei Abwesenheit geeigneter Reaktionspartner entsteht Triacetylbenzol. Sind im Reaktionsgemisch reaktionsfähige Substanzen vorhanden, dann kann es zur Bildung heterocyclischer Verbindungen kommen.

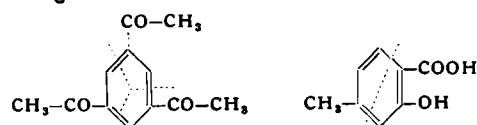
B. Umsetzungen der Derivate des Acetessigaldehyds

Die wichtigsten Umsetzungen, die heute praktisch von den technisch leicht zugänglichen Stoffen II und V ausgehen, sind Ringschlußreaktionen. Wegen seiner Reaktionsfähigkeit und seiner leichten Zugänglichkeit werden in dieser Arbeit die Umsetzungen des Dimethylacetals II besonders herausgestellt. Die analogen Umsetzungen der anderen Derivate werden an entsprechender Stelle erwähnt.

Die Tabelle 2 zeigt die Ausbeuten bei der Umsetzung der Stoffe I–VII (+ bedeutet, daß die Reaktion präparativ ausgeführt wurde ohne Angabe der Ausbeute).

Die Ausführung der einzelnen Umsetzungen wird im folgenden erläutert; über den Verlauf verweisen wir auf das Buch: „Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen“, von H. Henecka (Springer-Verlag 1950).

1. Bildung von Aromaten



Triacetylbenzol: Die Bildung dieser Verbindung aus VII durch Einwirkung von Eisessig wurde bereits von Claisen beschrieben²⁾. H. Fischer und E. Fink erhielten

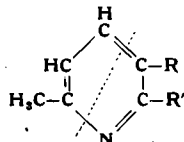
Reaktionsteilnehmer	Reaktionsprodukt	I	II	III	IV	V	VI	VII
A) Aromaten:								
1.) Acetessigaldehyd	1,3,5-Triacetylbenzol	+	90 %	85 %	+	50 %	50 %	46 %
2.) Acetessigester	m-Kresotinsäure		15 %					65 %
B) Pyridin-Ringschlüsse:								
1.) Cyanacetamid	6-Methyl-3-cyanpyridon-(2)	79 %	95 %	80 %	35 %			68 %
2.) Aminocrotonsäureester .	Lutidincarbonsäureester	35 %	50 %		40 %			25 %
3.) Acetylacetonimin	2,6-Dimethyl-3-acetylpyridin		47 %		40 %			
4.) Diacetonitril	2,6-Dimethyl-3-cyanpyridin		41 %		25 %			
5.) Aminobutenon	2-Methyl-5-acetylpyridin		42 %					40 %
6.) Malonesteriminoäther ..	2-Amino-6-methylnicotinsäureester		25 %		20 %			
C) Ringschlüsse zu subst. 4-Methylpyrimidin (= Z):								
1.) Harnstoff	2-Oxy-Z	86 %	85 %			50 %		
2.) Thioharnstoff	2-Mercapto-Z	95 %	95 %					
3.) Benzamidin	2-Phenyl-Z		53 %					
4.) Guanidin	2-Amino-Z		85 %	80 %		50 %		51 %
5.) Dicyandiamid	2-Cyanamino-Z		75 %					
6.) Sulfaguanidin	Sulfamerazin		82 %	82 %				
	Methyldebenal							
D) Fünfring-Synthesen:								
1.) Hydrazin	3-(5-)Methylpyrazol	68 %	92 %		+	66 %		+
2.) Phenylhydrazin	1-Phenyl-3-(5-)methylpyrazol		85 %		+			35 %
3.) Semicarbazid	5-Methyl-1-pyrazolcarbonamid	80 %	95 %		30 %			1-
4.) Hydroxylamin	3- u. 5-Methylisoxazol	64 %	68 %					+

sie beim Behandeln des Diäthylacetals mit Eisessig¹⁵⁾. Ausbeuten von 75–90% erhält man aus II oder III beim Erwärmen mit Wasser, wie es im DBP. 912209¹⁶⁾ und von *E. E. Royals* und *H. C. Brannock*¹⁷⁾ beschrieben ist. Die Herstellung seiner drei Semicarbazone ist im DBP. 922102 (Farbenfabriken Bayer) von *F. Mietzsch* und *H. Schmidt* beschrieben worden.

Aus Triäcetylbenzol erhält man durch Hydrierung Triäthylol-benzol und durch nachfolgende Wasserabspaltung 1,3,5-Trivinyl-benzol, das bei der Polymerisation von Styrol zugesetzt unlösliche und wenig quellbare Harze gibt¹⁸⁾.

m-Kresotinsäure: V. Prelog, O. Metzler und O. Jeger¹⁰⁾ erhielten die Substanz aus dem Natriumsalz VII und Acetessigester mit 55–65% Ausbeute. Aus II und Acetessigester in Gegenwart von Natriumalkoholat haben wir die Säure nur mit 15% Ausbeute erhalten.

2. Bildung von Pyridin-Derivaten



6-Methyl-3-cyan-2-oxypyridin ($R=CN$, $R'=OH$):
Aus Cyan-acetamid und Äthoxy-crotonaldehyd-acetal ist diese Verbindung von A. Dornow²⁰⁾ erstmalig erhalten worden, Ausbeute 35%.

¹⁵⁾ Hoppe-Seyler's J. physiol. Chem. 280, 123 [1944].

¹⁶⁾ Chemische Werke Hüls (W. Franke, R. Kraft u. R. Ströbele) v. 17. 11. 1951.

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2052 [1953].

18) D. T. Mowry u. E. L. Ringwald, J. Amer. chem. Soc. 73, 2037 [1950]. Vgl. auch DBP.-Anm. F 10118, Farbenfabriken Bayer (W. Bunge u. O. Bayer) v. 11. 10. 1952.

¹⁹⁾ Helv. chim. Acta 30, 675 [1947].

³⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 153 [1940].

*L. A. Perez-Medina, R. P. Mariella und S. M. McElvain*²¹⁾ haben aus VII und Cyanacetamid unter Verwendung katalytischer Mengen Piperidinacetat 68% Ausbeute erreicht. Aus den Acetalen I²²⁾, II und III und Cyanacetamid erreichten wir in Gegenwart von Piperidinacetat Ausbeuten von 79–95%.

2,6-Dimethylpyridin-3-carbonsäure-äthylester ($R=COOR$, $R'=CH_3$): *P. Rabe*²³) gewann die Verbindung aus VII, Acetessigester und Ammoniak beim Erhitzen in Alkohol mit 25 % Ausbeute. *A. Dornow*²⁴) erhielt den Ester aus Äthoxy-crotonaldehyd-acetal (analog IV) und Amino-crotonsäureester mit 40 % Ausbeute. Auch aus dem Bisacetal I und Amino-crotonsäureester entsteht Lutidin-carbonsäureester. Die Darstellung aus II und Amino-crotonsäureester geschieht auf folgende Weise:

132 g II werden mit 130 g Amino-crotonsäureester und 15 g Ammonacetat im Wasserbad auf 40–50 °C erwärmt und unter Rühren mit 30 g Eisessig versetzt. Es wird 24 h unter Rückflußkühlung erhitzt, danach wird Wasser zugefügt und der Alkohol mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wird mit verd. Schwefelsäure versetzt, 20 min auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten ausgeäthert. Die saure Lösung wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und danach mehrmals ausgeäthert. Der Äther wird getrocknet und abgedampft; der hinterbleibende Lutidincarbonensäure-äthylester geht bei K_{p15} 123–125 °C über. Ausbeute 50 % d.Th. Pikrat Fp 138 °C.

2,6-Dimethyl-3-acetylpyridin ($R=CO-CH_3$, $R'=CH_3$): Aus Acetylacetonimin und Äthoxy-crotonaldehyd-acetal stellte Dornow²⁴) mit 30–40% Ausbeute diese Verbindung dar. Mit II reagiert Acetylacetonimin analog:

Ein Gemisch aus 9,9 g Acetylacetonimin, 13,2 g II, 1,5 g Ammonacetat und 1 g Eisessig wird 12 h im Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit verd. Mineralsäure angesäuert und zur Entfernung von Verunreinigungen ausgeäthert; anschließend wird alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Extrakt wird getrocknet und hinterläßt beim Verdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das bei 110–112 °C/13 mm übergeht und aus 2,6-Dimethyl-3-acetylpyridin besteht. Ausbeute 7 g, d. h. 47 % d.Th. Es bildet aus feuchtem Äther flüchtige Kristalle vom Fp 42 °C (Dihydrat); Pikrat Fp 129 °C.

2,6-Dimethyl-3-cyanpyridin ($R=CN$, $R'=CH_3$): Dieses Pyridin-Derivat wird nach *Dornow*²⁴) aus Diacetonitril und Äthoxy-crotonaldehyd-acetal mit 25% Ausbeute gewonnen; entsprechend reagiert II:

8,2 g Diacetonitril, 13,2 g II, 1 g Ammonacetat und 1 g Eisessig werden zusammen 8 h im Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit verd. Mineralsäure angesäuert und zur Entfernung von Verunreinigungen ausgeäthert. Danach wird alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Der Äther-Extrakt wird getrocknet, dann wird das Lösungsmittel abdestilliert.

²¹) J. Amer. Chem. Soc. 69, 2574 [1947].

²²⁾ W. Franke u. R. Kraft, Chem. Ber. 86, 797 [1953].

²³⁾ Ber. deutsch. Chem. Ges. 45, 2170 [1912].

24) Ebenda 72, 1548 [1939].

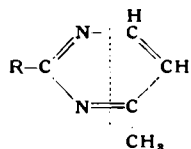
Es bleibt ein Öl, das rasch zu Kristallen mit einem Fp von 83 °C erstarrt und aus 2,6-Dimethyl-3-cyanpyridin besteht: 5,5 g, d. h. 41 % Ausbeute; Pikrat Fp 180 °C.

2-Methyl-5-acetylpyridin ($R=COCH_3$, $R'=H$): *E. Benary* und *H. Psille*²⁵) fanden 40 % Ausbeute aus dem Natriumsalz VII, das in Äther mit einer Lösung von Ammonacetat in Eisessig behandelt wurde. Aminobutenon (aus II und NH_3) bildet mit II in Gegenwart von Eisessig ebenfalls das 2-Methyl-5-acetylpyridin (nach Versuchen von *Dr. D. Tietjen*):

Ein Gemisch aus 38 g Eisessig, 11 g Ammonacetat, 47 g II und 30 g Aminobutenon wird 5 h bei 80 °C gerührt. Dann wird abgekühlt, mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt 2-Methyl-5-acetylpyridin als ein Öl, das bei 103–105°/12 mm übergeht. Kp_{760} 231–233 °C; Ausbeute 20 g, d. h. 42 %.

2-Amino-6-methyl-nicotinsäureester ($R=COOR$, $R'=NH_2$): Nach *A. Dornow* und *P. Karlson*²⁶) entsteht diese Substanz aus Äthoxy-crotonaldehyd-acetal und Malonester-iminoäther; in analoger Weise wird sie aus II gebildet.

3. Bildung von Pyrimidin-Derivaten



2-Oxy-4-methylpyrimidin-hydrochlorid ($R=OH$): In alkoholischer Lösung reagieren Harnstoff und II in Gegenwart konzentrierter Salzsäure unter Bildung des Hydrochlorids des 2-Oxy-4-methylpyrimidins. I reagiert entsprechend²²). Die Umsetzungen von I mit Amidinen sind auch von *J. W. Copenhaver*²⁷) beschrieben worden.

2-Mercapto-4-methylpyrimidin-hydrochlorid ($R=SH$): Diese Verbindung entsteht aus II oder I analog bei Verwendung von Thioharnstoff²²).

2-Phenyl-4-methyl-pyrimidin ($R=C_6H_5$): Die Substanz ist auf direktem Wege bisher nicht dargestellt worden²⁸). Sie entsteht aus Benzamidin und II auf folgende Weise:

15,6 g Benzamidin-hydrochlorid werden in 75 cm³ Äthanol gelöst und mit 2,5 g Natrium in 75 cm³ Äthanol versetzt. Von dem ausgeschiedenen Kochsalz wird abfiltriert, das Filtrat wird mit 13,2 g II versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig neutralisiert, der Alkohol mit Wasserdampf abgetrieben und der Rückstand mit Kalilauge alkalisch gemacht. Man extrahiert mit Äther, trocknet mit Kaliumcarbonat und destilliert. Beim Kp_{13} 139–141 °C werden 9 g 2-Phenyl-4-methylpyrimidin erhalten, also 53 % der Theorie. Beim Abkühlen erhält man Kristalle vom Fp 22 °C. Für ein auf anderem Wege gewonnenes 2-Phenyl-4-methylpyrimidin wird ein Kp_{760} 279 °C und ein Fp von 22,5 °C angegeben (Beilstein XXIII, 202).

2-Amino-4-methyl-pyrimidin ($R=NH_2$): Dieses pharmazeutisch wichtige Vorprodukt hat *E. Benary* aus dem Natriumsalz VII und Guanidinnitrat durch Schütteln in Alkohol mit 51 % Ausbeute erhalten²⁹).

H. Mauss und *H. Andersag*³⁰) haben zur Synthese des Methoxy-butenin V und Guanidinsulfat benutzt, die in schwefelsaurem Medium mit 50proz. Ausbeute reagieren. Unter ausgewählten Reaktionsbedingungen reagiert II mit Guanidinsalz mit 85 % Ausbeute³¹).

²⁵) Ebenda 57, 828 [1924].

²⁶) Ber. dtsh. Chem. Ges. 73, 542 [1940].

²⁷) DBP. 822086 [1948] (Gen. Aniline a. Film Corp.); die Herstellung von Pyrazolen ist im Amer. P. 2515160 [1950] (Chem. Abstr. 1950, 8960g) niedergelegt.

²⁸) Beilstein XXIII, 202.

²⁹) Ber. dtsh. Chem. Ges. 63, 2601 [1930].

³⁰) Farbenfabriken Bayer DBP. 816700 v. 2. 10. 1948.

³¹) Chemische Werke Hüls (W. Franke u. R. Kraft) DBP.-Anm. C 4864 v. 23. 10. 1951.

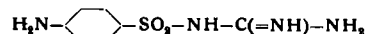
2-Cyanamino-4-methyl-pyrimidin ($R=NH-CN$): Die Verbindung wird aus Dicyandiamid und II in Gegenwart von Natriumalkoholat gebildet:

21 g Dicyandiamid werden mit einer Lösung von 33 g II in 150 cm³ Äthanol versetzt. Zu dem Gemisch wird eine Lösung von 5,7 g Natrium in 100 cm³ Äthanol gegeben. Man erhitzt mehrere Stunden unter Rückfluß und neutralisiert danach das erkaltete Reaktionsgemisch mit 15 g Eisessig. Nach 30 min saugt man die farblose Kristallmasse ab. Das Cyanamino-methyl-pyrimidin wird aus Wasser umkristallisiert, es zersetzt sich ohne deutlich zu schmelzen gegen 200 °C. Ausbeute 25,5 g, d. h. 75 % d.Th.

$C_6H_8N_4$ (134,09) Ber. C 53,74 H 4,51 Gef. C 53,73 H 4,70

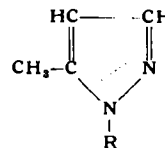
Beim Erhitzen dieser Verbindung mit verdünnter Mineralsäure wird an die Cyan-Gruppe Wasser angelagert unter Bildung von 2-Ureido-4-methyl-pyrimidin ($R=NH-CO-NH_2$). Wird das 2-Cyanamino-4-methyl-pyrimidin mit konz. Salzsäure kurze Zeit erhitzt, dann entsteht hauptsächlich das 2-Amino-4-methyl-pyrimidin.

p-Aminobenzol-sulfonamido-4-methyl-pyrimidin ($R=NH-SO_2-C_6H_4-NH_2$): Dieses als Methyldebenal, Pyrimal M und Sulfamerazin bekannte Sulfonamid haben japanische Autoren⁷), sowie *H. Mauss* und *H. Leuchs*³²) aus p-Aminobenzol-sulfoguanidin



und II mit 70–80 % Ausbeute erhalten. Das aus Anilin und dem Natriumsalz VII entstehende Monoanil wurde von *M. Ishikawa* und *H. Kano*³³) mit Guanidinnitrat zum 2-Amino-4-methyl-pyrimidin und mit Sulfaguanidin zum Methyldebenal umgesetzt. *S. Yamada* hat das aus VII mit Dimethylsulfat gewonnene Methoxy-butenon ebenfalls mit p-Aminobenzol-sulfoguanidin umgesetzt¹⁴).

4. Bildung von Fünfringen



3-(bzw. 5)-Methyl-pyrazol ($R=H$): *R. v. Rothenburg*³⁴) stellte diese Verbindung aus dem Natriumsalz VII und Hydrazinacetat dar. Aus I und Hydrazinsulfat entsteht die Substanz mit 68 % Ausbeute, aus Hydrazinsulfat und II wird sie folgendermaßen gebildet:

Zu einer Suspension von 130 g Hydrazinsulfat in 160 cm³ Wasser werden langsam 132 g II getropft, danach wird 2 h auf 60 °C erwärmt, abgekühlt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Bei der Destillation erhält man bei 104–106 °C/18 mm 75 g 3-(5-)Methyl-pyrazol, d. h. 92 % d. Th.

Auch Methoxy-butenin V liefert mit Hydrazinsulfat das Methyl-pyrazol:

130 g Hydrazinsulfat werden mit 80 cm³ Wasser, 250 cm³ Äthanol und 2 cm³ konz. Schwefelsäure in einem Rührkolben auf 80–85 °C erwärmt. Zu dem Gemisch werden langsam 82 g Methoxy-butenin zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird 30 min nachgerührt, mit Wasserdampf der Alkohol abgetrieben, der Rückstand alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Der Äther hinterläßt ein Öl, das bei 100–102 °C/15 mm übergeht. Ausbeute 54 g, d. h. 66 % d.Th.

Aus I sind Pyrazole ebenfalls zugänglich^{22, 27}).

1-Phenyl-3-(bzw. 5-)methyl-pyrazol ($R=C_6H_5$): entsteht nach *L. Claisen* und *Roosen*³⁵) aus Phenylhydrazinsalzen und VII; *v. Rothenburg*³⁴) hat es aus Äthoxy-crotonaldehyd-acetal und Phenylhydrazin gewonnen (ohne Angabe der Ausbeute). *K. v. Auwers*³⁶) erreichte durch

³²) Farbenfabriken Bayer, DBP. 871303 v. 23. 2. 1951.

³³) J. pharm. Soc. Japan 71, 80 [1951]; Chem. Abstr. 1951, 8536f, vgl. auch ebenda 1953, 9368g.

³⁴) Ber. dtsh. Chem. Ges. 27, 955 [1894]; J. prakt. Chem. (2) 52, 49 [1895].

³⁵) Liebigs Ann. Chem. 278, 261 [1894].

³⁶) Ber. dtsh. Chem. Ges. 59, 1299 [1926].

Verwendung von Enolbenzoat 86% Ausbeute. Das Enolbenzoat ist aus dem Natriumsalz VII mit Benzoylchlorid zugänglich. Aus II wird Phenylimethylpyrazol nach folgender Vorschrift gewonnen:

Zu 108 g Phenylhydrazin werden 45 g konz. H_2SO_4 in 110 cm³ Wasser getropft. Ungeachtet des ausgeschiedenen Sulfats werden 132 g II zuge tropft. Die Innentemperatur steigt, das Salz verschwindet. Es wird 2 h auf 70 °C gehalten, danach mit NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Bei der Destillation gehen beim Kp₁₈ 138–141 °C 136 g Methyl-phenylpyrazol über, d. h. 85 % d.Th. Der überwiegende Teil davon (ca. 90 %) gibt beim Abkühlen Kristalle vom Fp 36 °C (1-Phenyl-3-methylpyrazol).

5-Methyl-1-pyrazol-carbonamid ($R=CO-NH_2$): Man erhält diese Substanz aus Semicarbazid-hydrochlorid bzw. aus dem Disemicarbazon des Acetessigaldehyds beim Behandeln mit Schwefelsäure nach K. v. Auwers und W. Daniel³⁷⁾; ferner ist sie aus Äthoxy-crotonaldehyd-acetal und Semicarbazid-HCl nach P. L. Viguier³⁾ zugänglich. Aus II und Semicarbazid-hydrochlorid gelingt die Bildung ebenfalls:

66 g II in 70 cm³ Wasser werden mit einer Lösung von 56 g Semicarbazid-chlorhydrat in 90 cm³ Wasser unter Eiskühlung ver-

³⁷⁾ J. prakt. Chem. (2) 110, 263 [1925].

setzt. Nach wenigen Minuten kommt es zur Selbsterwärmung und zur Ausscheidung von 5-Methyl-pyrazol-1-carbonamid. Nach einigen Stunden werden die Kristalle abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Fp (aus Chloroform-Petroläther): 116 °C. Die Umlagerung zum 3-Methyl-pyrazol-carbonamid tritt beim Kochen in Benzol oder beim Umkristallisieren aus Wasser ein, Fp 127 °C.

Methyl-isoxazol: Das Gemisch aus 3- und 5-Methyl-isoxazol entsteht bei der Umsetzung von VII mit Hydroxylamin-hydrochlorid³⁸⁾. Dieses Gemisch, vorwiegend aus 5-Methyl-isoxazol bestehend, wird auch aus II und Hydroxylamin-hydrochlorid erhalten:

Zu 132 g II und 60 cm³ Wasser wurde eine Lösung von 69 g $NH_2OH \cdot HCl$ in 70 cm³ Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf etwa 50 °C. Nach Beendigung des Zutropfens wird 2 h bei 60–70 °C gehalten. Danach wird abgekühlt, mit NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein Öl, das bei Atmosphärendruck destilliert wird. Die zwischen 117 und 122 °C übergehende Fraktion besteht aus dem Gemisch von 3- und 5-Methyl-isoxazol (hauptsächlich 5-Methyl-isoxazol). Ausbeute 57 g, d. h. 68 % d.Th.

Eingeg. am 28. Februar 1955 [A 642]

³⁸⁾ Ber. deutsch. Chem. Ges. 42, 59 [1909].

Zuschriften

Über den Ort des Sauerstoff-Angriffes auf n-Heptan

Von Dr. W. PRITZKOW

Institut für Katalyseforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

Es ist außerordentlich schwer, stellungsisomere aliphatische Verbindungen zu trennen oder nebeneinander zu identifizieren. Hierin liegt auch der Grund dafür, daß die Diskussion über den Ort des Angriffes von Reagenzien auf offenkettige Paraffine immer wieder auflebt.

Im Falle des Sauerstoff-Angriffes auf n-Paraffine liegt eine englische Arbeit vor¹⁾, derzufolge sämtliche C-Atome statistisch angegriffen werden. K. I. Iwanow²⁾ fand dagegen im Falle des n-Heptans nur einen Angriff in 2-Stellung, und E. Leibnitz³⁾ nimmt an, daß der Angriff vorwiegend am primären C-Atom erfolgt.

Wir haben die Frage am n-Heptan untersucht. Oxydiert man n-Heptan bei Gegenwart eines Katalysators (z. B. Mn- oder Co-Laurinat) bei 130°/2,5 atü bis zu einem Säuregehalt von ca. 0,5 Val/l, so lassen sich bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes 5 % einer Fraktion vom Kp 140–180 °C gewinnen, die zu ca. 65 % aus Keton (GO. Z. = 321) und zu 20 % aus Oxyverbindungen (OH. Z. = 109) besteht und die daneben noch etwas Ester enthält. Die Keton-Fraktion läßt sich durch alkalische Verseifung von Estern und Säuren befreien, sie enthält dann nur noch Heptanone und Heptanole.

Um in dieser Keton-Fraktion die isomeren Heptanone nebeneinander identifizieren zu können, wurde eine neue Abbau-methode unter Verwendung der Baeyer-Villiger-Reaktion ausgearbeitet.

Bei der Oxydation von jeweils 0,1 Mol eines reinen Heptanons mit 0,15 Mol Benzopersäure in Chloroform (Oxydationszeit 10 Tage bei Zimmertemperatur) erhält man nach der Aufarbeitung etwa 50 % Ester. Die Ester konnten mit Hydroxylamin in die entspr. Hydroxamsäuren überführt und diese papierchromatographisch getrennt werden. Es entstanden die zu erwartenden Säuren:

- aus Heptanon-2 → Essigsäure
- aus Heptanon-3 → Propionsäure und Valeriansäure
- aus Heptanon-4 → Buttersäure

bzw. die entsprechenden Hydroxamsäuren.

In gleicher Weise wurde die von Estern befreite Keton-Fraktion aus n-Heptanoxydat mit Benzopersäure umgesetzt. Die entstandene Ester-Fraktion wurde durch Destillation isoliert, in das Gemisch der Hydroxamsäuren überführt und diese papierchromatographisch getrennt. Dabei wurden die Hydroxamsäuren von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure und Valeriansäure ge-

funden, ein Beweis dafür, daß in der Keton-Fraktion alle drei stellungsisomeren n-Heptanone vorhanden sein mußten.

Ein Vergleich der Chromatogramme des Persäureoxydats der Keton-Fraktion und des Persäureoxydats eines 1:1:1-Gemisches der reinen Heptanone ergab, daß im autoxydierten n-Heptan in etwa gleicher Menge Heptanon-2 und Heptanon-3 vorhanden sind, während Heptanon-4 nur in etwa der halben Konzentration vorkommt. Eine exakte quantitative Auswertung der Chromatogramme durch Elution der Hydroxamsäuren und anschließende Kolorimetrie gelang nicht.

Das gleichzeitige Vorkommen aller drei Heptanone in autoxydiertem n-Heptan im ungefähren Verhältnis 1:1:0,5 beweist, daß der Sauerstoff an den sekundären C-Atomen der Heptan-Kette statistisch angreift. Daß ein Angriff am endständigen C-Atom der Kette nur in sehr geringem Maße stattfindet, ergibt sich daraus, daß Oenanthsäure nur in sehr geringer Menge im Oxydat nachweisbar ist. Bei der papierchromatographischen Aufarbeitung der gebildeten Säuren findet man vorwiegend Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure und Valeriansäure neben wenig Capronsäure und Oenanthsäure. Daneben entstehen in geringem Maße „oxydierte Säuren“, wahrscheinlich Oxy- und Ketosäuren, die bisher noch nicht identifiziert werden konnten.

Eingeg. am 20. Juni 1955 [Z 210]

Bouillon-Geruch bei der Threonin-Spaltung

Von Prof. Dr. TH. WIELAND und H. WIEGANDT

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

Eine vor kurzem in dieser Zeitschrift erschienene Zuschrift¹⁾ von H. Brockmann und B. Franck gibt uns Veranlassung über unsere auf dem gleichen Arbeitsgebiet liegenden Untersuchungen zu berichten. Bei unserer Beschäftigung mit der Zersetzung von α -Amino- β -oxysäuren und ihren Peptiden²⁾ war auch uns seit langem der später von Phillips³⁾ beschriebene typische Bouillon-Geruch in solchen „Hydrolysaten“, besonders des Threonins, gefallen. Wir haben deshalb vor einiger Zeit begonnen, den spezifischen Geruchstoff aus den Produkten der sauren Threonin-Zersetzung zu isolieren und können bestätigen, daß es sich hierbei um α -Ketobuttersäure handelt.

Threonin oder Allothreonin wurden 1 h im Bombenrohr mit konz. Salzsäure auf 160 °C erhitzt und die Ansätze nach teilweisem Abstumpfen der überschüssigen Salzsäure mit Äther extrahiert. In einem Falle kristallisierte beim Destillieren des Extraktes im Vakuum ein Teil der Substanz in hygroskopischen farblosen Kristallen vom Fp um 30 °C (31,5–32 °C⁴⁾) aus. Da diese Menge

¹⁾ Vgl. diese Ztschr. 67, 303 [1955].

²⁾ Th. Wieland u. L. Wirth, Chem. Ber. 82, 468 [1949] u. Th. Wieland, H. Cords u. E. Keck, ebenda 87, 1312 [1954].

³⁾ D. M. P. Phillips, Nature [London] 173, 1092 [1954].

⁴⁾ van der Steen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 27, 231 [1902].

¹⁾ J. L. Benton u. M. M. Wirth, Nature [London] 173, 269 [1953].

²⁾ K. I. Iwanow, V. K. Sawinowa u. V. P. Zhakowskaja, Doklady Akad. Nauk. SSSR, 72, 903 [1950].

³⁾ E. Leibnitz u. Mitarbb., J. prakt. Chem. (4), 1, 337 [1955].