

Der analytische und der präparative Ansatz unterschieden sich in der Konzentration der Reaktionslösung um den Faktor 5. Es zeigte sich gelegentlich eine unerwartet starke Abhängigkeit der Hydrierungsgeschwindigkeit von der Konzentration; z. B. benötigt die Hydrierung der Trichloressigsäure im analytischen Ansatz 1 Stde., im präparativen Ansatz 1 Tag. Über die Ursache dieses Effektes werden wir später berichten.

Leicht flüchtige oder aus Methanol schwer isolierbare Stoffe, wie Kohlenwasserstoffe und niedrig siedende Alkohole und Äther, haben wir nicht isoliert, sondern nur die Wasserstoffaufnahme mit der Menge an ionogenem Chlor verglichen.

RANDOLPH RIEMSCHEIDER und HORST-GÜNTHER KASSAHN

Acylderivate cyclischer Verbindungen, V¹⁾

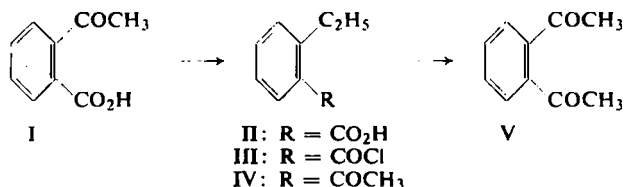
Zur Herstellung von *o*-Diacetyl-benzol und 4-Nitro-1.2-diacetyl-benzol

Aus der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem²⁾

(Eingegangen am 5. Februar 1959)

Ein verbessertes Verfahren zur Darstellung von *o*-Diacetyl-benzol, ausgehend von *o*-Acetyl-benzoesäure, wird beschrieben. 4-Nitro-1.2-diacetyl-benzol wird aus 4- oder 5-Nitro-2-äthyl-benzoesäure über 4- oder 5-Nitro-2-äthyl-acetophenon dargestellt.

Das *o*-Diacetyl-benzol (V)³⁾ stellen wir, ausgehend von Phthalsäureanhydrid und Malonsäure, zur Zeit auf dem folgenden Wege I—V dar.



Die Reduktion von I zu II erfolgt mit Hilfe von Jodwasserstoffsäure oder auch — mit geringerer Ausbeute — auf katalytischem Wege. Die Ausbeuten für II, III und IV liegen über 90 % d. Th. *o*-Äthyl-acetophenon wurde auf bekanntem Weg³⁾ in *o*-Diacetylbenzol übergeführt.

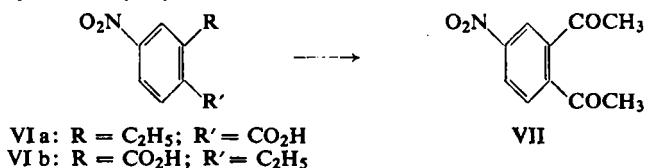
Substitutionsprodukte von V lassen sich ebenfalls auf dem obengenannten Wege erhalten. Zur Herstellung des 4-Nitro-1.2-diacetyl-benzols (VII) nitrierten wir II.

¹⁾ I. und II. Mittel.: R. RIEMSCHEIDER, Gazz. chim. ital. 77, 607 [1947]; 81, 479 [1951]; III. Mittel.: R. RIEMSCHEIDER und C. WEYGAND, Mh. Chem. 86, 201 [1955]; 86, 680 [1955]; IV. Mittel.: R. RIEMSCHEIDER, Dtsch. Bundes-Pat. Anm. R 21633 IVb/12o vom 5. 8. 1957.

²⁾ Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. RIEMSCHEIDER, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

³⁾ Zum Schrifttum vgl. III. Mittel. dieser Reihe¹⁾.

Die hierbei erhaltenen Isomeren VIa und b lieferten beide analog II—V das 4-Nitro-1,2-diacetyl-benzol (VII).



Wie V reagiert auch VII mit Glykokoll unter Bildung eines blauvioletten Farbstoffs; allerdings sind Geschwindigkeit und Intensität dieser Farbreaktion bei weitem nicht so groß.

Substitutionsprodukte von V interessieren uns im Rahmen unserer Untersuchungen über den Mechanismus der Farbreaktion von V mit Aminosäuren und Aminen, vor allem zur Prüfung der Frage, ob die Reaktion via „Isoindol“ läuft und inwieweit die V-Substitution eine solche Reaktion beeinflusst.

V entsteht auch — allerdings in Ausbeuten unter 20 % — durch Dehydrierung von 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) mit Pd-Kohle in siedendem Toluol/Xylol (20 Stdn.). Auch 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)⁴⁾ reagiert bereits mit Aminosäuren unter Farbstoffbildung: Violettfärbung mit Glykokoll, rotviolette Färbungen mit Alanin, Leucin, Arginin und anderen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sind wir für die Bereitstellung der Mittel zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

o-Diacetyl-benzol (V)

a) *o*-Acetyl-benzoesäure (I): Ein innig verrührtes Gemisch von 74 g (0.5 Mol) *Phthal-säure-anhydrid* und 62 g (0.6 Mol) *Malonsäure* wird mit 48 ccm Pyridin 7 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die Malonsäure wird zuvor 2 Stdn. im Trockenschrank bei 100° getrocknet, das Pyridin durch Kochen über KOH und Destillation gereinigt. Schon nach kurzem Erhitzen setzt eine heftige CO₂-Entwicklung ein, nach 3 Stdn. ist alles gelöst. Nach 7 Stdn. wird die noch warme Lösung mit 420 ccm Wasser verdünnt, wobei sogleich eine kleine Menge eines farblosen Niederschlages ausfällt, von dem nach einigem Stehenlassen abgesaugt wird. Dem klaren Filtrat werden 24 ccm konz. Salzsäure zugefügt. Nach 3 tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur werden die farblosen Nadeln von I abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und über konz. Schwefelsäure getrocknet. Ausb. 34.5 g. Das Filtrat wird nochmals mit 25 ccm konz. Salzsäure versetzt und im Eisschrank abgestellt. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und von dem neben I ausgefallenen Produkt durch Umkristallisieren aus 140 ccm Benzol abgetrennt. Ausb. 5.9 g.

Weitere 2.3 g I werden durch Ausäthern des i. Vak. eingedampften wäbr. Filtrats erhalten. Gesamtausb. an I: 42.7 g, Schmp. 114—115° (Lit.⁵⁾: 114—115°).

b) *o*-Äthyl-benzoesäure (II): In einem 500-ccm-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und KPG-Rührer werden 35 g (0.21 Mol) I mit 175 ccm Eisessig und 17.5 g rotem Phosphor, 6.2 g Jod sowie 25 ccm *Jodwasserstoffsäure* versetzt und in einem Ölbad von 145—150° 25 Stdn. unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Dann wird die noch heiße Reaktionslösung vom Phosphor abgesaugt und das Filtrat unter Umrühren in eine kalte Lösung von

⁴⁾ G. O. SCHENCK, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 742 [1944].

⁵⁾ G. GIEBE, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, [1896]; Org. Syntheses 1, 500 [1932].

15 g Natriumhydrogensulfid in 500 ccm Wasser gegossen, wobei *II* sich in farblosen Kristallen abscheidet. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und durch Lösen in Ammoniak und Ausfällen mit verd. Schwefelsäure umkristallisiert. Schmp. 68° (Lit.⁵⁾: 65–68°). Ausb. 30 g *II* (94 % d. Th.).

c) *o*-Äthyl-benzoylchlorid (*III*): 30 g (0.2 Mol) *II* vom Schmp. 68–69° werden unter Kühlung mit 28.5 g (0.24 Mol) Thionylchlorid versetzt und etwa 1½ Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Dann wird unter Normaldruck destilliert. *III* geht konstant bei 226° über. Ausb. 33.2 g (98 % d. Th.). Bei Verwendung von PCl₅ entsteht *III* nur in 80-proz. Ausbeute.

d) *o*-Äthyl-acetophenon (*IV*): In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5.35 g (0.22 Mol) Magnesium mit 5 ccm absol. Äthanol und 0.5 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Schon nach kurzem Erwärmen des Reaktionsgefäßes mit warmem Wasser setzt die Reaktion ein. Nach etwa 5 Min. werden innerhalb von ½ Stde. 90 ccm absol. Äther tropfenweise zugegeben, wobei die Lösung ins Sieden gerät. Nach Zusatz von ungefähr 20 ccm wird der Rest unter Rühren zugegeben. Gegen Ende läßt das Sieden nach, es wird dann zusätzlich auf dem Wasserbad erwärmt. Der milchig trüben Lösung läßt man nun unter Rühren eine Mischung von 35.2 g (0.22 Mol) Malonsäurediäthylester, 20 ccm absol. Äthanol und 25 ccm absol. Äther so rasch zutropfen, daß sie in heftigem Sieden bleibt; notfalls wird erwärmt. Bis zur vollständigen Lösung des Magnesiums wird dann noch 3 Stdn. unter weiterem Rühren zum Sieden erhitzt.

Die klare Lösung wird jetzt unter leichtem Erwärmen und kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 33.2 g (0.2 Mol) *III* in 45 ccm absol. Äther versetzt. Nach Zugabe von etwa 2/3 des Säurechlorids beginnt das Reaktionsgemisch sich zu trüben, während sich gegen Ende eine gelblichgrüne, zähflüssige Masse bildet. Es wird nun noch 1½ Stdn. unter Rühren gekocht und darauf nach dem Abkühlen unter Rühren und Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei sich das zuvor ätherunlösliche, viskose Produkt löst. Die wäßr. Phase wird nach dem Abtrennen noch dreimal mit je 40 ccm Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge werden mit wenig Wasser gewaschen. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende gelbe Öl wird nunmehr mit einer Mischung von 60 ccm Eisessig, 7.5 ccm konz. Schwefelsäure und 40 ccm Wasser 7 Stdn. bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen mit 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Nach 5maligem Ausäthern mit je 40 ccm Äther wird bis zur neutralen Reaktion mit wenig Wasser gewaschen, über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht *IV* bei 108°/18 Torr (Lit.⁶): 102–105°/14 Torr) als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 26.5 g (90 % d. Th.).

Weniger empfehlenswert, aber gangbar ist nach eigenen Versuchen auch der folgende Syntheseweg von *IV*: Dehydratisierung von 4-Hydroxy-hexanon-(2) (aus Aceton und Propionaldehyd) zu Propylidenaceton, Diels-Alder-Synthese des letzteren mit Butadien im Autoklaven bei 150° zu 4-Äthyl-5-acetyl-cyclohexen-(1) vom Sdp.₂₀ 98–101° (Ausb. < 35 % d. Th.) und Dehydrierung des Adduktes durch mehrstündiges Kochen in Gegenwart von Pd-Kohle zu *IV*.

e) *o*-Diacetyl-benzol (*V*): 7.5 g (0.05 Mol) *IV* werden in einem 250-ccm-Zweihalskolben mit 120 ccm Wasser versetzt und unter Rühren bei 65° mit einem Gemisch von 25.5 g Mg(NO₃)₂ · 6H₂O + 12.5 g KMnO₄ oxydiert. Im übrigen wurde verfahren, wie frühere Autoren beschrieben haben⁷⁾. Reaktionsdauer 4 Stdn. Bei der Destillation des vereinigten Äther- und Me-

⁶⁾ I. Mitteil. dieser Reihe¹⁾; vgl. auch W. WINKLER, Chem. Ber. 81, 256 [1948].

⁷⁾ F. WEYGAND, H. WEBER, E. MAEKAWA und G. EBERHARDT, Chem. Ber. 89, 1994 [1956]; R. RIEMSCHEIDER und C. WEYGAND, Mh. Chem. 86, 206, 680 [1955], und W. WINKLER⁶⁾.

thanolrückstands unter 20 Torr wurden bei 108° 3.4 g IV zurückgewonnen und bei 140 bis 149° 2.9 g V erhalten. V siedet bei Redestillation bei 148°/20 Torr und erstarrt nach mehrstdg. Aufbewahren im Kühlschrank: 2.6 g vom Schmp. 39° (aus niedrig siedendem Petroläther).

Vergleichsversuche zeigten, daß die Ausbeute an V beträchtlich absinkt, wenn man die Wassermenge erhöht. So wurden z. B. unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen bei einer Zugabe von 145 ccm Wasser nur 2.4 g V erhalten, während bei der Oxydation in 320 ccm Wasser die Ausbeute auf 0.6 g V herunterging.

Das zur Identifizierung von V gut geeignete *Bis-[2,4-dinitrophenyl]-hydrazon* schmilzt bei 211° (Zers.).

$C_{22}H_{18}N_8O_8$ (522.4) Ber. N 21.4 Gef. N 21.3

Die in der I. Mitteil. dieser Reihe¹⁾ erwähnten Versuche der Oxydation von *o*-Bis-(α -hydroxy-äthyl)-benzol (aus *o*-Phthaldialdehyd und Methylmagnesiumhalogenid)⁸⁾ zu V haben wir ebenfalls fortgesetzt: Unter den hier genannten Bedingungen führt die Permanganatoxydation von 5 g Diol vom Schmp. 108°⁸⁾ zu 3.5 g Öl vom Sdp. 100–113°/0.01–0.03 Torr, aus dem sich V nur schwer rein gewinnen läßt. Dieser Weg zur Herstellung von V ist ebensowenig zu empfehlen wie seine Gewinnung durch Dehydrierung von 4.5-Diacetyl-cyclohexen-(1).

4-Nitro-1,2-diacetyl-benzol (VII)

a) 4-(*VIa*) und 5-Nitro-2-äthyl-benzoesäure (*VIb*): Einer Lösung von 25 g (0.17 Mol) II in 50 ccm Eisessig läßt man unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser in 3 Stdn. ein Gemisch von 35 g Salpetersäure (*d* 1.4) und 56 g konz. Schwefelsäure zutropfen. Die hierbei erhaltene kristalline Masse wird dann bei 70° noch 1 Stde. gerührt. Zur völligen Kristallisation wird in 250 ccm Eiswasser gegossen und nach dem Absaugen mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Das Isomerengemisch wird durch fraktionierte Kristallisation aus siedendem Wasser getrennt. Es werden so 5.5 g *VIa* vom Schmp. 130° und 22.5 g *VIb* vom Schmp. 164° erhalten.

b) 4- und 5-Nitro-2-äthyl-benzoylchlorid: 9.8 g (0.05 Mol) *VIa* werden mit 8.3 g (0.07 Mol) Thionylchlorid unter Rückfluß erwärmt, wobei die Säure allmählich unter HCl- und SO₂-Entwicklung in Lösung geht. Nach 3 Stdn. wird i. Vak. unter Feuchtigkeitsausschluß destilliert. Es werden 9.9 g der 4-Nitro-Verbindung vom Sdp. 183–184°/8 Torr erhalten; n_D^{20} 1.5667.

In entsprechender Weise liefert *VIb* die 5-Nitro-Verbindung vom Sdp. 194–196°/8 Torr; n_D^{20} 1.5691.

$C_9H_7ClNO_3$ (213.6) Ber. N 6.56 Gef. N 6.54

c) 4- und 5-Nitro-2-äthyl-acetophenon: In die wie bei IV erhaltene klare Lösung aus 1.36 g Magnesiumspänen, 1.25 ccm absol. Äthanol, 0.15 ccm Tetrachlorkohlenstoff, 25 ccm absol. Äther sowie 8.8 g Malonsäure-diäthylester in 5 ccm absol. Äthanol und 6.5 ccm absol. Äther werden unter Rühren und Erwärmen 10.7 g 4-Nitro-2-äthyl-benzoylchlorid in 30 ccm absol. Äther innerhalb von 45 Min. eingetragen. Unter Erwärmen wird dann noch 1 Stde. gerührt. Nach dem Abkühlen und Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wird von der wäßr. Phase abgetrennt und diese noch zweimal mit je 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit 15 ccm Eisessig, 1.9 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Wasser versetzt und 7 Stdn. bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Alkalischmachen mit 20-proz. Natronlauge wird mehrmals mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt gewaschen, getrocknet und nach dem Abdestillieren des Äthers das zurückbleibende

⁸⁾ F. NELKEN und H. SIMONIS, Ber. dtsch. Ges. 41, 987 [1908].

Öl i. Vak. destilliert. Es werden 6.9 g 4-Nitro-2-äthyl-acetophenon vom Sdp. 141—144°/3 Torr erhalten, n_D^{20} 1.5509.

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193.2) Ber. N 7.27 Gef. N 7.21

Das Semicarbazon schmilzt bei 230—232°.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.2) Ber. N 22.39 Gef. N 22.28

Die 5-Nitro-Verbindung wird ebenso dargestellt. Aus 10.7 g 5-Nitro-2-äthyl-benzoylchlorid werden 6 g davon erhalten; Sdp. 192°/8 Torr; n_D^{20} 1.5537.

Das Semicarbazon schmilzt bei 234—236°.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.25) Ber. N 22.39 Gef. N 22.40

d) 4-Nitro-1.2-diacetyl-benzol (VII): 6 g (0.03 Mol) 4-Nitro-2-äthyl-acetophenon in 30 ccm Pyridin werden bei 70° unter Rühren nach und nach mit einer Lösung von 11.5 g (0.05 Mol) $AgMnO_4$ in 120 ccm Pyridin versetzt. Die weitere Zugabe erfolgt immer erst nach dem Verschwinden der Permanganatfarbe. Nach dem Abkühlen und Absaugen vom ausgeschiedenen Silbermanganit wird dieses mit 20 ccm Pyridin gewaschen und das Filtrat bei normalem Druck bis auf etwa 30 ccm eingengt. Der Rückstand wird in 150 ccm Äther aufgenommen, filtriert und das Filtrat zweimal mit je 40 ccm 2*n* H_2SO_4 und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird i. Vak. destilliert: 3.2 g VII vom Sdp. 144—147°/4 Torr.

$C_{10}H_9NO_4$ (207.2) Ber. N 6.76 Gef. N 6.77

Die Oxydation der 5-Nitro-Verbindung verläuft analog und führt ebenfalls zu IX.

Die hier unter a) beschriebene Isomerentrennung wurde von uns wegen der Reindarstellung der erstmals hergestellten Stoffe durchgeführt; doch dürften die Reaktionen zur Darstellung von IX auch ohne die jeweilige Trennung ungehindert ablaufen und wegen der bei der Reinigung immer auftretenden Verluste zu besseren Ausbeuten führen.