

ADOLF BUTENANDT, ERNST BIEKERT, MANFRED DÄUBLE
und KURT HEINZ KÖHRMANN

Nitro- und Aminoderivate des 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons. Eine neue Methode zur Trennung und Kennzeichnung isomerer Aminophenole

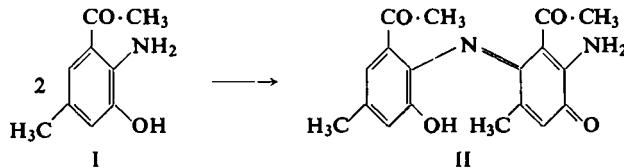
Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München
(Eingegangen am 26. Mai 1959)

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. St. Goldschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei Nitrierung des auf zwei unabhängigen Wegen dargestellten 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons (VI) werden die drei möglichen Mononitroderivate erhalten, die durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Aminophenole überzuführen sind. Die isomeren *o*-Aminophenole lassen sich aus dem Hydrierungsgemisch als Benzoxazinone abtrennen und reinigen; ihre Konstitution wird durch spektroskopischen Vergleich mit Modellverbindungen eindeutig bestimmt.

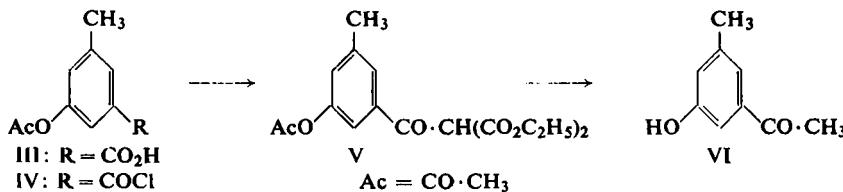
Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Struktur der Ommochromen¹⁾ haben wir das *2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon* (I) dargestellt. Dieses *o*-Amino-phenol sollte nach den von AUWERS²⁾ und von KEHRMANN³⁾ ermittelten Gesetzmäßigkeiten bei der Oxydation kein Phenoxazon, sondern einen Phenylchinonimin-Farbstoff II liefern, dessen Eigenschaften uns für den Vergleich mit natürlich vorkommenden Pigmenten der Ommochrom-Gruppe interessieren.

Bei der Synthese des 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenons haben wir einige allgemein interessierende Beobachtungen gemacht, die in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt werden.



DARSTELLUNG DES 3-HYDROXY-5-METHYL-ACETOPHENONS (VI)

Zur Synthese dieser Verbindung bedienten wir uns der folgenden zwei Wege:

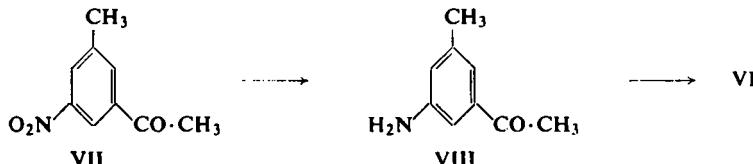


¹⁾ Zusammenfassung: A. BUTENANDT, Angew. Chem. 69, 16 [1957].

2) K. VON AUWERS, *Fortschr. Chem., Physik, physik. Chem.* 18, 1; C. 1924 II, 2265.

3) F. KEHRMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 134 [1906].

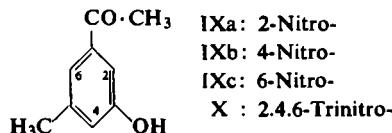
3-Hydroxy-5-methyl-benzoësäure⁴⁾ wird zum Schutze der Hydroxylgruppe in 3-Acetoxy-5-methyl-benzoësäure (III) übergeführt, daraus das 3-Acetoxy-5-methyl-benzoylchlorid (IV) dargestellt und dieses mit Äthoxymagnesiummalonester⁵⁾ zu 3-Acetoxy-5-methyl-benzoylmalonester (V) kondensiert. Verseifung und Decarboxylierung liefern das 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (VI) vom Schmp. 122–123° in einer Gesamtausbeute von etwa 55%.



Die Konstitution VI konnte durch eine unabhängige Synthese gesichert werden; diese geht von 3-Nitro-5-methyl-benzoësäure⁶⁾ aus und führt über 3-Nitro-5-methyl-acetophenon (VII) durch Hydrierung (VIII), Diazotierung und Verkochung zu demselben Hydroxy-methyl-acetophenon VI.

NITRIERUNG DES 3-HYDROXY-5-METHYL-ACETOPHENONS (VI)

Bei der Nitrierung von VI sind drei isomere Mononitroverbindungen (IXa–c) zu erwarten. Die Acetylgruppe erschwert als Substituent 2. Ordnung den Eintritt einer Nitrogruppe an allen drei freien Stellen. Die Hydroxylgruppe dürfte diesen Einfluß nur zum Teil kompensieren, am ehesten in der 6-Stellung.



Nitriert man VI mit Kupfernitrat in Eisessig/Acetanhydrid⁷⁾, so entsteht als Hauptprodukt 6-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon, während bei der Umsetzung von VI mit rauchender Salpetersäure in Acetanhydrid vorwiegend 2,4,6-Trinitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (X) gebildet wird.

Als Ergebnis zahlreicher Variationen der Versuchsbedingungen fanden wir, daß die Nitrierung mit rauchender Salpetersäure in absol. Äther bei –15° das Gemisch der drei Mononitroverbindungen in einer Gesamtausbeute von etwa 60% liefert. Die Isomeren lassen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol und Benzin auf trennen:

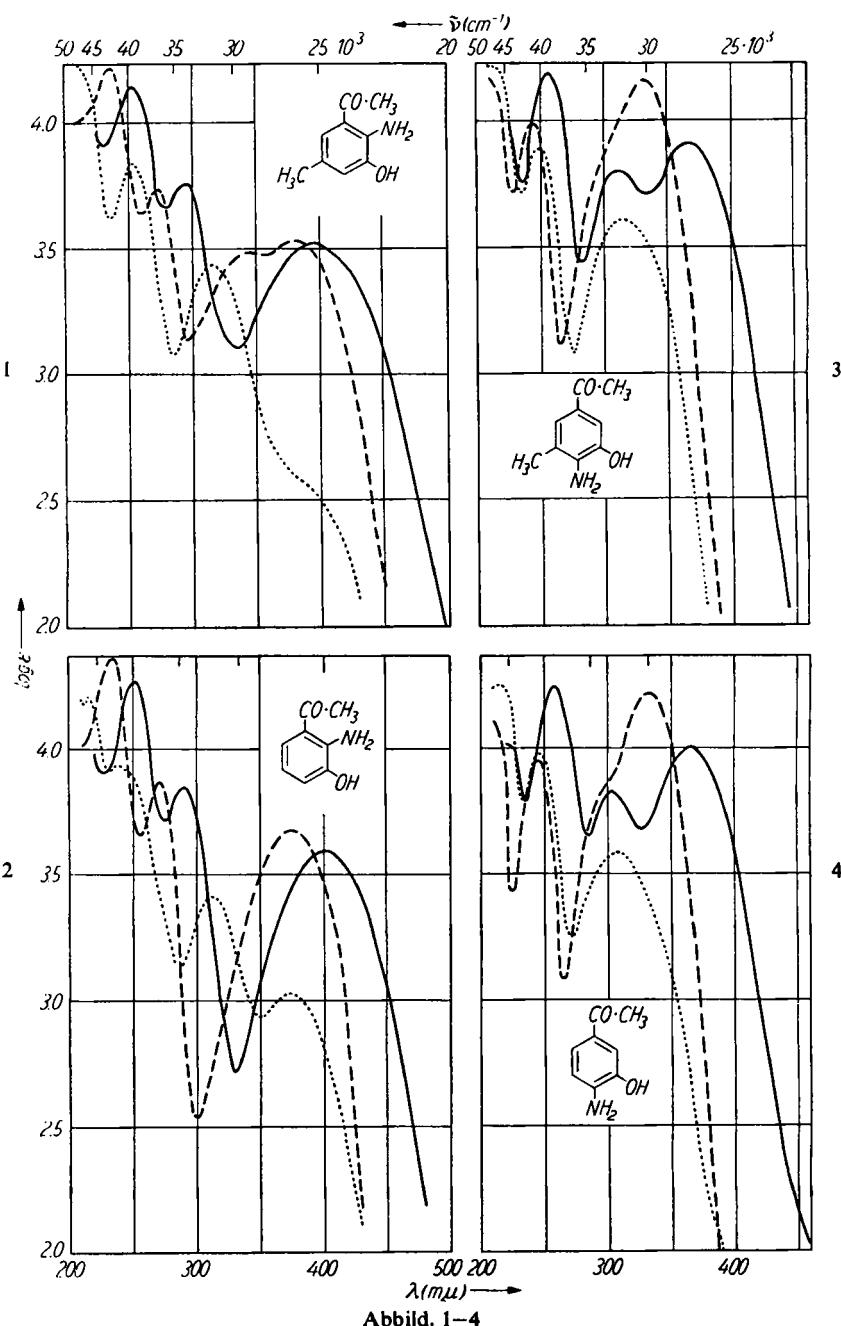
Aus Benzol kristallisiert zuerst das 6-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon vom Schmp. 148–150°, danach die isomere 4-Nitroverbindung von gleichem Schmp. Der Rückstand der Mutterlauge wird aus Benzin (90–100°) umkristallisiert und liefert das 2-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon vom Schmp. 66–67°.

⁴⁾ L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 3271 [1889]; E. BERNER und S. LALAND, Acta chem. scand. 3, 335 [1949].

⁵⁾ H. G. WALKER und CH. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 68, 1386 [1946].

⁶⁾ E. MÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 423 [1909].

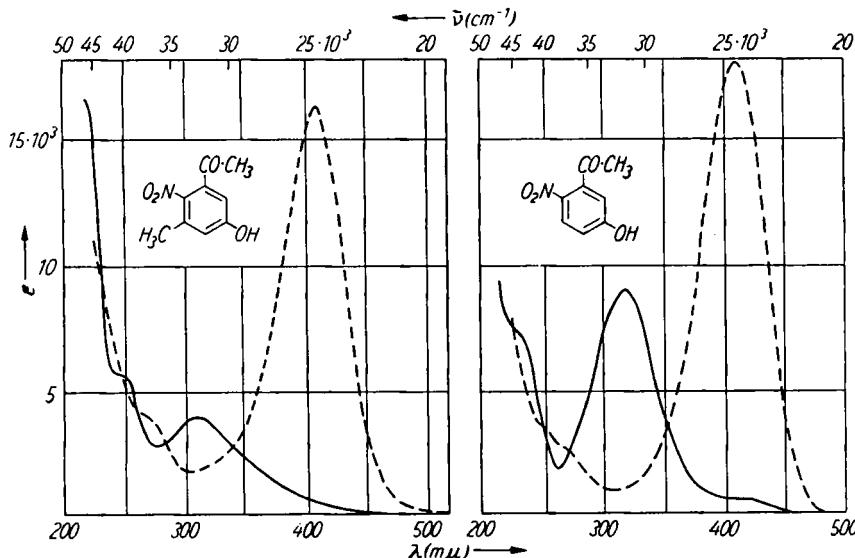
⁷⁾ A. BUTENANDT, G. HALLMANN und R. BECKMANN, Chem. Ber. 90, 1120 [1957].



KONSTITUTIONSERMITTLUNG DER ISOMEREN MONONITROVERBINDUNGEN

Die UV-Spektren des bereits bekannten 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons⁸⁾ und seines durch Hydrierung von 4-Nitro-3-hydroxy-acetophenon⁷⁾ gewonnenen 4-Amino-Isomeren zeigen so charakteristische Unterschiede, daß den drei isomeren Mononitrierungsprodukten von VI nach ihrer Hydrierung zu den entsprechenden Aminoverbindungen ihre Konstitution durch Vergleich der UV-Spektren zugeordnet werden kann.

In Abbild. 1 sind die UV-Spektren des 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenons (I), in Abbild. 2 die des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons wiedergegeben. Die Abbild. 3 und 4 zeigen die UV-Spektren der homologen 4-Aminoverbindungen.



Abbild. 5 (links). UV-Spektren des 6-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenons (IXc)
— in Äthanol, - - - in $n/10$ NaOH

Abbild. 6 (rechts). UV-Spektren des 6-Nitro-3-hydroxy-acetophenons
— in Äthanol, - - - in $n/10$ NaOH

Das dritte Isomere konnte durch UV-spektroskopischen Vergleich mit 6-Nitro-3-hydroxy-acetophenon⁷⁾ als 6-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon erkannt werden (Abbild. 5 und 6).

Abbild. 1. UV-Spektren des 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenons (I)
- - - in Äthanol, ····· in $n/10$ HCl und — in $n/10$ NaOH

Abbild. 2. UV-Spektren des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons
- - - in Äthanol, ····· in $n/10$ HCl und — in $n/10$ NaOH

Abbild. 3. UV-Spektren des 4-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenons (XII)
- - - in Äthanol, ····· in $n/10$ HCl und — in $n/10$ NaOH

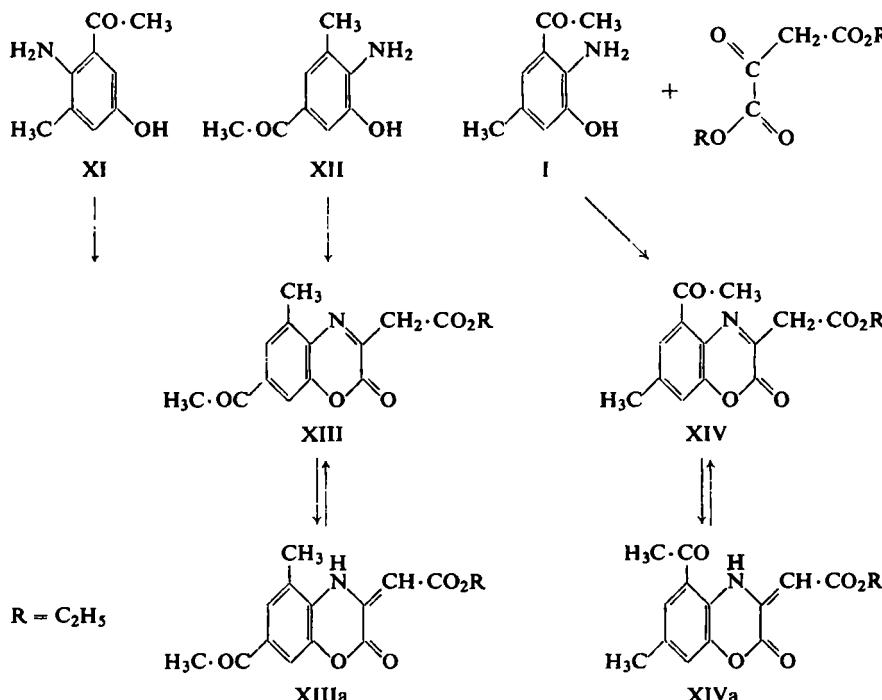
Abbild. 4. UV-Spektren des 4-Amino-3-hydroxy-acetophenons
- - - in Äthanol, ····· in $n/10$ HCl und — in $n/10$ NaOH

8) A. BUTENANDT, U. SCHIEDT und E. BIEKERT, Liebigs Ann. Chem. 588, 125 [1954].

TRENNUNG UND ZUORDNUNG DER ISOMEREN AMINOPHENOLE ÜBER OXAZINONDERIVATE

Zur weiteren Sicherung der spektroskopisch vorgenommenen Zuordnung wurde das nach Hydrierung des Nitrierungsproduktes erhaltene Gemisch der isomeren Aminophenole mit Oxalessigester umgesetzt. Beliebig substituierte *o*-Aminophenole kondensieren mit α -Ketocarbonsäureestern zu substituierten Benzo-1,4-oxazinonen-(2)⁹⁾, die sich wegen ihrer großen Kristallisationstendenz zur Charakterisierung von *o*-Aminophenolen vorzüglich eignen¹⁰⁾. Da sich die Oxazinone mit Alkali wieder spalten lassen, kann man die Kondensation dazu verwenden, Gemische isomerer Aminophenole aufzutrennen.

Bei der Umsetzung des Aminophenol-Gemisches mit Oxalessigester bleibt das 6-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (XI) als *p*-Aminophenol unverändert, während die beiden *o*-Aminophenole XII und I zu 5-Methyl-7-acetyl-[benzo-1,4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylester (XIII) bzw. zu 7-Methyl-5-acetyl-[benzo-1,4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylester (XIV) kondensieren. Die Umsetzung XII \rightarrow XIII erfolgt erheblich schneller als die Reaktion I \rightarrow XIV. Dieser Unterschied ist vermutlich auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der *o*-ständigen Aminogruppe und der Acetylgruppe in I zurückzuführen, welche die Kondensation erschwert¹⁰⁾.



⁹⁾ E. BIEKERT, Angew. Chem. 69, 103, 208 [1957].

¹⁰⁾ D. HOFFMANN, Dissertat. Univ. München 1957; E. BIEKERT und D. HOFFMANN, in Vorbereitung.

Die verschieden große Reaktionsbereitschaft der beiden isomeren *o*-Aminophenole I und XII läßt sich zu ihrer Trennung durch *fraktionierte Kondensation* ausnützen: Bei kurzem Erwärmen einer methanolischen Lösung des Aminophenol-Gemisches mit einem Unterschluß von Oxalessigester setzt sich vorwiegend die 4-Aminoverbindung XII zum Benzoxazinon XIII vom Schmp. 153–154° um. Das Filtrat dieser Reaktionslösung wird mit einem geringen Überschuß an Oxalessigester bei erhöhter Badtemperatur eingeeengt, wobei das Benzoxazinon XIV vom Schmp. 172–173° auskristallisiert.

Wie die IR-Spektren der Benzoxazinone XIII und XIV zeigen, liegen die Verbindungen in fester Form vorwiegend in den tautomeren Morphonstrukturen XIIIa und XIVa vor.

Durch Vergleich der UV-Spektren der beiden Derivate XIII und XIV mit denen der bereits bekannten¹⁰⁾ homologen Benzoxazinone ohne Methylgruppe ließ sich ihre Konstitution in eindeutiger Weise zuordnen: Abbild. 7 zeigt das UV-Spektrum des 7-Acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters im Vergleich zu dem des Benzoxazinons vom Schmp. 153–154°, dem damit die Formel XIII bzw. XIIIa zugewiesen werden muß. Abbild. 8 gibt die UV-Spektren des 5-Acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters und des Benzoxazinons vom Schmp. 172–173° wieder, dem danach die Konstitution XIV zukommt.

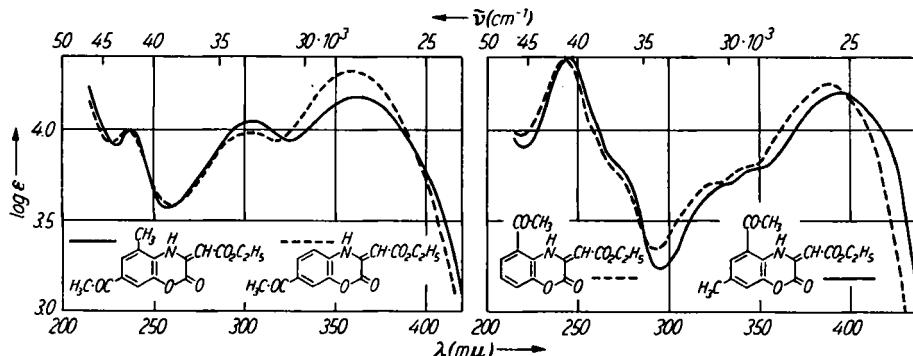


Abbildung. 7 (links). UV-Spektren des 5-Methyl-7-acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters (XIII) (—) und des 7-Acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters (—) in Äthanol

Abbildung. 8 (rechts). UV-Spektren des 7-Methyl-5-acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters (XIV) (—) und des 5-Acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylesters (—) in Äthanol

Eine Verknüpfung und Bestätigung der beiden unabhängig voneinander über die Aminophenole und die Benzoxazinone durchgeführten Konstitutions-Zuordnungen der drei isomeren Nitroverbindungen wurde durch Kondensation der reinen Aminoderivate XII und I des 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons mit Oxalessigester erhalten.

Die 4-Aminoverbindung XII setzt sich dabei zum Benzoxazinon XIII vom Schmp. 154° um, während die Kondensation der 2-Aminoverbindung I das Benzoxazinon XIV vom Schmp. 173° liefert.

Damit ist die Konstitution der drei isomeren Mononitroderivate des 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons (VI) und der sich daraus ableitenden Aminophenole eindeutig festgelegt. Bei der Nitrierung von VI in absol. Äther bilden sich die drei Mononitroderivate in etwa folgenden Ausbeuten: 29% 6-Nitro-, 23% 4-Nitro- und 4% 2-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon.

Das uns vornehmlich interessierende 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (I) läßt sich somit nur in schlechter Ausbeute darstellen. Es wird z. Zt. untersucht, ob durch weitere Variation der Nitrierungsbedingungen die Ausbeuten an dem 2-Nitroderivat gesteigert werden können. Über die oxydativen Umwandlungen der beiden neuen *o*-Aminophenole wird an anderer Stelle berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (VI)

a) Aus 3-Hydroxy-5-methyl-benzoësäure

3-Acetoxy-5-methyl-benzoësäure (III): Einer Lösung von 125 g *3-Hydroxy-5-methyl-benzoësäure*⁴⁾ in 2 l 2*n* NaOH läßt man bei anfangs 0° unter Rühren solange *Acetanhydrid* zutropfen, bis die Lösung neutral reagiert. Dann wird dem Reaktionsgemisch eine Probe entnommen, mit Eisessig angesäuert und durch Reiben zur Kristallisation gebracht. Damit wird der Hauptansatz angeimpft und tropfenweise mit 50 ccm Eisessig und mit 100 ccm konz. Salzsäure unter Rühren versetzt. Es muß vermieden werden, daß sich das Produkt ölig abscheidet. Man läßt noch 1 Tag im Eisschrank stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 95% d. Th., Schmp. 105–107° (aus Benzol).

$C_{10}H_{10}O_4$ (194.2) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. C 61.92 H 5.25

3-Acetoxy-5-methyl-benzoylchlorid (IV): Man erhitzt ein Gemisch von 127 g III und 100 ccm *Thionylchlorid* 2 Stdn. auf dem Wasserbad und destilliert das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab. Darauf hält man noch 1 Stde. Vakuum bei 100° und reinigt das so erhaltene *3-Acetoxy-5-methyl-benzoylchlorid* (IV) durch Destillation. Sdp.₂ 134–138°. Beim Abkühlen erstarrt die farblose Flüssigkeit zu einer kristallinen Masse vom Schmp. 39–42°. Ausb. 92% d. Th.

Kondensation und Verseifung zu 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (VI): Eine äther. Lösung von Äthoxymagnesiummalonester wird aus 18 g Magnesium und 120 g *Malonsäure-diäthylester* dargestellt. Zur Kondensation löst man 140 g IV in 200 ccm absol. Äther und läßt die äther. Lösung unter kräftigem Rühren der Lösung des Äthoxymagnesiummalonesters zutropfen. Nach 2 stdg. Erhitzen unter Rückfluß auf dem Wasserbad zersetzt man mit 1 l eiskalter 2*n* H₂SO₄, extrahiert die währ. Phase zweimal mit Äther, wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel.

Der Rückstand wird mit einem Gemisch von 150 ccm Eisessig, 200 ccm Wasser und 20 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit 100 ccm Wasser verdünnt und der gebildete Essigester abdestilliert. Beim Kühlen kristallisiert das *3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon* (VI) in Nadeln aus. Das Filtrat wird mit konz. Natronlauge vorsichtig neutralisiert, wobei weitere Anteile an VI anfallen. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 122–123°. Ausb. 70% d. Th.

$C_9H_{10}O_2$ (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.22 H 6.79

b) *Aus 3-Nitro-5-methyl-benzoësäure*

3-Nitro-5-methyl-acetophenon (VII): Zu 6 g *3-Nitro-5-methyl-benzoësäure* werden 6 g durch Destillation über Leinöl gereinigtes *Thionylchlorid* gegeben. Die Mischung wird unter Rückfluß so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht und die Chlorwasserstoff/Schwefeldioxyd-Entwicklung aufhört. Durch 1 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad i. Vak. wird das entstandene *3-Nitro-5-methyl-benzoylchlorid* von überschüss. Thionylchlorid befreit und in etwa 10 ccm absol. Äther gelöst. Die äther. Lösung wird bei 0° und absoluter Trockenheit aufbewahrt.

Zu einer äther. Lösung von Äthoxymagnesiummalonester (dargestellt aus 0.5 g Magnesium und 5 g *Malonsäure-diäthylester*) gibt man unter kräftigem Rühren die vorstehende Lösung von *3-Nitro-5-methyl-benzoylchlorid* in mehreren Anteilen und erhitzt anschließend noch etwa 1/2 Stde. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ccm eiskalter 2n H_2SO_4 angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen und der Äther abdestilliert. Den rohen *3-Nitro-5-methyl-benzoylmalonester* versetzt man mit einer Lösung von 7 ccm Eisessig, 0.8 ccm konz. Schwefelsäure und 5 ccm Wasser und kocht 8 Stdn. unter Rückfluß. Hierbei tritt Verseifung und Decarboxylierung zu *3-Nitro-5-methyl-acetophenon* (VII) ein. Das Reaktionsgemisch verdünnt man nach dem Abkühlen mit Wasser, extrahiert VII mit Äther und kristallisiert den Verdampfungsrückstand aus Benzin (60–70°) um. Schmp. 69.5–70.5°.

$C_9H_9NO_3$ (179.2) Ber. C 60.40 H 5.03 N 8.05 Gef. C 60.24 H 5.07 N 7.79

3-Amino-5-methyl-acetophenon (VIII): In 100 ccm Äthanol wird *Raney-Nickel* vorhydriert. Dann gibt man 1.3 g VII hinzu und hydriert bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur. Die Aufnahme des Wasserstoffs kann durch Erwärmung beschleunigt werden und ist nach etwa 15 Stdn. beendet. Man filtriert vom Katalysator ab, engt auf 5 ccm ein und erhält bei langsamem Abkühlen das *3-Amino-5-methyl-acetophenon* (VIII) in derben, gelblichen Nadeln vom Schmp. 126–127° (aus Benzol oder Benzol/Benzin).

$C_9H_{11}NO$ (149.2) Ber. C 72.50 H 7.38 N 9.40 Gef. C 72.44 H 7.45 N 9.61

Diazotierung von VIII und Verkochung zu 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (VI): 3.5 g VIII werden in 35 ccm 2n H_2SO_4 unter leichtem Erwärmen gelöst und von einem evtl. ungelöst gebliebenen Rückstand abfiltriert. Darauf wird mit 8.4 ccm 20-proz. Natriumnitritlösung unter Eiskühlung diazotiert und noch 1 Stde. bei 0° stehengelassen.

Man erhitzt nun eine Lösung von 7 g Kupfersulfat in 35 ccm 1n H_2SO_4 1 Stde. mit etwas Kupferpulver und gießt dazu langsam die oben hergestellte Diazoniumsalzlösung; nach beendeter Zugabe wird kurz aufgekocht. Ein Teil des *3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons* (VI) scheidet sich dabei als braunes Öl ab, das beim Erkalten fest wird; ein anderer Teil kristallisiert beim Erkalten der Lösung fast farblos aus. Rohausb. 3 g. Aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, erhält man 70% d. Th. farblose Nadeln vom Schmp. 122–123°. Das Produkt ist mit der unter a) beschriebenen Verbindung identisch.

Nitrierung des 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons (VI) in Acetanhydrid

2.4.6-Trinitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (X): 5.8 g VI werden in 40 ccm Acetanhydrid gelöst und unter Kühlung und Rühren tropfenweise mit einer Mischung von 9 ccm rauchender Salpetersäure (d 1.52) und 6 ccm Acetanhydrid versetzt (Reaktionstemp. um 10°, Reaktionsdauer 1 1/2 Stdn.). Die Nitrierlösung wird auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, die äther. Phase gewaschen und mit 10-proz. Natriumacetatlösung ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der Natriumacetatlösung mit 5n H_2SO_4 werden etwa 23% d. Th. *2.4.6-Trinitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon* (X) in gelben Nadeln vom Schmp. 195–196° (aus Benzol) erhalten.

$C_9H_7N_3O_8$ (285.2) Ber. C 37.95 H 2.47 N 14.74 Gef. C 37.89 H 2.31 N 14.55

Nitrierung des 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenons (VI) in absol. Äther

20 g VI suspendiert man in 150 ccm absol. Äther und kühlt das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß auf -20° . Dazu gibt man auf einmal eine Lösung von 20 ccm rauchender Salpetersäure (d 1.52) in 50 ccm absol. Äther, die bei -60° hergestellt wurde. Man röhrt so lange bei -15 bis -10° Innentemperatur, bis sich alles Ausgangsmaterial gelöst hat und sich gelbe Kristalle abscheiden (Dauer etwa 7 Std.). Dann wird auf Eis gegossen und die äther. Lösung zur Entfernung rot gefärbter Verunreinigungen mehrmals mit 10-proz. Natriumacetatlösung ausgeschüttelt. Danach wird mit Natriumcarbonatlösung extrahiert und diese mit Essigsäure angesäuert. Das sich ölig abscheidende Gemisch der Nitroverbindungen erstarrt bald. Rohausb. 63 % d. Th.

Trennung der isomeren Nitroverbindungen durch Kristallisation

2.75 g des durch Nitrieren von VI erhaltenen Isomerengemisches werden in 80 ccm Benzol heiß gelöst. Das bei Raumtemperatur zuerst anfallende Kristallat wird aus Benzol weiter umgelöst und liefert 6-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (IXc) in gelben Nadeln vom Schmp. $148-150^\circ$. Ausb. 29 % d. Th. (bez. auf VI).

$C_9H_9NO_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.72 H 4.80 N 6.88

Die erste Mutterlauge wird etwa auf die Hälfte eingeengt. Bei 0° kristallisiert das 4-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (IXb), das aus Benzin ($90-100^\circ$) in elsenbeinsfarbenen Nadeln vom Schmp. $148-150^\circ$ erhalten wird. Ausb. 23 % d. Th. (bez. auf VI).

$C_9H_9NO_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.78 H 4.82 N 7.01

Der Trockenrückstand der Mutterlauge wird mehrmals aus Benzin ($90-100^\circ$) umkristallisiert und ergibt das 2-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (IXa) in gelben Kristalldrusen vom Schmp. $66-67^\circ$. Ausb. 4 % d. Th. (bez. auf VI).

$C_9H_9NO_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 Gef. C 55.02 H 4.78

4-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (XII): Durch katalyt. Hydrierung der 4-Nitroverbindung IXb vom Schmp. $148-150^\circ$ mit Raney-Nickel in Methanol wird die 4-Amino-verbindung XII erhalten, deren Hydrochlorid den Zers.-P. $195-198^\circ$ zeigt. Ausb. 92 % d. Th.

Die Charakterisierung erfolgte als Benzoxazinonderivat.

5-Methyl-3-phenyl-7-acetyl-[benzo-1,4-oxazinon-(2)]¹⁰⁾

Eine Probe von XII wird mit der äquiv. Menge Phenylglyoxylsäure-äthylester auf 110° erhitzt. Nach kurzer Zeit erstarrt das zuerst flüssige Gemisch, das Benzoxazinon kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 166° .

$C_{15}H_{13}NO_3$ (255.3) Ber. C 73.11 H 4.69 N 5.02 Gef. C 73.11 H 4.76 N 5.14

2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (I): Das Hydrochlorid, das wie vorstehend aus der 2-Nitroverbindung IXa vom Schmp. $66-67^\circ$ in 80-proz. Ausb. dargestellt wurde, zeigt den Zers.-P. $194-196^\circ$.

$C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (201.6) Ber. C 53.60 H 6.00 N 6.95 Gef. C 53.40 H 5.83 N 6.98

Kondensation des Aminophenol-Gemisches mit Oxalessigester

5 g (25 mMol) des Gemisches der isomeren Nitroverbindungen IXa-c werden in Methanol mit Raney-Nickel hydriert, das Filtrat mit 3 ccm (19 mMol) Oxalessigsäure-diäthylester versetzt und unter Rückfluß 1 Stde. gekocht. Danach kristallisiert bei 0° ein Oxazinongemisch vom Schmp. $126-140^\circ$, Fraktion A, aus. Ausb. 20 % d. Th.

Zur heißen methanol. Lösung der Fraktion A wird vorsichtig heißes Wasser gegeben, wobei der *5-Methyl-7-acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylester* (XIII) ausfällt. Er wird heiß abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 153–154°.

$C_{15}H_{15}NO_5$ (289.2) Ber. C 62.30 H 5.23 N 4.85 Gef. C 62.22 H 5.33 N 5.31

Das Filtrat der Fraktion A wird nach Zugabe von weiteren 3 ccm Oxalessigsäure-diäthylester unter Stickstoff bei 100–140° Badtemp. eingeengt. Nach Zugabe von Methanol kristallisiert bei 0° ein Oxazinongemisch, Fraktion B, vom Schmp. 135–142°. Ausb. 29 % d. Th.; Gesamtausb. der Fraktionen A und B 49 % d. Th.

Fraktion B löst man heiß in absolutem Methanol und leitet bis zur Sättigung Chlorwasserstoff ein. In der Kälte kristallisiert der *7-Methyl-5-acetyl-[benzo-1.4-oxazinon-(2)]-essigsäure-(3)-äthylester* (XIV) vom Schmp. 172–173° (aus Methanol).

$C_{15}H_{15}NO_5$ (289.2) Ber. C 62.30 H 5.23 N 4.85 Gef. C 62.28 H 5.38 N 5.42

Kondensation der reinen *o*-Aminophenole XII und I mit Oxalessigester

4-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (XII) wird in methanol. Lösung mit der äquiv. Menge Oxalessigsäure-diäthylester 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten kristallisiert das *Benzoxazinon* XIII vom Schmp. 153–154° in etwa 90-proz. Ausb.

2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon (I) wird in gleicher Weise mit Oxalessigester umgesetzt und liefert das *Benzoxazinon* XIV vom Schmp. 172–173° in etwa 85-proz. Ausb.

RUDOLF CRIEGEE und ALBRECHT MOSCHEL

Eine verbesserte Darstellung für Dichlor-tetramethyl-cyclobuten

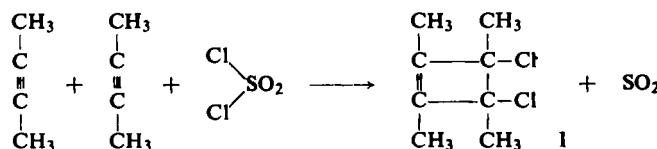
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 26. Mai 1959)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Stefan Goldschmidt zum 70. Geburtstag

Das in der Überschrift genannte Cyclobutenderivat kann aus Butin-(2) und Chlor bei Anwesenheit von Borfluorid in 45-proz. Ausbeute gewonnen werden.

3,4-Dichlor-1,2,3,4-tetramethyl-cyclobuten-(1) (I) ist die Schlüsselsubstanz zur Herstellung zahlreicher permethylierter Cyclobutan-, Cyclooctan- und Tricyclooctanderivate^{1,2)}. Es wurde 1952 von I. W. SMIRNOW-SAMKOW³⁾ entdeckt, der es aus Butin-(2) und Sulfurylchlorid nach folgender Gleichung gewann:



1) R. CRIEGEE und G. LOUIS, Chem. Ber. 90, 417 [1957].

2) R. CRIEGEE und G. SCHRÖDER, Angew. Chem. 71, 70 [1959]; Liebigs Ann. Chem. 623, 1 [1959].

3) Ber. Akad. Wiss. UdSSR 83, 869 [1952]; C. 1954, 1939; I. W. SMIRNOW-SAMKOW und N. A. KOSSTROMINA, Ukrain. chem. J. 21, 233 [1955]; C. 1957, 9899.