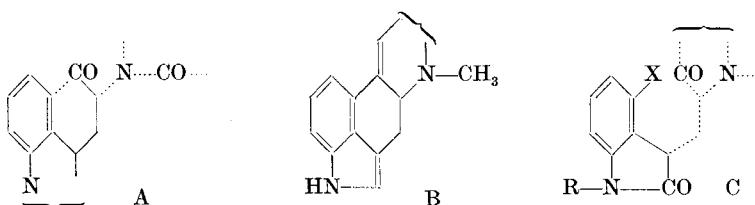


## 54. Umsetzungen des o-Nitrophenylessigesters und des 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäureesters

von A. Romeo<sup>1)</sup>, H. Corrodi und E. Hardegger.

(25. I. 55.)

Die in der Überschrift erwähnten Umsetzungen wurden vor etwa 2 Jahren als orientierende Versuche zur Herstellung geeigneter Ausgangsmaterialien für die Synthese der Lysergsäure oder ihr nahestehender Verbindungen (Teilformel B) durchgeführt. Als geeignet betrachteten wir damals u. a.<sup>2)</sup> Derivate des  $\alpha$ -Tetralins (Teilformel A) mit den Vorstufen II, III etc. und der 4-Halogen-oxindole<sup>3)</sup> (Teilformel C) mit den Vorstufen XI, XII etc.



Die Herstellung der  $\alpha$ -(o-Nitrophenyl)-glutarsäure (III) erfolgte nach *M. Kotake, T. Sakan & T. Miwa*<sup>4)</sup> durch Anlagerung des o-Nitrophenylessigesters (I) an den sehr leicht polymerisierenden Methylenmalonester<sup>5)</sup> zum Tricarbonester II, der anschliessend sauer verseift und decarboxyliert wurde. Wie wir zeigen konnten, gelingt es leicht, den in dieser Reaktionsfolge als Zwischenprodukt auftretenden  $\alpha$ -(o-Nitrophenyl)- $\gamma$ -carbäthoxy-glutarsäureester (II) in analysenreiner Form zu isolieren. Die Glutarsäure III wurde mit Diazomethan in den flüssigen Dimethylester IIIa und mit Acetanhydrid in das bei 121–123° u. Zers. schmelzende Anhydrid IV umgewandelt.

Obwohl nach Reduktion der Nitrogruppe die Umwandlung der Ester II und IIIa bzw. des Anhydrids IV in Tetralone bzw. tricyclische Verbindungen vom Typ A recht aussichtsreich erschien, wurden die weitere Bearbeitung in dieser Richtung eingestellt und die Versuche zugunsten der Halogen-Derivate vom Typus C vorangetrieben.

<sup>1)</sup> Gegenwärtige Adresse: Istituto Chimico, Città Universitaria, Roma.

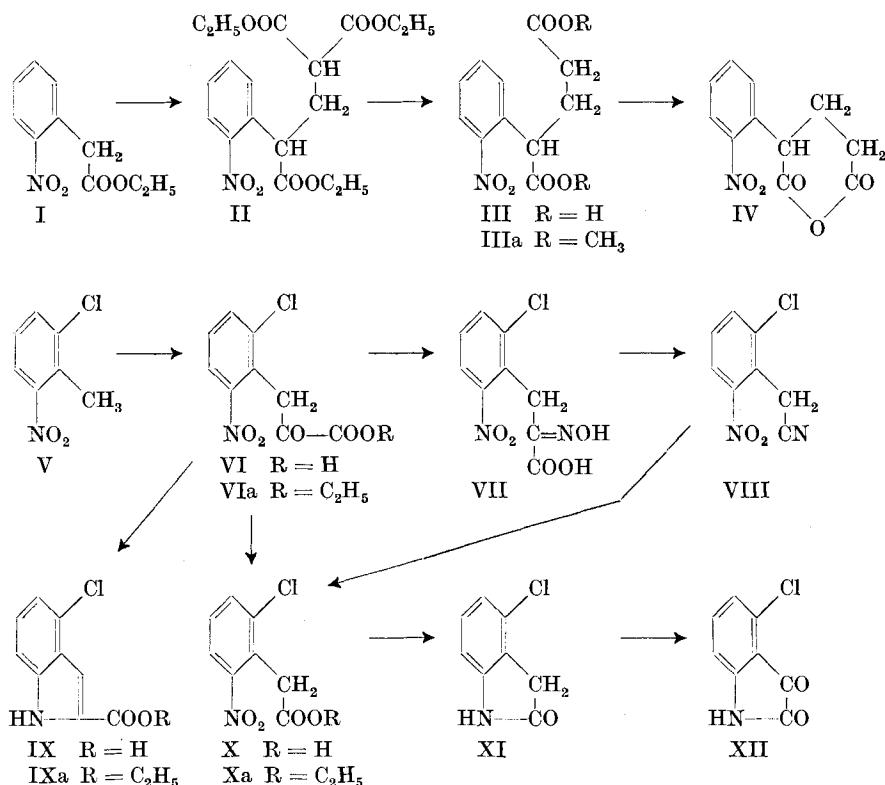
<sup>2)</sup> Vgl. dazu auch die Herstellung des Indol-4-aldehyds, *E. Hardegger & H. Corrodi*, *Helv. 37*, 1826 (1954).

<sup>3)</sup> Vgl. *H. Plieninger & T. Suehiro*, *Chem. Ber. 87*, 882 (1954).

<sup>4)</sup> *J. Amer. chem. Soc. 72*, 5085 (1950).

<sup>5)</sup> Hergestellt nach *H. A. Vansheidt, A. M. Itenberg & M. N. Pazi*, *Ž. obšč. Chim. 15*, 574 (1945), bzw. *Chem. Abstr. 40*, 4668<sup>2</sup> (1946).

Hier diente als Ausgangspunkt die schon von F. C. Uhle<sup>1)</sup> beschriebene Umsetzung des 2-Chlor-6-nitro-toluols (V) mit Oxalester zum 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäureester (VIa) bzw. zur Säure VI, die von uns nach Ausarbeitung der Reaktionsbedingungen stets in ca. 80-proz. Ausbeute erhalten wurde. Die analoge Kondensation von  $\alpha$ -Nitro-tetralin bzw. o-Nitro-äthylbenzol<sup>2)</sup> mit Oxalester konnte, offenbar infolge sterischer Hinderung, nicht durchgeführt werden.



Das Oxim VII konnte ohne Isolierung der Zwischenprodukte VIa und VI aus dem 2-Chlor-6-nitrotoluol in einer Operation hergestellt werden<sup>3)</sup>. Das aus dem Oxim VII mit Acetanhydrid bereitete<sup>3)</sup> kristallisierte Nitril VIII gab beim Verseifen mit heißer Salzsäure die als Äthylester Xa charakterisierte 2-Chlor-6-nitro-phenylessigsäure (X), welche präparativ zweckmässiger aus der  $\alpha$ -Ketosäure VI in alkalischer Lösung mit Wasserstoffperoxyd<sup>4)</sup> hergestellt wird.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **71**, 761 (1949).

<sup>2)</sup> W. Wislicenus & E. Thoma, Liebigs Ann. Chem. **436**, 43 (1924).

<sup>3)</sup> Vgl. V. Rousseau & H. G. Lindwall, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3047 (1950).

<sup>4)</sup> Vgl. A. Reissert, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 1043 (1897).

Während die schon von *Uhle* (l. c.) beschriebene Reduktion der  $\alpha$ -Ketosäure VI mit Eisen-(II)-hydroxyd in Ammoniak zur 4-Chlor-indol-2-carbonsäure (IX) führt, deren Äthylester IXa bei 143° schmolz, gelangt man von der Säure X mit demselben Reduktionsmittel nach bekannten analogen Beispielen<sup>1)</sup> zum 4-Chlor-oxindol (XI), das mit Selendioxyd zu dem in langen roten Nadeln kristallisierenden 4-Chlor-isatin (XII)<sup>2)</sup> oxydiert wurde.

*A. Romeo* dankt dem *Consiglio Nazionale di Ricerche* in Rom für ein Stipendium, welches ihm die Ausführung dieser Untersuchung erlaubte.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

$\alpha$ -(o-Nitrophenyl)- $\gamma$ -carbäthoxy-glutarsäure-diäthylester (II aus I). Das nach *M. Kotake, T. Sakan & T. Miwa*<sup>4)</sup> aus o-Nitrophenylessigsäure-äthylester (I) und Methylenmalonester hergestellte Präparat II wurde zur Analyse bei 160° im Hochvakuum destilliert.

$C_{18}H_{23}O_8N$	Ber. C 56,68	H 6,08	N 3,67%
	Gef. „ 56,41	„ 6,40	„ 3,67%

$\alpha$ -(o-Nitrophenyl)-glutarsäure-dimethylester (IIIa aus III). Die aus dem Tricarbonsäureester II hergestellte<sup>4)</sup>  $\alpha$ -(o-Nitrophenyl)-glutarsäure (III) vom Smp. 148° wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der Dimethylester IIIa wurde zur Analyse bei 140° im Hochvakuum destilliert.

$C_{13}H_{15}O_6N$	Ber. C 55,51	H 5,38	N 4,98%
	Gef. „ 55,54	„ 5,38	„ 4,97%

$\alpha$ -(o-Nitrophenyl)-glutarsäure-anhydrid (IV aus III). 0,3 g Dicarbonsäure III wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid kurz zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Das 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat schmolz bei 121–123° (u. Zers.).

$C_{11}H_9O_5N$	Ber. C 56,17	H 3,86	N 5,96%
	Gef. „ 56,21	„ 3,79	„ 5,95%

2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (VI aus V). Die Vorschrift von *F. C. Uhle*<sup>5)</sup> gab höchstens 40% Ausbeute. Sie wurde wie folgt abgeändert:

4,0 g Kalium wurden in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol gelöst und mit 150 cm<sup>3</sup> abs. Äther versetzt. Zu dieser leicht gelblichen Kaliumäthylat-Lösung wurden 14,6 g frisch destillierter Oxalsäure-diäthylester und 17,2 g 2-Chlor-6-nitro-toluol (V) zugefügt. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort tiefrot. Es wurde 5 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht, wobei der Kolbeninhalt fast ganz zu einem roten Brei erstarrte, während der Äther farblos blieb. Nach dem Abkühlen wurde das rote Enolsalz des 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure-äthylesters (VIa) abgenutscht, gut mit abs. Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute 27 g (87%).

27 g Enolsalz wurden in 200 cm<sup>3</sup> Wasser aufgeschlämmt und unter häufigem Schütteln 4 Std. stehengelassen. Nachdem von ungelösten Flocken abfiltriert worden war, wurde die nunmehr dunkelbraun gewordene Lösung angesäuert, wobei sich die 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (VI) sofort kristallin ausschied. Nach einmaliger

<sup>1)</sup> Z. B. G. Heller, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 2777 (1916).

<sup>2)</sup> Von A. E. Senechal, H. Sargent, J. F. Mead & J. B. Koepfli, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2695 (1946), auf anderem Wege hergestellt.

<sup>3)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **72**, 5085 (1950).

<sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. **71**, 761 (1949).

Kristallisation aus Benzol schmolz die Säure VI bei 114° und zeigte mit einer nach F. C. Uhle<sup>1)</sup> hergestellten Probe keine Smp.-Depression. Ausbeute 19,5 g (81%) (über beide Stufen gerechnet).

**Oxim der 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (VII).** Einer gekühlten Lösung von 23 g Natrium in 400 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurden 146 g Äthyl-oxalat und 171,6 g 2-Chlor-6-nitro-toluol zugefügt. Die sich sofort tiefrot färbende Lösung wurde 40 Min. unter Rückfluss gekocht.

Durch Wasserdampfdestillation wurden Alkohol und nicht umgesetztes 2-Chlor-6-nitro-toluol entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit Norit behandelt und filtriert. Nach Abkühlung auf 40—50° wurde eine Lösung von 48,6 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 75 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O zugefügt. Mit Sodalösung wurde alkalisch gemacht, über Nacht stehengelassen und dann mit Salzsäure angesäuert. Das ausfallende Öl wurde ausgeäthert und der Rückstand nach dem Abdampfen des Äthers aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Das bei 153° schmelzende Präparat wurde zur Analyse 48 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> Cl	Ber. C 41,80	H 2,13	N 10,83%
Gef. „, 41,61	„, 2,81	„, 10,35%	

**2-Chlor-6-nitro-phenyl-acetonitril (VIII aus VII).** 14 g Oxim VII wurden in kleinen Portionen zu 13 cm<sup>3</sup> auf 110° vorgewärmtes Acetanhydrid gegeben. Die Temperatur wurde während der Zugabe des Oxims zwischen 110° und 120° gehalten. Nach dem Abklingen der heftigen Kohlensäureentwicklung wurde die Lösung 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach ½ Std. wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert, in Methylenechlorid gelöst, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Das zur Analyse 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknete Präparat schmolz bei 72°.

C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl	Ber. C 48,87	H 2,56	N 14,25%
Gef. „, 48,86	„, 2,48	„, 14,27%	

**2-Chlor-6-nitro-phenylessigsäure (X aus VIII).** 2 g Nitril VIII wurden mit 50 cm<sup>3</sup> 15-proz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Methylenechlorid extrahiert und die Säure X aus der Methylenechlorid-Lösung mit Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der wässrig-alkalischen Lösung wurden 1,8 g Säure X erhalten, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert bei 195° schmolz.

C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> NCl	Ber. C 44,57	H 2,81	N 6,50%
Gef. „, 44,68	„, 2,99	„, 6,36%	

**Äthylester Xa.** 1,3 g Säure X wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol gelöst. Die Lösung wurde mit HCl gesättigt, 10 Min. zum Sieden erhitzt und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der neutral gewaschene ölige Rückstand (1,3 g) wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° destilliert.

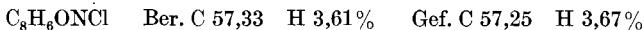
C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> NCl	Ber. C 49,29	H 4,14	N 5,75%
Gef. „, 49,33	„, 4,12	„, 5,65%	

**2-Chlor-6-nitro-phenylessigsäure (X aus VI).** 3 g 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (VI) wurden in 20 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung allmählich mit 12 cm<sup>3</sup> 15-proz. Wasserstoffsperoxyd versetzt. Die anfangs tiefrote Lösung hellte sich dabei stark auf und wurde leicht bräunlich. Nach 2 Std. Stehen wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei die 2-Chlor-6-nitro-phenylessigsäure (X) sofort auskristallisierte. Nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser farblose lange Nadeln vom Smp. 192—193°. Zur Analyse wurde das Präparat bei 140° sublimiert.

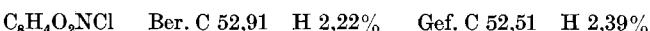
C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> NCl	Ber. C 44,57	H 2,81%	Gef. C 44,67	H 2,96%
--	--------------	---------	--------------	---------

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. 71, 761 (1949).

**4-Chlor-oxindol (XI aus X).** 2 g 2-Chlor-6-nitro-phenylessigsäure (X) wurden in 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Ammoniak gelöst und zu einer Mischung von 20 g FeSO<sub>4</sub> · 7aq, 7,5 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak und 75 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Nach fünfminütigem Kochen wurde filtriert und der Ferrihydroxyd-Niederschlag gut mit verdünntem Ammoniak nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden angesäuert. Nach 12-std. Stehen bei 0° wurde das auskristallisierte 4-Chlor-oxindol abfiltriert, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 213–214°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

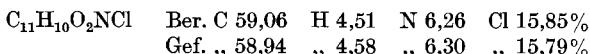


**4-Chlor-isatin (XII aus XI).** 1,16 g 4-Chlor-oxindol (XII) wurden mit 0,78 g Selendioxyd in 25 cm<sup>3</sup> Dioxan zwei Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Selen abfiltriert und das rote Filtrat mit 50 cm<sup>3</sup> Aceton verdünnt. Diese Lösung wurde zur Entfernung von amorphem Selen durch eine Säule von 10 g Alox II filtriert. Nach der Eluierung mit Aceton wurde das Lösungsmittel verdampft und das zurückbleibende 4-Chlor-isatin (XII) aus Aceton umkristallisiert. Lange rote Nadeln vom Smp. 251°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 150° sublimiert wurden.



**4-Chlor-indol-2-carbonsäure (IX),** dargestellt durch Reduktion von 2-Chlor-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure (VI) nach *F. C. Uhle*<sup>1)</sup>.

**Äthylester IXa** (aus IX). 2 g Säure IX wurden mit 2 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 25 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisierte der Ester sofort aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 143°. Ausbeute 90%. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 130° sublimiert.



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die im Formelschema skizzierten Umsetzungen wurden orientierungshalber durchgeführt, um Ausgangsmaterialien für die Totalsynthese von Verbindungen der Ergolinreihe zu beschaffen. Die Ester II, IIIa, die Säure III und ihr Anhydrid IV sowie das 4-Chlor-oxindol (XI) und das 4-Chlor-isatin (XII) erscheinen für weitere synthetische Versuche geeignet.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

---

<sup>1)</sup> L. c.

---