

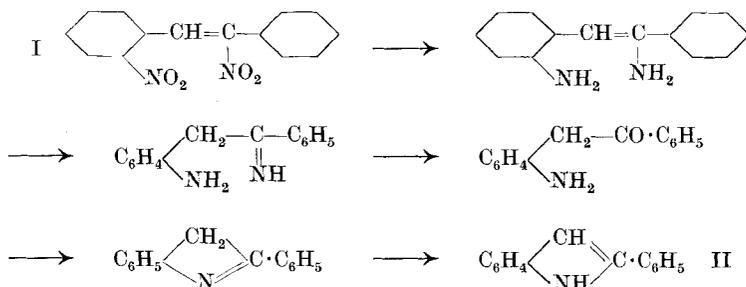
51. Über die Kondensation von o-Nitro-benzaldehyd mit Phenyl-nitro-methan.

(40. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyelen¹⁾)

von Paul Ruggli und B. Hegedüs.

(13. II. 39.)

Da wir für präparative Zwecke o, μ' -Dinitro-stilben (I) benötigten, haben wir die noch nicht beschriebene Kondensation von o-Nitro-benzaldehyd mit Phenyl-nitro-methan ausgeführt²⁾; am besten verläuft sie in Alkohol bei Gegenwart von wenig Methylamin, während Diäthylamin und Benzylamin schlechtere Resultate ergaben. Man erhält mit 30 % Ausbeuten das hellgelbe o, μ' -Dinitro-stilben (I), von dessen Reaktionen wir vorläufig die Reduktion untersucht haben. Sie führt sowohl auf katalytischem wie auf chemischem Wege zum 2-Phenyl-indol (II), das ohne Zweifel über die folgenden Reaktionsstufen entstanden ist.

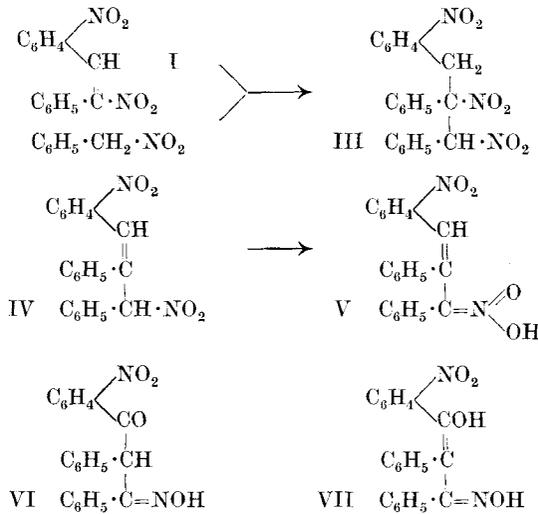


Neben dem o, μ' -Dinitro-stilben entsteht bei der erwähnten Kondensation zu 8 % noch ein farbloser Körper, der sich als o-Nitro-benzoyl-benzoyl-phenyl-methan-monoxim (VI oder Enol VII) erweist, das durch weiteren Umsatz des o, μ' -Dinitro-stilbens mit überschüssigem Phenyl-nitromethan entstanden ist; man kann diese Substanz (VI bzw. VII) daher auch aus fertigem o, μ' -Dinitro-stilben (I) und einer Molekel Phenyl-nitro-methan in guter Ausbeute darstellen.

¹⁾ Letzte Mitteilung Helv. **22**, 147 (1939).

²⁾ Über die Kondensation des p-Nitro-benzaldehyds vgl. *J. W. Baker* und *L. S. Wilson*, Soc. **1927**, 842. Ältere Lit. *Knoevenagel*, B. **37**, 4502 (1904); *Heim*, B. **44**, 2016 (1911); *Meisenheimer* und *Weibezahn*, B. **54**, 3197 (1921); *Kohler* und *Barrett*, Am. Soc. **46**, 2105 (1924).

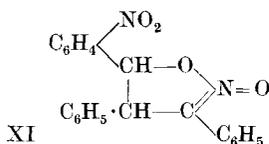
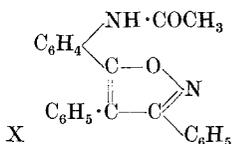
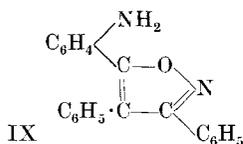
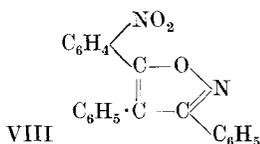
Die analytische Formel $C_{21}H_{16}O_4N_2$ zeigt, dass bei der letztgenannten Kondensation eine Molekel salpetrige Säure abgespalten wurde, die sich übrigens bei dem Versuch mit dem zur Kondensation verwendeten Methylamin unter Stickstoffentwicklung umsetzt. Bezüglich der Entstehung des Körpers schliessen wir uns einer Auffassung an, die für einen ähnlichen Fall von *Heim*¹⁾ und von *D. E. Worrall*²⁾ bestätigt wurde. Danach ist in unserem Falle aus *o*, μ' -Dinitrostilben und Phenyl-nitro-methan zunächst ein Additionsprodukt III entstanden, das unter Abspaltung von salpetriger Säure in die Substanz IV überging, deren Aci-Form V infolge einer inneren Disproportionierung das genannte Oxim VI bzw. VII ergibt.



Kalte verdünnte Alkalien lösen das Oxim (VI) mit hellgelber Farbe, wahrscheinlich als Natriumsalz des Enols (VII); Säure fällt daraus die unveränderte Substanz (VI) aus. Kocht man das Oxim (VI) mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd, so tritt keine Verseifung ein, sondern es entstehen aus der roten Lösung schliesslich gelbe Krystalle, die aus (VII) durch eine Wasserabspaltung entstanden sind; es liegt das 3,4-Diphenyl-5-(*o*-nitrophenyl)-isoxazol (VIII) vor. Warmer Eisessig bewirkt ebenfalls sehr leicht diesen Ringschluss, sodass bei der Reduktion der Nitrogruppe des Oxims (VI) mit Zinkstaub und warmem Eisessig direkt das 3,4-Diphenyl-5-(*o*-aminophenyl)-isoxazol (IX) erhalten wird. Es entsteht auch durch katalytische Reduktion des Nitro-isoxazols (VIII) unter Aufnahme von 6 Wasserstoffatomen. Das Amin ist in Säure löslich und gibt ein Acetylderivat (X).

¹⁾ B. 44, 2016 (1911).

²⁾ Am. Soc. 57, 2299 (1935); C. 1936, I, 2744.



Die katalytische Hydrierung des Oxims (VI) ergab unter Aufnahme von 8 Wasserstoffatomen einen farblosen Körper vom Smp. 222^o, der nach seiner Formel C₂₁H₁₇ON oder C₂₁H₁₅ON u. a. ein Stickstoffatom weniger hat als das Ausgangsmaterial. Aus der Entwicklung von Ammoniak geht hervor, dass der Oximrest reaktiv abgespalten worden ist. Man könnte das Entstehen einer neuen Ketongruppe erwarten, die unter Wasserabspaltung mit der Aminogruppe des o-Aminophenyl-Restes ein 2,3-Diphenyl-4-oxychinolin C₂₁H₁₅ON ergäbe. Doch ist letztere Verbindung bereits bekannt und nach ihrem Schmelzpunkt (über 300^o) mit unserem Präparat nicht identisch, so dass dieser letztere Reaktionsverlauf noch nicht abgeklärt ist.

Experimenteller Teil.

Kondensation von o-Nitro-benzaldehyd mit Phenyl-nitro-methan. o,μ'-Dinitro-stilben (I) und o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methan-oxim (VI).

In 5 kleinen Kolben werden je 3 g reiner o-Nitro-benzaldehyd in 6 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 3 cm³ Phenyl-nitro-methan (geringer Überschuss) versetzt. Dann gibt man 0,6 cm³ 33-proz. absolut alkoholische Methylaminlösung hinzu, erwärmt kurze Zeit zum Sieden und lässt lose verschlossen an einem kühlen Orte stehen. Am nächsten Tage zeigen sich Krystalle, deren Abscheidung durch Eiskühlung und Reiben beschleunigt wird. Nach 3 Tagen wird die vereinigte Masse abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen (Filtrat I), wobei das Krystallisat fast ganz farblos wird. Die Substanz wiegt 13 g und lässt sich durch fraktionierte Fällung aus Chloroform mit Petroläther in die beiden obengenannten Körper zerlegen.

Hierzu löst man in 65 cm³ Chloroform, filtriert von Verunreinigungen ab und versetzt noch warm mit 75 cm³ Petroläther. Man reibt die Gefässwand bis zur Abscheidung von kleinen schneeweissen Krystallen (nicht länger), stellt 15 Minuten in Eiswasser und filtriert den voluminösen Niederschlag ab, ohne die Gefässwand zu berühren, worauf man mit ganz wenig Petroläther nachwäscht (Filtrat II). Der auf dem Wasserbad getrocknete Niederschlag ist fast reines o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methan-oxim (VI) und schmilzt nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther bei 164^o; Ausbeute 1,9 g. Leichtlöslich in Chloroform,

Aceton, Benzol, Essigester, weniger leicht in Alkohol, unlöslich in Petroläther.

5,509 mg Subst. gaben 14,140 mg CO₂ und 2,245 mg H₂O

5,755 mg Subst. gaben 0,390 cm³ N₂ (20°, 744 mm)

C ₂₁ H ₁₆ O ₄ N ₂	Ber. C	70,00	H	4,44	N	7,77%
	Gef. „	70,07	„	4,53	„	7,73%

Eine weitere Menge derselben Substanz erhält man, wenn man das Filtrat I in 400 cm³ 10-proz. Salzsäure giesst und das Öl in Äther aufnimmt. Der Äther wird zur Entfernung von Phenyl-nitro-methan mehrmals mit 5-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdunstet. Das rote Öl wird in kochendem Chloroform gelöst und mit 50 cm³ Petroläther gefällt, wodurch man weitere 1,1 g o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methan-oxim erhält. Die Filtrate hinterlassen 5 g eines nach Benzaldehyd riechenden Öles.

Die Substanz ähnelt in ihren Eigenschaften dem Dibenzoyl-phenyl-methan-monoxim von *D. E. Worrall*¹⁾; charakteristisch ist der leichte Ringschluss zum Isoxazol (VIII), der beim Behandeln mit Alkalien oder Säuren eintritt.

Das obenbeschriebene Filtrat II lässt man nach Zusatz von weitem 40 cm³ Petroläther über Nacht stehen. Dabei scheiden sich 3,8 g hellgelbe Nadelchen von o, μ'-Dinitro-stilben aus. Das Filtrat gibt beim weitem Verdunsten weitere 4,4 g. Die gesamten 8,2 g werden aus 120 cm³ Alkohol umkrystallisiert; centimeterlange hellgelbe Nadeln vom Smp. 106°, Reinausbeute 5,8 g.

4,213 mg Subst. gaben 9,580 mg CO₂ und 1,375 mg H₂O

6,246 mg Subst. gaben 0,569 cm³ N₂ (20°, 737 mm)

C ₁₄ H ₁₀ O ₄ N ₂	Ber. C	62,22	H	3,70	N	10,37%
	Gef. „	62,02	„	3,65	„	10,29%

Reduktion zu 2-Phenyl-indol. 3 g o, μ'-Dinitro-stilben werden in 120 cm³ kaltem Eisessig gelöst und allmählich mit 25 g Zinkstaub versetzt, wobei die Temperatur auf 60—90° steigt. Schliesslich erwärmt man kurze Zeit auf dem Wasserbad, filtriert und giesst in Eiswasser, wobei sich 2,3 g 2-Phenyl-indol als weisses Pulver abscheiden, die nach Umkrystallisieren aus 25 cm³ Alkohol bei 185° schmelzen und mit einem aus Acetophenon-phenylhydrazon nach *E. Fischer* dargestellten Produkt durch die Mischprobe identifiziert wurden.

3,746 mg Subst. gaben 0,256 cm³ N₂ (20°, 731 mm)

C ₁₄ H ₁₁ N	Ber. N	7,25	Gef. N	7,48%
-----------------------------------	--------	------	--------	-------

Die farblose Lösung in konz. Schwefelsäure wird durch einen Tropfen Salpetersäure dunkelrot gefärbt. Mit Natriumnitrit in Eisessig entsteht 2-Phenyl-3-oximino-ketoindolenin vom Smp. 260°.

3, 4-Diphenyl-5-o-nitrophenyl-isoxazol (VIII).

4 g o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methan-monoxim (VI) werden mit 140 cm³ 26-proz. methylalkoholischer Kaliumhydroxydlösung versetzt und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Es bildet sich

¹⁾ Am. Soc. 57, 2299 (1935); C. 1936, I. 2744.

eine intensiv rote Lösung und nach ca. einer Stunde finden sich in der Flüssigkeit keine unveränderten weissen Flocken mehr; dann ist der Ringschluss beendet. Jetzt wird heiss filtriert und die dunkelrote Flüssigkeit über Nacht in den Eisschrank gestellt. Am nächsten Tag ist sie mit 1,9 g hellgelben Krystallen durchsetzt, die zur Weiterverarbeitung genügend rein sind. Aus Alkohol umkrystallisiert kleine gelbe Nadeln vom Smp. 127°; Ausbeute etwa 50 % der Theorie.

Das 3,4-Diphenyl-5-o-nitrophenyl-isoxazol ist leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, nur Alkohol und Benzol lösen schwer. Auffallend ist der relativ niedere Smp. 127°, denn das Triphenyl-isoxazol schmilzt bei 212°. Offenbar bewirkt die Störung der Symmetrie durch die o-Nitrogruppe diese Erniedrigung.

4,150 mg Subst.	gaben 11,240 mg CO ₂ und 1,710 mg H ₂ O	
4,811 mg Subst.	gaben 0,340 cm ³ N ₂ (20°, 732 mm)	
C ₂₁ H ₁₄ O ₃ N ₂	Ber. C 73,68	H 4,09 N 8,18%
	Gef. „ 73,87	„ 4,61 „ 7,93%

Der Ringschluss gelingt auch mit kochendem wässrigem Alkali, ferner mit Eisessig in der Siedehitze und mit siedenden Mineralsäuren. Die beste Ausbeute lieferte aber die oben beschriebene Methode.

3, 4-Diphenyl-5-o-aminophenyl-isoxazol (IX) und 3, 4-Diphenyl-5-o-acetaminophenyl-isoxazol (X).

1,5 g 3,4-Diphenyl-5-o-nitrophenyl-isoxazol (VIII) werden in 75 cm³ Essigester gelöst und mit *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Für 6 Atome Wasserstoff sind 294 cm³ berechnet. Aufgenommen wurden 305 cm³ in ca. 17 Stunden. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und nach dem Nachwaschen mit Essigester zur Untersuchung in drei Teile geteilt.

a) Zwei Drittel der Lösung liess man langsam verdunsten. Man erhielt so das freie Amin (IX), das aus Alkohol umkrystallisiert rein weisse Schuppen vom Smp. 185° bildet. Die Substanz ist identisch mit dem unten beschriebenen Produkt der chemischen Reduktion des o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methan-monoxims (VI). Als Base löst sie sich leicht in verdünnten Säuren. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist farblos. Reinausbeute 0,52 g.

3,877 mg Subst.	gaben 11,360 mg CO ₂ und 1,825 mg H ₂ O	
4,298 mg Subst.	gaben 0,338 cm ³ N ₂ (24°, 744 mm)	
C ₂₁ H ₁₆ ON ₂	Ber. C 80,76	H 5,12 N 8,85%
	Gef. „ 79,91	„ 5,27 „ 8,85%

Da der Kohlenstoffgehalt immer zu niedrig gefunden wurde, stellte man das folgende Acetylderivat dar, dessen Analyse stimmt.

b) Ein Drittel der ursprünglichen Lösung wurde mit 10 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und der Essigester auf dem Wasserbade abdestilliert. Der Rest wurde in Wasser gegossen, wobei ein Rohprodukt vom Smp. 189° ausfiel. Der Schmelzpunkt steigt nach

zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol auf 192°. Das Acetylderivat bildet kleine farblose Rhomboeder.

4,335 mg Subst.	gaben 12,375 mg CO ₂ und 2,005 mg H ₂ O
5,363 mg Subst.	gaben 0,373 cm ³ N ₂ (21°, 744 mm)
C ₂₃ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber. C 77,97 H 5,08 N 7,90%
	Gef. „ 77,85 „ 5,16 „ 7,90%

Mit der freien Base gibt es eine Schmelzpunktserniedrigung von ca. 25°. Verdünnte siedende Natronlauge verseift es zum Amin; Ausbeute 0,2 g.

Reduktion des o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methanmonoxims.

a) Chemische Reduktion. Bei der Einwirkung von Zinkstaub und Eisessig entsteht ein Körper vom Smp. 185°, der mit dem Reduktionsprodukt des 3,4-Diphenyl-5-o-nitrophenyl-isoxazols identisch war. Die Essigsäure bewirkt zuerst den Ringschluss zum Isoxazol, worauf die Nitrogruppe vom Zinkstaub reduziert wird.

b) Katalytische Reduktion. 3 g o-Nitrobenzoyl-benzoyl-phenyl-methanmonoxim werden in 120 cm³ Essigester gelöst und mit *Raney-Nickel* bei 70° hydriert. Ist der Katalysator ganz frisch dargestellt, so kann man auch bei Zimmertemperatur hydrieren, jedoch verläuft die Wasserstoffaufnahme dann sehr träge. Nach der Aufnahme von ca. 830 cm³ Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Diese Menge entspricht etwa 8 Atomen Wasserstoff.

Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung über Paraffin im Vakuum eingedunstet. Es hinterbleibt ein Krystallbrei, der auf Ton getrocknet 2,55 g wiegt. Er wird aus 40 cm³ Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so kleine schneeweisse Nadeln vom Smp. 222°.

Der Körper ist löslich in Chloroform, Essigester, Dioxan, weniger in Benzol und Äther, sehr schwer löslich in Alkohol. Er löst sich auch in konz. Säure, fällt aber beim Verdünnen wieder aus. Alkali löst ihn nicht. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist farblos.

Die Analyse zeigte, dass bei der Hydrierung ein Stickstoffatom abgespalten wurde, und tatsächlich riecht die Hydrierungsflüssigkeit stark nach Ammoniak und bläut Lackmuspapier. Die Zahlen stimmen am besten auf die Formel C₂₁H₁₇ON und auch annähernd auf C₂₁H₁₅ON. Eine CO-Gruppe konnte nicht nachgewiesen werden, auch gelang die Acetylierung nicht, woraus die Abwesenheit einer primären oder sekundären Aminogruppe zu schliessen ist.

3,928 mg Subst.	gaben 12,225 mg CO ₂ und 2,005 mg H ₂ O
4,494 mg Subst.	gaben 0,194 cm ³ N ₂ (19°, 735 mm)
C ₂₁ H ₁₅ ON	Ber. C 84,84 H 5,05 N 4,71%
C ₂₁ H ₁₇ ON	Ber. „ 84,27 „ 5,34 „ 4,68%
	Gef. „ 84,88 „ 5,71 „ 4,88%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.