

Wissenschaftlicher Teil.

1044. Erwin Karg:

Über die Darstellung von Isonitrosoketonen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel;
Direktor Prof. Dr. K. W. Rosenmund.)

Eingegangen am 24. Mai 1943.

Anlässlich der Darstellung von β -Aryl-alkylaminen¹⁾ durch katalytische Reduktion von Isonitrosoketonen wurden letztere von zahlreichen Aryl-alkylketonen in größerer Menge benötigt. Es wurde daher ein Verfahren gesucht, Isonitrosoketone bequem und in guter Ausbeute darzustellen.

Die Gewinnung von Isonitrosoketonen von Aryl-alkylketonen nach üblichen Verfahren befriedigte keineswegs, sei es, daß diese umständlich waren oder wenig gute Ausbeuten zeitigten.

Die Darstellung der Isonitrosoketone von Aryl-alkylketonen wird im allgemeinen mit einem Nitrit als Salpetrigsäurespender bei Gegenwart einer Säure durchgeführt.

Nach Claisen und Manasse²⁾ kondensiert man das betreffende Keton mit Amylnitrit mit Hilfe von Natriumäthylat. Aus der alkoholischen Lösung scheidet sich nach 12 bis 24 Stunden das rotbraun gefärbte Natriumsalz als dicker Brei ab, der abfiltriert und durch Zugabe der entsprechenden Menge verdünnter Essigsäure zersetzt wird. Schneller und sauberer geht nach Rosenmund und Marcus³⁾ die Kondensation des Ketons mit Amylnitrit und Natriumdraht in absolutem Äther vor sich. Dabei reagiert das Natrium unter leichter Erwärmung und es scheidet sich die Natriumverbindung ab, aus der durch Ansäuern das Isonitrosoketon gewonnen wird. Diese beiden Methoden haben insofern Nachteile, als sich die Natriumsalze als nicht sehr haltbar erwiesen und die Ausbeuten nur 20 bis 30% d. Th. betragen. Ganz ungeeignet zeigten sich diese Verfahren bei dem Versuch, Isonitrosoketone von höheren Aryl-alkylketonen, z. B. vom p-Methoxypropio-phenon und p-Methoxy-butyrophenon, zu erhalten. An Stelle der Isonitrosoketone wurde in den oben erwähnten Fällen Anissäure erhalten. Es setzte also, wie schon häufiger beobachtet worden war, eine Oxydation durch das Nitrit ein. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch bei dem (o-Kresol-methyläther-)methylketon, einem Keton mit kürzester Seitenkette, gemacht.

Nach einem anderen Verfahren⁴⁾, bei dem man Amylnitrit langsam und

¹⁾ Rosenmund und Karg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 1850 (1942).

²⁾ Claisen und Manasse, ebenda 20, 656 (1887).

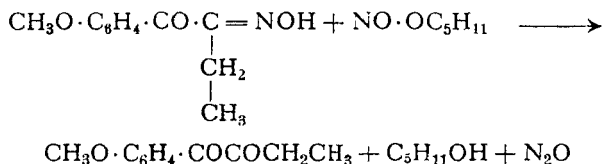
³⁾ Marcus, Dissertation, Kiel 1939.

⁴⁾ Claisen und Manasse, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 526 (1889).

unter Abkühlung zu dem Salzsäureketon-Gemisch gibt, resultierten bei den höheren Aryl-alkylketonen ebenfalls nur die betreffenden Karbonsäuren.

Eine Kondensation mit Amylnitrit und Chlorwassertoff, die bei Knorr und Hörlein⁵⁾ angegeben wird, bei der in ein Gemisch des Ketons mit Eisessig und Amylnitrit unter guter Kühlung eiskalt gesättigter Eisessig-Chlorwasserstoff gegeben wird, zeitigte dieselben schlechten Ergebnisse.

Der Mißerfolg bzw. die schlechten Ausbeuten bei den letztgenannten Kondensationsarten veranlaßte nach dem Verbleib des Ketons zu forschen, da nur verhältnismäßig wenig Säure entstand. Es wurde angenommen, daß als Nebenprodukt ein Diketon auftrat. Für seine Bildung sprach der Umstand, daß bekanntlich Diketone aus Isonitrosoketonen durch Zersetzen mit Nitrit dargestellt werden können⁶⁾ und nach Claisen und Manasse⁷⁾ ein Überschuß von Nitrit das Isonitrosoketon weiter verändert, indem die Oximidogruppe durch Sauerstoff ersetzt wird. Für das p-Methoxy-butyrophenon wäre z. B. folgender Fall gegeben:



wobei das Nitrit das Diketon zur Säure weiter oxydieren kann. Tatsächlich konnte aus dem vom Natriumsalz der Säure abfiltrierten Äther ein Rückstand isoliert werden, der die Silberspiegelreaktion⁸⁾ der Diketone gab.

Besser eignet sich die Modifikation eines Verfahrens, das von Hartung und Munch⁹⁾ angegeben wird, bei dem das Keton in einem indifferenten organischen Medium gelöst zur Reaktion gebracht wird. Danach gelingt die Darstellung der Isonitrosoketone höherer Aryl-alkylketone, wenn man Chlorwasserstoffgas als Kondensationsmittel verwendet. Es wird in das Keton-Äther-Gemisch Chlorwasserstoffgas eingeleitet und das Nitrit unter fortwährendem Rühren in kleinen Portionen hinzugegeben.

Im Schrifttum sind verschiedene Variationen¹⁰⁾ dieses Verfahrens angegeben, die sich nur unwesentlich unterscheiden, u. a. durch Verwendung eines anderen Lösungsmittels, eines anderen Nitrits oder einer anderen Versuchsanordnung.

Da aber auch nach dieser Methode, z. B. beim p-Methoxy-propiofenon und p-Methoxy-butyrophenon die Bildung der Karbonsäuren nicht unterdrückt werden kann, was vielleicht durch die schlechte Regulierbarkeit des Chlor-

⁵⁾ Knorr und Hörlein, ebenda 40, 3353 (1907).

⁶⁾ Coles, Manske und Johnson, J. Amer. chem. Soc. 51, 2269 (1929).

⁷⁾ l. c.

⁸⁾ Locquin, Bull. (3) 31, 1173 (1904).

⁹⁾ Hartung und Munch, J. Amer. chem. Soc. 51, 2262 (1929).

¹⁰⁾ I. G. Farben, Chem. Zentr. 1931, II, 2659; ebenda 1932, II, 91, 1805; Tiffeneau, Lévy und Ditz, Bull. Soc. chim. France [5] 2, 1848 (1935); Hartung und Crosslev, Org. Syntheses 16, 44 bis 46 (1936); Edkins und Linnell, Quart., J. Pharmac. Pharmacol. 9, 203 (1936); Sharp und Dohme, Inc., Chem. Ztrbl., 1941, II, 1211.

wasserstoffstromes bedingt ist, wurde zur Orientierung folgende Methode versucht.

Man löst das Aryl-alkylketon in einer 1.5-n absolutalkoholischen Salzsäure und gibt das mit Äther verdünnte Nitrit hinzu. Um die Nebenreaktion zurückzudrängen, wird einmal unter guter Eiskühlung gearbeitet und zweitens das mit absolutem Äther verdünnte Nitrit in sehr kleinen Portionen im Laufe mehrerer Stunden zugetropft. Bei diesem Verfahren werden keine Nebenprodukte in Form von Säuren mehr gewonnen, auch ist die Ausbeute verbessert; so erhielt man z. B. beim p-Methoxy-butyrophenon nach dem obengenannten Verfahren 60% Ausbeute und nach dem von Hartung und Munch angegebenen nur 40%. Immerhin war die Ausbeute noch nicht zufriedenstellend. Eine Erklärung hierfür läßt sich vielleicht finden in der Annahme, daß trotz guter Kühlung ein Teil des Butyl- oder Amylnitrits sich mit dem Äthylalkohol zu dem entsprechenden Alkohol und Äthylnitrit umgesetzt hat, das gasförmig entweichen kann. So reicht bei Anwendung von 1 Mol Nitrit diese Menge für die Nitrosierung nicht aus.

Da außerdem bei diesem Verfahren die Entfernung des Alkohols einen Operationsgang mehr erfordert, wurde der Gedanke verfolgt, ob nicht ein Lösungsmittel verwendet werden kann, aus dem das Isonitrosoketon direkt auskristallisiert oder zumindestens gleich mit Alkali ausschüttelbar und das den Nitriten gegenüber indifferent ist.

In Anlehnung an neuere, im Schrifttum beschriebene Verfahren¹¹⁾ wurde schließlich folgender Weg zur Gewinnung von Isonitrosoketonen eingeschlagen, der wegen der Einfachheit der Durchführung und der guten Ausbeuten recht brauchbar ist.

Man löst das Keton in der zehnfachen Menge getrocknetem Benzol und gibt 1.1 Mol (ber. auf HCl) einer 20%igen absolutätherischen Salzsäure hinzu. Zu der sofort in Eis eingestellten Mischung fügt man portionsweise im Laufe einer Stunde 1.1 Mol Isobutylnitrit hinzu, das mit der fünffachen Menge absoluten Äthers verdünnt ist. Nach Zugabe der ersten Portion Nitrit färbt sich das Gemisch dunkelbraun, nach einigen Minuten wird es hellgelb bis hellgrün. Nun gibt man eine zweite Portion Nitrit hinzu, wartet die Entfärbung ab und fügt neues Nitrit hinzu usw. Nach Verbrauch von etwa $\frac{2}{3}$ des Nitrits tritt keine Entfärbung mehr ein. Dann gibt man den Rest des Nitrits hinzu und läßt die Mischung über Nacht in Eis stehen. Die Salzsäure wird durch Schütteln mit Eiswasser entfernt und das Isonitrosoketon erschöpfend mit eiskalter 1.0-n Kalilauge ausgezogen. Die Kaliumsalzlösung wird unter Kühlung mit Säure zerlegt. Dabei erwies es sich als zweckmäßig, die Isonitrosoketone aus ihren alkalischen Lösungen nicht mit Salz- oder Essigsäure, sondern mit Kohlensäure auszufällen, weil dann die Produkte besser kristallinisch gewonnen werden konnten. Die Ausbeuten schwankten von 75 bis 95% der Theorie.

Neben Isobutylnitrit sind auch Butyl- und Amylnitrit als Salpetrigsäure-spender geeignet, doch ist ersterem der Vorzug zu geben, da es etwas bessere Ausbeuten liefert, während die Anwendung von Methyl- und Äthylnitrit, dargestellt aus anorganischen Nitriten mit Schwefelsäure in dem entsprechenden Alkohol entweder vor der Einführung in das Reaktionsgemisch¹²⁾ oder in diesem selbst, wobei zugleich aus anorganischen Chloriden Chlorwasserstoff

¹¹⁾ Winthrop Chemical Co. Inc., Chem. Ztrbl. 1935, I, 110; I. G. Farben, ebenda 1935, II, 2245; Darzens und Mentzer, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 215, 268 (1941).

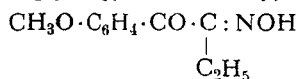
¹²⁾ Hartung und Crossley, Org. Syntheses 16, 44 bis 46 (1936).

gewonnen werden kann¹³⁾, infolge ihrer Flüchtigkeit besondere Apparaturen erfordern und nur mittelmäßige Ausbeuten liefern¹²⁾. Für die Darstellung kleiner Mengen Isonitrosoketon nimmt man zweckmäßiger die höheren Homologen dieser Nitrite. Weiterhin wurde die Beobachtung gemacht, daß ein geringer Überschuß an Nitrit nichts schadet und eher die Ausbeuten verbessert. Bei Anwendung von genau 1 Mol muß frischdestilliertes Nitrit genommen werden. Im übrigen wurde die bei manchen Ketonen geringere Ausbeute an Isonitrosoketon anscheinend nicht durch unvollständige Nitrosierung bedingt, sondern findet vielmehr eine Erklärung in der Schwierigkeit der Reinigung der Rohprodukte; eine Annahme, die auch Hartung und Mitarbeiter¹⁴⁾ vertreten. Erwähnung verdient die Tatsache, daß Isonitrosophenone mit einem aliphatischen Rest $R = C_nH_{2n+1}$ nur bis C_6 in Alkali löslich sind¹⁵⁾.

Nach diesem Verfahren können auch Isonitrosoketone von Phenolketonen ohne weiteres dargestellt werden, während nach anderen bekannten Verfahren¹⁶⁾ infolge Reaktionsfreudigkeit des Kernes durch die OH-Gruppe diese erst verestert oder veräthert werden muß, um einer Kernnitrosierung vorzubeugen. Wie auch schon Hartung und Mitarbeiter¹⁷⁾ feststellten, lassen sich jedoch aus o-Oxyphenyl-alkylketonen wahrscheinlich infolge Chelatbildung keine Isonitrosoketone darstellen, sondern es muß, wie schon Mason¹⁸⁾ zeigte, erst die OH-Gruppe durch Benzoylierung geschützt werden.

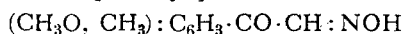
Beschreibung der Versuche.

1. Isonitroso-propyl-[(4-methoxy)-phenyl]-keton,



5 g 4-Methoxy-butyrophenon wurden in 75 ccm 1.5-n absolutalkoholischer Salzsäure gelöst und unter guter Kühlung 3.2 g Isobutylnitrit (1.1 Mol) in 5 ccm absol. Äther gelöst, in kleinen Portionen im Laufe von zwei Stunden zugegeben. Nach dem Stehen über Nacht in Eis wurde die Salzsäure durch Schütteln mit Kalziumkarbonat entfernt und das Filtrat im Vakuum von Alkohol und Äther befreit. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung erschöpfend mit eiskalter 1.0-n Kalilauge ausgezogen. Durch Einleiten von Kohlensäure in die Kaliumsalzlösung unter guter Kühlung wurde das Isonitrosoketon in 60%iger Ausbeute in weißen, kristallinen Flocken gewonnen. Aus Toluol umkristallisiert schmolz es bei 72°.

2. Isonitroso-methyl-[(4-methoxy-3-methyl)-phenyl]-keton,



20 g Methyl-[(4-methoxy-3-methyl)-phenyl]-keton wurden mit der entsprechenden Menge Nitrit nach der in Versuch 1 angegebenen Methode kon-

¹³⁾ Sharp und Dohme, Inc., Chem. Ztrbl. 1941, II, 1211. N.P. 63 224,

¹⁴⁾ Hartung, J. Amer. chem. Soc. 52, 3317 (1930).

¹⁵⁾ Darzens und Mentzer, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 215, 268 (1941).

¹⁶⁾ I. G. Farben, Chem. Ztrbl. 1932, II, 91, 1805.

¹⁷⁾ Hartung und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 53, 4190 (1931).

¹⁸⁾ Mason, ebenda 56, 2499 (1934).

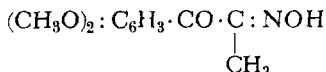
densiert. Es wurde ein dunkelbraunes Gemisch erhalten, das wie beschrieben aufgearbeitet wurde.

Das Isonitrosoketon wurde aus thiophenfreiem Benzol kristallisiert. Ausbeute 66%. Fp. 128°.

4.5750 mg: 0.3167 ccm N (20°, 716 mm).

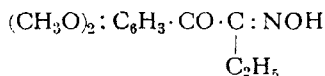
$C_{10}H_{11}O_3N$ (193.0). Ber.: N 7.25. Gef.: N 7.59.

3. Isonitroso-aethyl-[(3,4-dimethoxy)-phenyl]-keton,



5 g Aethyl-[(3,4-dimethoxy)-phenyl]-keton wurden in 50 ccm getr. Benzol gelöst und 4.7 g 20%ige absolutätherische Salzsäure zugegeben. Zu der in Eis eingestellten Mischung gab man im Laufe einer Stunde 2.9 g (1.1 Mol) Isobutylnitrit, das mit etwas absol. Äther verdünnt war, portionsweise hinzu. Die Mischung wurde dunkelbraun und behielt die Färbung auch nach dem Stehen über Nacht in Eis; während dieser Zeit kristallisierte das Isonitrosoketon in 95%iger Ausbeute aus der Reaktionsmischung aus. Es wurde aus Alkohol umkristallisiert und zeigte den Schmelzpunkt 168°.

4. Isonitroso-propyl-[(3,4-dimethoxy)-phenyl] keton,



a) 3,4-Dimethoxy-butyrophenon wurde aus Veratrol und Butyrylchlorid mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff dargestellt. Kp.₁₅ 192 bis 196°. Fp. 65 bis 66° aus absol. Alkohol.

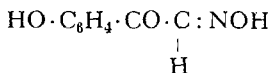
b) Das Isonitrosoketon wurde analog Versuch 3 in 90%iger Ausbeute gewonnen. Dabei wurde es mit Kalilauge aus der Reaktionsmischung ausgezogen und die Kaliumsalzlösung mit Kohlensäure zerlegt. Fp. 112° aus Benzol und Petroläther.

5.270 mg: 11.790 mg CO₂, 3.030 mg H₂O. — 3.079 mg: 0.158 ccm N (25°, 765 mm).

$C_{12}H_{15}O_4N$ (237.0). Ber.: C 60.76. H 6.32. N 5.90.

Gef.: C 61.05. H 6.43. N 5.91.

5. Isonitroso-methyl-[(4-Oxy)-phenyl]-keton,



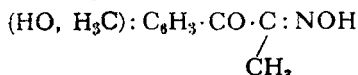
Das auf die übliche Weise erhaltene Isonitrosoketon wurde aus Wasser kristallisiert. Fp. 164—165°. Ausbeute 72%.

4.710 mg: 10.010 mg CO₂, 1.820 mg H₂O. — 4.150 mg: 0.3332 ccm N (22°, 718 mm).

$C_8H_7O_3N$ (165.0). Ber.: C 58.18. H 4.24. N 8.49.

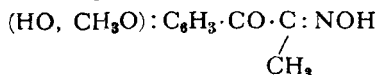
Gef.: C 58.00. H 4.32. N 8.77.

6. Isonitroso-aethyl-[(4-Oxy-3-methyl)-phenyl]-keton,



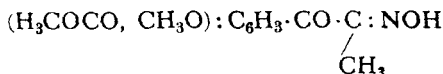
Das in 90%iger Ausbeute gewonnene Isonitrosoketon wurde aus Chloroform umkristallisiert und hat einen Schmelzpunkt von 182°¹⁹⁾.

7. Isonitroso-aethyl-[(4-oxy-3-methoxy)-phenyl]-keton,



Das Isonitrosoketon kristallisierte in 80%iger Ausbeute aus der Reaktionsmischung aus und wurde aus Wasser umkristallisiert. Fp. 163°.

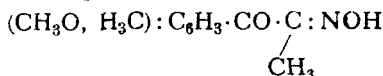
8. Isonitroso-aethyl-[(4-acetoxy-3-methoxy)-phenyl]-keton,



Durch Erhitzen von 4-Oxy-3-methoxy-propiophenon mit Essigsäureanhydrid wurde das 4-Acetoxy-8-methoxy-propiophenon gewonnen. Kp.₁₇ 200 bis 202°.

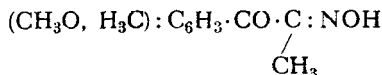
Daraus wurde das Isonitrosoketon in 75%iger Ausbeute erhalten. Fp. 140°, aus Alkohol umkristallisiert.

9. Isonitroso-aethyl-[(4-methoxy-3-methyl)-phenyl]-keton,



Das Isonitrosoketon kristallisierte zu 90% d. Th. aus der Reaktionsmischung aus und wurde aus Alkohol umkristallisiert. Fp. 192°.

10. Isonitroso-aethyl-[(4-methoxy-2-methyl)-phenyl]-keton,



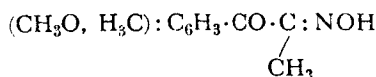
a) Aethyl-[(4-methoxy-2-methyl)-phenyl]-keton wurde aus Propionylchlorid, Aluminiumchlorid und Methyl-m-Kresoläther durch zweitägiges Stehen in Schwefelkohlenstoff bei Zimmertemperatur dargestellt. Dem in gleicher Menge entstehenden Aethyl-[(2-methoxy-4-methyl)-phenyl]-keton konnte es durch Kristallisation in einer Kältemischung entzogen werden. Fp. 49° aus Alkohol²⁰⁾.

b) Das Isonitrosoketon wurde daraus in 86%iger Ausbeute gewonnen. Fp. 142°, aus Benzol kristallisiert.

¹⁹⁾ Hartung, Chem. Ztrbl. 1932, I, 220. Korr.-Fp. 188.5 bis 189°.

²⁰⁾ Klages, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 3993 (1905). Fp. 43°.

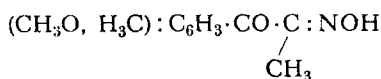
11. Isonitroso-äthyl-[(2-methoxy-4-methyl)-phenyl]-keton,



a) Äthyl-[(2-methoxy-4-methyl)-phenyl]-keton wurde nach 10a dargestellt. Kp.₁₆ 153°²¹⁾.

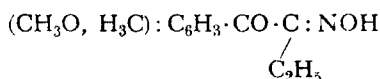
b) Das Isonitrosoketon schmolz nach der Umkristallisation aus Benzol bei 128°. Ausbeute 85% d. Th.

12. Isonitroso-äthyl-[(2-methoxy-5-methyl)-phenyl]-keton,



Das Isonitrosoketon zeigte nach dem Umkristallisieren aus Ligroin einen Schmelzpunkt von 105°.

13. Isonitroso-propyl-[(4-methoxy-3-methyl)-phenyl]-keton,



a) Propyl-[(4-methoxy-3-methyl)-phenyl]-keton wurde aus o-Kresolmethyläther mit Butyrylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff gewonnen. Kp.₁₁ 162 bis 163°, Fp. 48°.

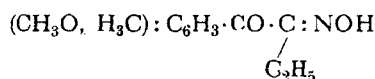
5.236 mg: 14.385 mg CO₂, 3.840 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O₂ (192.0). Ber.: C 75.00. H 8.33.

Gef.: C 74.97. H 8.21.

b) Das daraus erhaltene Isonitrosoketon wurde aus Benzol umkristallisiert und schmolz bei 143°.

14. Isonitroso-propyl-[(4-methoxy-2-methyl)-phenyl]-keton,



a) 4-Methoxy-2-methyl-butyrophenon.

Da die bei der Behandlung von m-Kresolmethyläther mit Butyrylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff entstandenen 4-Methoxy-2-methyl-butyrophenon und 2-Methoxy-4-methyl-butyrophenon nicht durch fraktio-

²¹⁾ Mauthner, Chem. Ztrbl. 1922, III, 496. Kp.₁₄ 147°.

nierte Kristallisation zu trennen waren, wurden sie nach der Entmethylierung mit Aluminiumchlorid durch Wasserdampfdestillation getrennt.

2-Oxy-4-methyl-butyrophenon Kp.₁₀ 136°, Fp. 12 bis 13°.

4-Oxy-2-methyl-butyrophenon Fp. 115° aus Benzol.

4-Oxy-2-methyl-butyrophenon wurde in der entsprechenden Menge Natronlauge gelöst und in der Maschine mit 1½ Mol Dimethylsulfat unter gelegentlicher Zugabe von etwas neuem Dimethylsulfat und Natronlauge einen Tag geschüttelt. Ausbeute 50% d. Th. Kp.₁₂ 156°, Fp. 13 bis 14°.

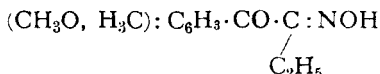
b) Das daraus in 85%iger Ausbeute gewonnene Isonitrosoketon schmolz nach der Umkristallisation aus Benzol mit Petroläther bei 99°.

4.628 mg: 11.090 mg CO₂, 2.840 mg H₂O. — 3.310 mg: 0.174 ccm N (24.5°, 758 mm).

C₁₂H₁₅O₃N (221.0). Ber.: C 65.16. H 6.78. N 6.33.

Gef.: C 65.39. H 6.86. N 6.01.

15. Isonitroso-propyl-[(2-methoxy-5-methyl)-phenyl]-keton,



a) Das benötigte 2-Methoxy-5-methyl-butyrophenon wurde durch Methylierung des 2-Oxy-5-methyl-butyrophenons gewonnen. Kp.₂₁ 166 bis 168°²²⁾.

b) Das Isonitrosoketon zeigte einen Schmelzpunkt von 90°, aus Benzol mit Petroläther umkristallisiert.

1045. W. Poethke:

Die Alkaloide von Veratrum album.

4. Mitteilung¹⁾: Die amorphen Alkaloide.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Leipzig;
Direktor Prof. Dr. Th. Boehm.)

Eingegangen am 6. Juli 1943.

In der 1. Mitteilung²⁾ wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Wurzeln, Rhizome und Blattbasen von Veratrum album neben den kristallisierten in überwiegender Menge amorphe Alkaloide enthalten. Dieser amorphe Anteil ist zuerst von Tobien³⁾ näher beschrieben worden. Er hielt ihn für

²²⁾ Noller und Adams, Chem. Ztrbl. 1924, II, 1693.

¹⁾ 3. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 276, 170 (1938).

²⁾ Ebenda, 275, 357 (1937).

³⁾ Tobien, Inaug.-Diss., Dorpat 1877.