

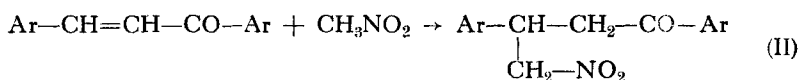
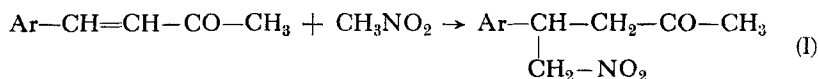
734. Benno Reichert und Heinz Posemann:

Über die Umwandlung von 1,3-Amino-ketonen in 1,4-Nitro-ketone.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

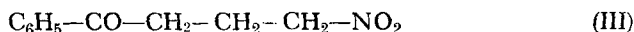
Eingegangen am 7. Oktober 1936.

Vor einiger Zeit hat E. P. Kohler¹⁾ gezeigt, daß sich Nitromethan an die Doppelbindung α,β -ungesättigter Ketone vom Typus des Benzyliden-azetons und Benzyliden-azetophenons unter Bildung der gesättigten Nitroketone I und II anzulagern vermag.

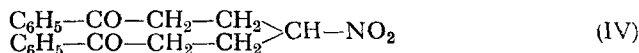


Es schien nicht uninteressant, die Reaktion an weiteren Beispielen zu studieren, in der Absicht, durch Wahl geeigneten Ausgangsmaterials nach weiterer Umformung zu pharmakologisch wirksamen Stoffen zu kommen. Weiter unten wird hierauf näher zurückzukommen sein. Von ungesättigten Ketonen sind zunächst einige Alkyl- und Aryl-vinyl-ketone auf ihr Verhalten gegenüber Nitromethan geprüft worden.

Dabei hat sich ergeben, daß die Reaktion nicht immer so glatt verläuft, wie es bei den von E. P. Kohler geschilderten Beispielen der Fall ist. Die Anlagerung von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton liefert nicht nur das bei 66° schmelzende ω -Nitro-butyro-phenon III,

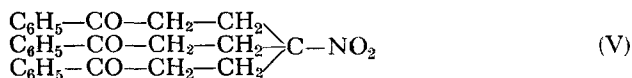


sondern es entstehen noch zwei höhermolekulare Körper, die sich durch langwierige, fraktionierte Kristallisation aus Alkohol voneinander trennen lassen. Auf Grund der Analysendaten kann dem leichter löslichen vom Schmp. 133° die Formel IV,



¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 38, 892 (1916); 44, 628, 632 (1922); 45, 2147 (1923); 46, 509 (1924).

dem in Alkohol schwerer löslichen vom Schmp. 152° die Formel V,

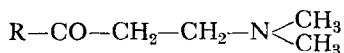


zugeschrieben werden²⁾).

Als diese Ergebnisse bereits vorlagen³⁾, erschien eine Arbeit von Sonn⁴⁾, in der mitgeteilt wurde, daß die Anlagerung von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton zu dem bei 102° schmelzenden ω -Nitro-butyro-phenon führt. Bei der Nachprüfung dieser Befunde hat sich nun gezeigt, daß trotz peinlichster Innehaltung der von Sonn geschilderten Versuchsbedingungen ein bei 102° schmelzendes Nitroketon nicht erhalten werden kann. Die Aufarbeitung ergibt vielmehr zwei Körper, nämlich das ω -Nitro-butyro-phenon III vom Schmp. 66° und die dimolekulare bei 133° schmelzende Verbindung IV.

Schließlich haben kürzlich Allen und Bell⁵⁾ bei der Addition von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton ein bei 132° schmelzendes, angeblich trimolekulares Produkt, über dessen Darstellung keine Angaben gemacht werden, erhalten. Auch in diesem Falle dürfte es sich um ein Gemisch verschiedener Nitroketone handeln.

Während für die Bereitung der Nitroketone III, IV, V anfänglich Phenyl-vinyl-keton, das nach Mannich und Abdullah⁶⁾ dargestellt wurde, zur Verwendung gelangte, sind später auch in den weiter unten geschilderten Fällen — an Stelle der α,β -ungesättigten Ketone — β -Ketobasen,



die nach einer von C. Mannich ausgearbeiteten, eleganten Synthese ein gut zugängliches Ausgangsmaterial bilden, für die Darstellung der γ -Nitroketone benutzt werden.

Schon C. Mannich hat mehrfach darauf hingewiesen, daß die β -Ketobasen bei der Aufbewahrung oder beim Erhitzen leicht den Aminrest abspalten und dabei in α,β -ungesättigte Ketone übergehen. In einigen Fällen⁷⁾ ist es möglich gewesen, das ungesättigte Keton zu isolieren. Die große Neigung der α,β -ungesättigten Ketone, leicht zu verharzen, gestattete jedoch vielfach die Darstellung dieser Körper aus den β -Ketobasen nicht. Demzufolge mußte auch in solchen Fällen die Synthese der γ -Nitroketone an der Schwierigkeit der Beschaffung des Ausgangsmaterials scheitern.

²⁾ Bei der Kondensation von Nitromethan mit Formaldehyd ist von E. Schmidt und R. Wilkendorf (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 389 [1919]) und von E. Schmidt und Trénel (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 611 [1923]) das Auftreten eines ähnlichen aus 3 Mol. Aldehyd und 1 Mol. Nitromethan bestehenden Kondensationsproduktes beobachtet worden.

³⁾ Ausführlich dargestellt in der Dissertation von Heinz Posemann. Berlin 1936.

⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 150 (1935).

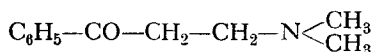
⁵⁾ Chem. Zentralblatt 1935, I, 3137.

⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 119 (1935).

⁷⁾ C. Mannich und Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3512 (1922); C. Mannich und Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1878 (1920).

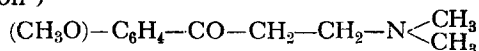
In der vorliegenden Abhandlung wird nun gezeigt, daß die Darstellung von γ -Nitroketonen aus bisher schlecht zugänglichen α,β -ungesättigten Ketonen dennoch möglich ist, wenn man das bei der Zersetzung der β -Ketobasen primär gebildete, ungesättigte Keton im Augenblick seiner Entstehung mit Nitromethan-natrium zusammenbringt.

So erhält man — wie bereits oben mitgeteilt ist — bei der Behandlung von Dimethyl-amino-propio-phenon

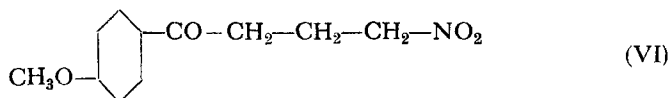


mit Nitromethan in alkoholischer Lösung auf dem Wasserbade unter Abspaltung von Dimethylamin die Nitroketone III, IV und V, die auch durch Addition von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton zugänglich sind.

Die thermische Spaltung von (β -Dimethyl-amino-äthyl)-p-methoxy-phenyl-keton⁸⁾

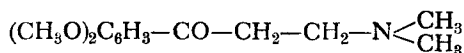


liefert bei Gegenwart von Nitromethan-natrium das Nitroketon VI

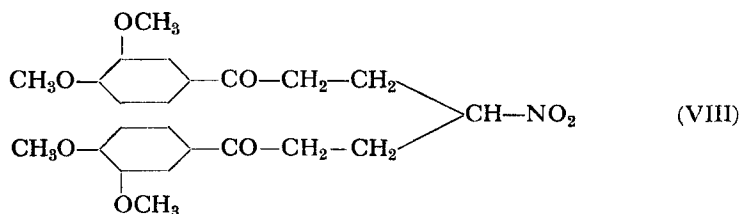
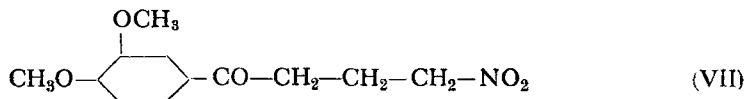


Dimere oder trimere Additionsprodukte konnten trotz mehrfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht erhalten werden.

Bei der Einwirkung von Nitromethan auf (β -Dimethyl-amino-äthyl)-(3,4-dimethoxy-phenyl)-keton⁹⁾



treten zwei Körper VII und VIII

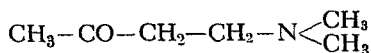


⁸⁾ C. Mannich und Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3518 (1922).

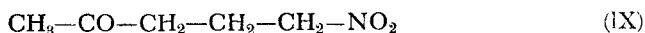
⁹⁾ C. Mannich und Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3523 (1922).

auf, deren Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol gelingt.

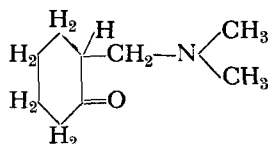
In den Kreis der Untersuchungen sind auch rein aliphatische und hydroaromatische β -Ketobasen einbezogen und auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber Nitromethan geprüft worden. Dabei hat sich gezeigt, daß sich auch aus Dimethyl-amino (1)-butanon (3)¹⁰⁾



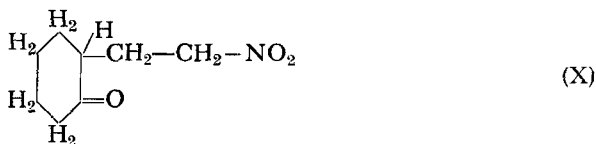
bei Gegenwart von Nitromethan-natrium Dimethylamin abspalten läßt; das als zweites Spaltstück auftretende Methyl-vinyl-keton vereinigt sich mit Nitromethan zum Nitroketon IX.



Unter ähnlichen Bedingungen liefert Dimethyl-amino-methyl-cyclohexanon¹¹⁾



beim Behandeln mit Nitromethan-natrium unter Abspaltung von Dimethylamin das γ -Nitroketon X.



Zum Beweise, daß die Addition des Nitromethanrestes am endständigen Kohlenstoffatom erfolgt, wurde das bei der Addition von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton entstehende, monomere Nitroketon III¹²⁾ auf sein Verhalten gegenüber Reduktionsmitteln geprüft. Hierbei erhält man das bekannte¹³⁾ und in seiner Struktur nicht

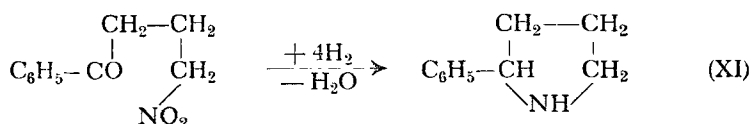
¹⁰⁾ C. Mannich, Arch. Pharmaz. 255, 266 (1917).

¹¹⁾ C. Mannich und Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1874 (1920).

¹²⁾ Das bei der Addition von Nitromethan an Phenyl-vinyl-keton entstehende dimere Produkt IV ist ebenfalls auf sein Verhalten gegen Wasserstoff, Brom und Ketonreagenzien untersucht worden. Es ist jedoch trotz großer Bemühungen nicht gelungen, einheitliche Produkte zu erhalten. Das Diketon IV nimmt zwar bei der Bromierung zwei Mol. Brom auf, aber alle Versuche, das gebildete Dibromid in reiner Form zu erhalten, waren erfolglos.

¹³⁾ J. Amer. Chem. Soc. 50, 2477 (1928); 53, 1831—35 (1931).

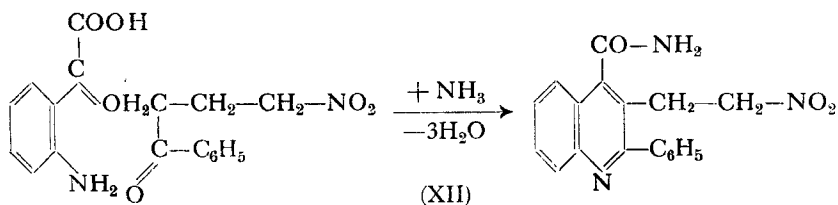
zweifelhafte α -Phenyl-pyrrolidin XI.



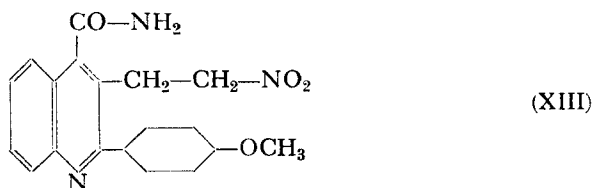
Von den zahlreichen, untersuchten Reduktionsmitteln (Natriumamalgam, Zinnchlorür, Zinn und Salzsäure, Zink und Essigsäure) hat sich mit Quecksilber angeätztes Zink (Reduktion nach Clemmensen) am besten bewährt. Auch die katalytische Hydrierung des Nitroketons III führt in allerdings geringerer Ausbeute zum α -Phenyl-pyrrolidin XI.

In weiteren Versuchen ist das Verhalten der γ -Nitro-ketone gegenüber aromatischen Aldehyden studiert worden. Dabei hat sich zeigen lassen, daß die Nitroketone III und X weder mit Benzaldehyd noch mit o-Nitrobenzaldehyd und Piperonal in Reaktion zu bringen sind. Als Kondensationsmittel dienten Natriummethylat, primäre und sekundäre Basen sowie Bromwasserstoff-Eisessig.

Ferner ist die Einwirkung des ω -Nitro-butyro-phenons III und ω -Nitro-butyro-anisons VI auf Isatin¹⁴⁾ studiert worden. Während die Kondensation mit Kaliumkarbonat, Kalilauge, Methylamin und Dimethylamin als Kondensationsmittel zu keinem Ergebnis geführt hat, gelingt die Umsetzung überraschend leicht bei Gegenwart von Ammoniak. Aus dem Nitroketon III erhält man in 90%iger Ausbeute das Säureamid XII.



ω -Nitro-butyro-anison VI liefert unter ähnlichen Bedingungen die Verbindung XIII.



Durch Verseifen der Säureamidgruppe zur Säure hätte nach Reduktion der Nitrogruppe zum Amin ein Phenyl-chinolin-karbonsäurederivat entstehen müssen, das in β -Stellung zum Stickstoff eine

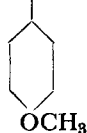
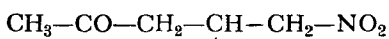
¹⁴⁾ Vgl. Pfitzinger, J. prakt. Chem. 56, 292 (1897).

durch einen basischen Rest substituierte Seitenkette enthält. Da die Phenyl-chinolin-karbonsäure (Atophan) und ihre Abkömmlinge wertvolle Arzneimittel darstellen, und Atophanderivate mit einer basischen Seitenkette bisher nicht bekannt geworden sind, besitzt die Synthese derartiger Stoffe ein gewisses pharmakologisches Interesse.

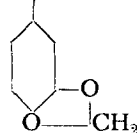
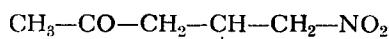
Wie die Versuche zeigen, ist es bisher nicht gelungen, die Säureamide XII und XIII zu verseifen. Beim Behandeln mit 60%iger Schwefelsäure erhält man entweder das Ausgangsmaterial zurück, oder es tritt bei längerer Einwirkung völlige Zersetzung ein. Auch die Behandlung der Säureamide mit Alkalien führt nicht zum Ziel.

Die schwere Verseifbarkeit der Phenylchinolinkarbonsäureamide steht in Analogie zu Befunden von Jacobson¹⁵⁾ und Kerschbaum¹⁶⁾ und Suborough¹⁷⁾, die zeigen konnten, daß eine Verseifung zweifach ortho-substituierter Nitrile oder Amide zur Karbonsäure infolge sterischer Hinderung nicht durchführbar ist.

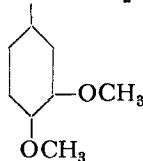
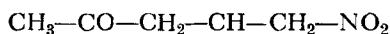
Ferner ist die eingangs erwähnte Reaktion zwischen Nitromethan und Benzyliden-azeton bzw. Benzyliden-azetophenon an weiteren Beispielen mit Ketonen von gleichem Typus studiert worden. Als Ausgangsmaterial dienten im Phenylkern alkoxylierte Benzyliden-azetone und Benzyliden-azetophenone. Es hat sich zeigen lassen, daß sowohl an Anisyliden- und Piperonyliden-azeton als auch an Veratryliden-azeton Nitromethan an die Doppelbindung angelagert werden kann. Man erhält hierbei die entsprechenden γ -Nitroketone XIV, XV, XVI in befriedigender Ausbeute.



(XIV)



(XV)



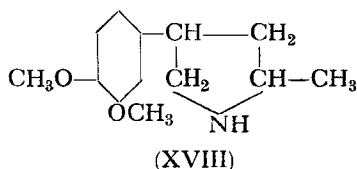
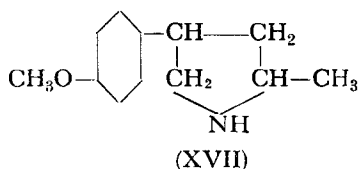
(XVI)

Die Reduktion der Verbindungen XIV und XVI mit amalgamiertem Zink bzw. auf katalytischem Wege liefert die Pyrrolinderivate XVII und XVIII.

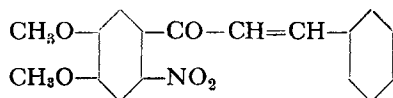
¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **22**, 1219 (1889).

¹⁶⁾ Ebenda, **28**, 2800 (1895).

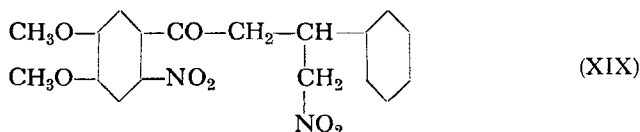
¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 587, 601 (1895).



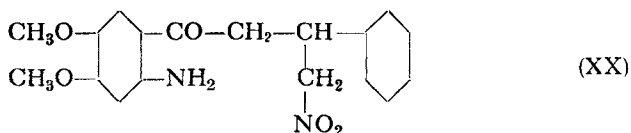
Von Aryliden-azetophenonen ist die Einwirkung von Nitromethan auf das kernnitrierte Benzyliden-3,4-dimethoxy-6-nitro-azetophenon¹⁸⁾



geprüft worden. Man erhält in ausgezeichneter Ausbeute den Dinotrokörper XIX,



der bei der katalytischen Reduktion in Eisessig-Palladium-Tierkohle als Katalysator — drei Mol. Wasserstoff aufnimmt und dabei in die Nitrobase XX übergeht.

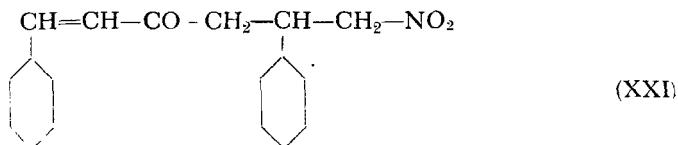


Daß die kernständige Nitrogruppe reduziert worden ist und nicht die aliphatisch gebundene, ergibt sich daraus, daß das Nitramin nach dem Behandeln mit salpetriger Säure mit alkalischer β -Naphthollösung einen rot gefärbten Azofarbstoff bildet. Der Körper liefert ferner mit Essigsäureanhydrid eine gut kristallisierende Azetylverbindung, aus der beim Verseifen mit Laugen das Ausgangsmaterial zurückgebildet wird.

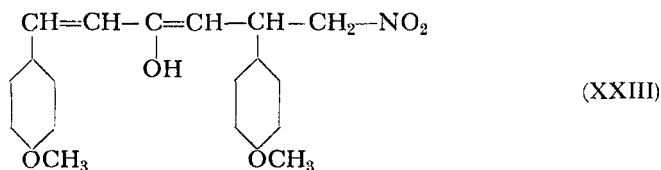
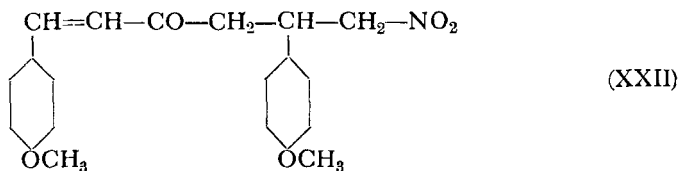
Es erschien fernerhin von Interesse zu prüfen, wie sich Nitromethan gegenüber zweifach α,β -ungesättigten Ketonen verhalten würde. Über derartige Untersuchungen ist bisher nichts bekannt geworden. Wie die Versuche, die mit Dibenzyliden-azeton und Dianisyliden-azeton durchgeführt worden sind, gezeigt haben, gelingt es nicht, zwei Mol. Nitromethan an das zweifach ungesättigte Keton

¹⁸⁾ Diss. Hans Baumgarten, Berlin 1932.

zu addieren. Aus Dibenzyliden-azeton erhält man, selbst bei Anwendung eines großen Überschusses von Nitromethan, stets das einfach ungesättigte Produkt, für welches zunächst die Formel XXI anzunehmen ist.



Das Verhalten des Additionsproduktes XXI deutet jedoch darauf hin, daß in der Verbindung XXI nicht die Keto-, sondern die Enolform vorliegen dürfte. Der Nitrokörper gibt mit Eisenchlorid Enolreaktion; er entfärbt Brom und Kaliumpermanganat mit großer Geschwindigkeit. Versuche, die Ketoform in reinem Zustande zu erhalten, sind indessen erfolglos gewesen. Die Annahme, daß in der Verbindung XXI ein „Enol“ anzunehmen sein dürfte, gewinnt weiterhin dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß die Isolierung der beiden tautomeren Formen gelingt, wenn man Nitromethan an Dianisyliden-azeton addiert. Bei vorsichtiger Aufarbeitung erhält man durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Alkohol zwei Körper XXII und XXIII,



die auf Grund der Analysendaten Isomere sind. Von ihnen gibt der niedrig schmelzende (120 bis 122°) mit Eisenchlorid Enolreaktion; Brom und Kaliumpermanganat werden augenblicklich entfärbt. Der höher schmelzende (140°), die Ketoform, liefert mit Eisenchlorid keine Farbreaktion; mit Brom und Kaliumpermanganat tritt nur sehr langsam Entfärbung ein.

Beschreibung der Versuche¹⁹⁾. ω -Nitro-butyro-phenon. (III.)

5.9 g Dimethyl-amino-propio-phenon²⁰⁾ werden mit 20 ccm Methanol zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung gibt man eine Anschüttelung von 3 g Nitromethan mit 9 g 10%iger Natrium-methylatlösung. Nachdem zuerst fast vollständige Lösung eingetreten ist, wird der Ansatz nach 3 bis 4 Min. unter Abspaltung von Dimethylamin fest. Man erhitzt noch kurze Zeit unter kräftigem Durchrühren auf dem Wasserbade, läßt abkühlen, wäscht das abgeschiedene Natriumsalz mit Äther und löst es in der doppelten Menge Wasser. Die wässrige Lösung wird nun in einer Eis-Kochsalz-Mischung stark gekühlt und unter dauerndem Rühren mit Eisessig bis zur sauren Reaktion versetzt, wobei sich das ω -Nitro-butyro-phenon kristallin abscheidet. Die entstandenen Kristalle werden nach einiger Zeit abgesaugt und aus Methylalkohol umkristallisiert. Schmp. 66°. Ausbeute 1.5 g.

0.1266 g Sbst.: 0.2880 g CO₂, 0.0672 g H₂O. — 0.0729 g Sbst.: 4.6 ccm N (24°, 758 mm).

C₁₀H₁₁O₃N. Ber.: C 62.15. H 5.74. N 7.25.
Gef.: C 62.04. H 5.6. N 7.23.

Das Semikarbazon, in üblicher Weise dargestellt, bildet nach dem Umlösen aus Äthanol farblose Nadeln, die bei 163° unter Zersetzung schmelzen.

0.1277 g Sbst.: 24.9 ccm N (23°, 757 mm).

C₁₁H₁₄O₃N₄. Ber.: N 22.4. Gef.: N 22.4.

Beim Verseifen des Semikarbazons mit Oxalsäure nach Rupe, Luksch und Steinbach²¹⁾ erhält man ω -Nitro-butyro-phenon zurück.

Das nach Sonn²²⁾ aus Phenyl-vinyl-keton und Natrium-nitro-methan erhaltene Öl dürfte nicht einheitlich sein, sondern außer ω -Nitro-butyro-phenon auch den nachstehend beschriebenen dimolekularen Körper enthalten. Das entsprechend den Angaben von Sonn beim Aufarbeiten erhaltene „rotgelbe Öl“ läßt sich im Vakuum destillieren. Der bei 197 bis 200° unter 18 mm übergelende Anteil erstarrt in der Vorlage und erweist sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als ω -Nitro-butyro-phenon²³⁾.

Nitro-di-(β -benzoyl-äthyl)-methan (IV)
und Nitro-tri-(β -benzoyl-äthyl)-methan (V).

Diese beiden Substanzen entstehen, wenn eine Lösung von 5.9 g Dimethyl-amino-propio-phenon in 20 ccm Methylalkohol mit 3 g Nitro-methan und 10 ccm 10%igem methylalkoholischem Kali 1 bis 2 Stdn.

¹⁹⁾ Eingehender in der Dissertation von Heinz Posemann, Berlin 1936; hier findet sich auch das gesamte Analysenmaterial.

²⁰⁾ Mannich und Heilner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 359 (1922).

²¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 2518 (1909).

²²⁾ Sonn mit Podschus, Schützler und Stephani, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 150 (1935).

²³⁾ Nach Sonn sollte sich aus dem Ansatz ein Körper isolieren lassen, der bei 102° schmilzt. Das Auftreten dieser Substanz ist trotz mehrfachen Nacharbeitens der von Sonn angegebenen Arbeitsvorschrift nicht beobachtet worden.

auf dem Wasserbade erwärmt wird. Es hinterbleibt ein gelbes, dickflüssiges Öl, das beim Abkühlen teilweise kristallin wird. Durch Anreiben mit kaltem Äther lassen sich die Kristalle von den öligen Beimengungen trennen. Bei sorgfältiger fraktionierter Kristallisation aus Alkohol erhält man zwei Körper, die bei 133° bzw. 152° schmelzen. Die bei 133° schmelzende Substanz stellt das dimolekulare, der höher schmelzende Körper das trimolekulare Produkt dar.

Dimolekularer Körper (Schmp. 133°): 0.1231 g Sbst.: 0.3161 g CO₂, 0.0652 g H₂O. — 0.1077 g Sbst.: 4.2 ccm N (24°, 751 mm).

C₁₈H₁₉O₄N. Ber.: C 70.12. H 5.89. N 4.31.

Gef.: C 70.03. H 5.93. N 4.53.

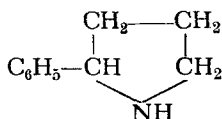
Trimolekularer Körper (Schmp. 152°): 0.1228 g Sbst.: 0.3297 g CO₂, 0.0668 g H₂O. — 0.1130 g Sbst.: 3 ccm N (24°, 759 mm).

C₂₈H₂₇O₆N. Ber.: C 73.49. H 5.95. N 3.06.

Gef.: C 73.22. H 6.09. N 3.04.

Das dimolekulare und trimolekulare Produkt erhält man auch in geringer Menge aus den Mutterlaugen des vorstehend beschriebenen ω-Nitro-butyro-phenons.

α-Phenyl-pyrrolidin (XI).



5 g ω-Nitro-butyro-phenon werden nach Zusatz von 30 ccm 12.5%iger Salzsäure mit amalgamiertem Zink nach Clemmensen reduziert. Die Reduktion wird solange fortgesetzt, bis das anfangs auf der Flüssigkeit schwimmende, geschmolzene ω-Nitro-butyro-phenon völlig in Lösung gegangen ist (etwa 5 Stdn.). Nach dem Abkühlen macht man das Reaktionsprodukt mit 15%iger Natronlauge stark alkalisch und äthert erschöpfend aus. Beim Abdunsten des Äthers erhält man 2 g eines gelben Öles, welches sich im Vakuum bei 112° unter 14 mm destillieren läßt. Zur Analyse wurde das α-Phenyl-pyrrolidin in das aus absol. Alkohol in derben Nadeln kristallisierende, bei 150° schmelzende Pikrat übergeführt.

0.1300 g Sbst.: 0.2443 g CO₂, 0.0508 g H₂O. — 0.1332 g Sbst.: 17.3 ccm N (21°, 756 mm).

C₁₆H₁₆O₇N₄. Ber.: C 51.04. H 4.29. N 14.9.

Gef.: C 51.25. H 4.37. N 15.0.

Die Base läßt sich auch durch katalytische Hydrierung des ω-Nitro-butyro-phenons in Alkohol mittels Palladium-Tierkohle als Katalysator erhalten. Die Reduktion nach Clemmensen liefert jedoch bessere Ausbeuten.

Der Körper ist von F. B. Laforge²⁴⁾ und von Lyman C. Craig²⁵⁾ auf anderem Wege erhalten worden. Der Siedepunkt der Base sowie der Schmp. des aus dem ω-Nitro-butyro-phenon erhaltenen Phenyl-pyrrolidin-pikrates stimmte mit den Literaturangaben überein.

²⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 50, 2477 (1928).

²⁵⁾ Ebenda 53, 1833 (1931).

2-Phenyl-3-(β -nitro-äthyl)-chinolin-4-karbonsäureamid (XII).

3.8 g ω -Nitro-butyro-phenon und 3 g Isatin werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst, mit 5 ccm wässriger 25%iger Ammoniaklösung versetzt und am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach einiger Zeit scheiden sich aus der dunklen Lösung Kristalle ab, die nach dem Waschen mit Methanol und Umlösen aus Eisessig farblose, rhombische, bei 243 bis 244° unter Zersetzung schmelzende Blättchen bilden. Die dunkle Lösung gibt beim nochmaligen Kochen mit Ammoniaklösung eine weitere Menge Säureamid. Die Ausbeute beträgt 5.7 g = 90% d. Th.

0.1277 g Sbst.: 0.3149 g CO₂, 0.0551 g H₂O. — 0.1271 g Sbst.: 14.8 ccm N (22.5°, 755 mm).

C₁₈H₁₆O₃N₃. Ber.: C 67.26. H 4.71. N 13.09.

Gef.: C 67.25. H 4.83. N 13.36.

Versuche, das Säureamid durch Säuren (Salzsäure verschiedener Konzentration, 60%ige Schwefelsäure, Bromwasserstoff-Eisessig) oder durch Alkalien (wässrige und alkoholische Kalilauge) zu verseifen, schlugen fehl. Bei kurzer Einwirkung wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten, während beim längeren Behandeln Zersetzung unter Entstehung undefinierter Produkte eintrat.

Auch die von Bouveault²⁶⁾ für schwer verseifbare Säureamide angegebene Methode führte zu keinem Ergebnis.

(γ -Nitropropyl)-(p-methoxy-phenyl)-keton
(ω -Nitro-butyro-anison) (VI).

9 g (β -Dimethylamino-äthyl)-(p-methoxy-phenyl)-keton²⁷⁾ werden in 10 ccm Methanol bis zum Sieden erhitzt und mit einer Anschüttelung von 3 g Nitromethan und 19 g 5%iger Natriummethylatlösung versetzt. Nach kurzer Zeit wird das Reaktionsgemisch unter Abspaltung von Dimethylamin fest. Das entstandene Natriumsalz des ω -Nitro-butyro-anisons wird in der zweifachen Menge Wasser gelöst, in Eis-Kochsalzmischung stark gekühlt und unter Rühren mit Eisessig versetzt. Es resultiert ein kristalliner Körper, der nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol derbe Kristalle, die bei 69 bis 70° schmelzen, bildet.

0.1269 g Sbst.: 0.2760 g CO₂, 0.0650 g H₂O. — 0.1160 g Sbst.: 6.2 ccm N (21°, 758 mm).

C₁₁H₁₃O₄N. Ber.: C 59.16. H 5.87. N 6.28.

Gef.: C 59.32. H 5.73. N 6.19.

Das Semikarbazon schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 177 bis 178° unter Zersetzung.

²⁶⁾ Houben, Die Methoden der organischen Chemie, Bd. III, S. 654; Bl. (3) 9, 370 (1893).

²⁷⁾ C. Mannich und Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3518 (1922).

2-(4-Methoxy-phenyl)-3-(β -nitro-äthyl)-chinolin-4-karbonsäure-amid (XIII).

0.9 g ω -Nitro-butyro-anion und 0.7 g Isatin werden in 20 ccm Methylalkohol gelöst und unter Zusatz von 4 ccm 10%iger Ammoniaklösung am Rückflußkühler gekocht. Im Verlauf von 6 Stdn. haben sich aus der dunklen Lösung 0.9 g eines kristallinen Körpers abgeschieden. Nach dem Waschen mit Methanol und Umlösen aus Eisessig schmilzt das Säureamid bei 217°.

5.221 mg Sbst.: 12.395 mg CO₂, 2.310 mg H₂O. — 0.0941 g Sbst.: 9.8 ccm N (22°, 763 mm).

C₁₉H₁₇O₄N₃. Ber.: C 64.93. H 4.88. N 11.97.

Gef.: C 64.77. H 4.95. N 12.1.

Versuche, den Körper durch Mineralsäuren oder Alkali zu verseifen, verliefen erfolglos.

(γ -Nitro-propyl)-3,4-dimethoxy-phenyl-ke-ton
(ω -Nitro-butyro-veratron) (VII)

und Nitro-di-(β -veratroyl-äthyl)-methan (VIII).

9.5 g (β -Dimethylamino-äthyl)-(3,4-dimethoxy-phenyl)-keton²⁸⁾ werden in 20 ccm Methylalkohol gelöst und in einem Guß eine Anschüttelung von 5 g Nitromethan mit 15 g 10%iger Natriummethylatlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter dauerndem Rühren auf dem Wasserbade bis zum Festwerden erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man zwei Körper, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol getrennt werden können. Das monomolekulare, in Alkohol leichter lösliche Produkt schmilzt bei 95 bis 96°, der dimolekulare Körper bei 125 bis 126°.

Monomolekularer Körper (Schmp. 95 bis 96°): 0.1259 g Sbst.: 0.2643 g CO₂, 0.0683 g H₂O. — 0.1308 g Sbst.: 6 ccm N (20°, 754 mm).

C₁₂H₁₆O₅N. Ber.: C 56.89. H 5.97. N 5.54.

Gef.: C 57.27. H 6.07. N 5.3.

Dimolekularer Körper (Schmp. 125 bis 126°): 0.1241 g Sbst.: 0.2818 g CO₂, 0.0678 g H₂O. — 0.1166 g Sbst.: 3.2 ccm N (19°, 748 mm).

C₂₃H₂₇O₈N. Ber.: C 61.99. H 6.11. N 3.14.

Gef.: C 61.93. H 6.11. N 3.15.

Das ω -Nitro-butyro-veratron liefert ein Semikarbazon, welches aus Alkohol umkristallisiert bei 182 bis 183° unter Zersetzung schmilzt.

ω -Nitro-äthyl-zyklohexan-on (X).

15 g Dimethylamino-methyl-zyklohexanon²⁹⁾ werden mit 9.2 g Nitromethan auf dem Wasserbade erhitzt und unter Rühren allmählich 27 ccm Natriummethylat (10%ige methanolische Lösung) hinzugefügt. Sobald das Reaktionsprodukt fest geworden ist, verdünnt man mit 20 ccm Methylalkohol und rührt ohne weiteres Erhitzen solange, bis die Abspaltung von Dimethylamin nachläßt. Das Natrium-

²⁸⁾ C. Mannich und Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3523 (1922).

²⁹⁾ C. Mannich und Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1874 (1920).

salz wird in Wasser gelöst, mit Eis-Kochsalz gekühlt und eben mit Eisessig angesäuert. Das entstandene, rotbraune Öl wird mehrfach ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers destilliert man das zurückbleibende Öl (12 g) im Vakuum. Das Nitroketon geht bei 160° unter 14 mm als fast wasserhelles Öl über.

0.1401 g Sbst.: 0.2910 g CO₂, 0.0950 g H₂O. — 0.1935 g Sbst.: 13.6 ccm N (21°, 744 mm).

C₈H₁₃O₃N. Ber.: C 56.11. H 7.66. N 8.19.

Gef.: C 56.65. H 7.59. N 8.0.

Das nach der üblichen Methode hergestellte Semikarbazon schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bei 151 bis 152° unter Zersetzung.

0.1228 g Sbst.: 0.2141 g CO₂, 0.0805 g H₂O. — 0.1054 g Sbst.: 22.4 ccm N (17°, 750 mm).

C₉H₁₆O₃N₄. Ber.: C 47.34. H 7.07. N 24.56.

Gef.: C 47.55. H 7.34. N 24.68.

ω-Nitro-pentan-on (4) (IX).

30 g Dimethylamino-1-butanon (3)³⁰, 20 g Nitromethan und 50 ccm Methylalkohol werden auf dem Wasserbade erhitzt und unter Rühren mit 60 ccm 10%iger Natriummethylatlösung versetzt. Nach einigen Minuten ist das Reaktionsprodukt fest geworden, es wird in der halben Menge Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Das sich als rotgelbes Öl ausscheidende ω-Nitro-pentanon (4) wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Abdunsten des Äthers verbleibende, ölige Rückstand destilliert. Der Nitrokörper geht bei 115° unter 12 mm als fast farbloses Öl über.

Er liefert nach den bekannten Methoden ein Semikarbazon, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol farblose Nadeln bildet, die bei 141° unter Zersetzung schmelzen.

2.531 mg Sbst.: 3.543 mg CO₂, 1.466 mg H₂O. — 0.1203 g Sbst.: 31.1 ccm N (18°, 747 mm).

C₈H₁₂O₃N₄. Ber.: C 38.27. H 6.43. N 29.78.

Gef.: C 38.18. H 6.48. N 29.81.

5-Nitro-4-(3',4'-dimethoxy-phenyl)-pentan-on (2). (XVI).

2 g Veratryliden-azeton³¹ werden in 5 ccm Methylalkohol warm gelöst und nacheinander mit 1 g Nitromethan und 3 ccm Natriummethylatlösung (10%ig) versetzt. Man erhitzt kurz zum Sieden und arbeitet das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen, wie oben beschrieben, auf. Das anfallende Öl erstarrt bald nach dem Durch-

³⁰) C. Mannich, Arch. Pharm. 255, 266 (1917).

³¹) Kaufmann und Radoslav Radošević, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 678 (1916).

reiben mit wenig kaltem Methanol. Nach dem Umlösen aus Methylalkohol schmilzt der Körper bei 90 bis 91°.

4.065 mg Sbst.: 8.690 mg CO₂, 2.275 mg H₂O. — 0.1371 g Sbst.: 6.1 ccm N (18°, 755 mm).

C₁₃H₁₇O₅N. Ber.: C 58.41. H 6.41. N 5.24.

Gef.: C 58.3. H 6.26. N 5.18.

Schmp. des Semikarbazons (aus Alkohol): 171 bis 172° (unter Zers.).

5-Nitro-4-(3',4'-methylenedioxy-phenyl)-
pentan-on (2) (XV).

1.9 g Piperonyliden-azeton³²⁾, 5 ccm Methylalkohol und 1 g Nitromethan werden zum Sieden erhitzt und in der Siedehitze mit 3 ccm 10%iger Natriummethylatlösung versetzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser bis zur beginnenden Trübung verdünnt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Das Kondensationsprodukt schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 97 bis 98°.

3.327 mg Sbst.: 6.990 mg CO₂, 1.600 mg H₂O. — 0.1338 g Sbst.: 6.3 ccm N (18°, 758 mm).

C₁₂H₁₃O₅N. Ber.: C 57.34. H 5.22. N 5.58.

Gef.: C 57.30. H 5.38. N 5.51.

Das Semikarbazon schmilzt nach dem Umlösen aus Äthanol bei 175 bis 176° unter Zersetzung.

Salzsaures Salz des β-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-
δ-methyl-pyrrolidins (XVIII).

1.35 g 5-Nitro-4-(3',4'-dimethoxy-phenyl)-pentan-on (2) (XVI) werden in 25 ccm Methylalkohol gelöst und mittels Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von vier Mol. Wasserstoff wird nach dem Abfiltrieren vom Katalysator die alkalisch reagierende, alkoholische Lösung mit verd. Salzsäure neutralisiert und im Vakuum eingeeengt. Aus dem zurückbleibenden, schwach rot gefärbten, zähflüssigen Öl scheiden sich nach einigen Tagen Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Methylalkohol bei 211 bis 212° unter Zersetzung schmelzen.

3.490 mg Sbst.: 7.750 mg CO₂, 2.476 mg H₂O. — 3.894 mg Sbst.: 0.191 ccm N (23.4°, 761 mm).

C₁₃H₂₀O₂NCl. Ber.: C 60.55. H 7.82. N 5.44.

Gef.: C 60.56. H 7.94. N 5.66.

5-Nitro-4-(4'-methoxy-phenyl)-pentan-on (2).
(XIV.)

3.5 g Anisyliden-azeton³³⁾ und 2,4 ccm Nitromethan werden in 20 ccm Methanol gelöst und in der Siedehitze allmählich mit 7.5 ccm 10%iger Natriummethylatlösung versetzt. Die Reaktion wird unterbrochen, sobald sich der Ansatz dunkel färbt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und arbeitet wie üblich auf. Das sich hierbei zunächst

³²⁾ Haber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 618 (1891).

³³⁾ v. Baeyer und Villiger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1191 (1902).

abscheidende Öl wird alsbald kristallin. Nach dem Umlösen aus Methanol schmilzt das Nitroketon bei 85 bis 86°. Ausbeute 1.6 g.

4.538 mg Sbst.: 10.085 mg CO₂, 2.620 mg H₂O. — 0.1316 g Sbst.: 6.9 ccm N (20°, 758 mm).

C₁₂H₁₅O₄N. Ber.: C 60.73. H 6.38. N 5.91.
Gef.: C 60.61. H 6.46. N 6.09.

Der Körper liefert ein Semikarbazon, welches, aus Methylalkohol umkristallisiert, bei 176° unter Zersetzung schmilzt.

β-(4-Methoxy-phenyl)-*δ*-methyl-pyrrolidin (XVII).

1.4 g des vorstehend beschriebenen Körpers werden nach Zusatz von 20 ccm 12.5%iger Salzsäure mit amalgamiertem Zink nach Clemmensen reduziert. Das anfangs auf der Flüssigkeit schwimmende 5-Nitro-4-(4'-methoxy-phenyl)-pentan-on (2) geht bis auf einen geringen Teil, der sich unter Dunkel-färbung zersetzt, in Lösung. Nach dem Abkühlen setzt man die entstandene Base mittels 15%iger Natronlauge in Freiheit, äthert sie erschöpfend aus und fällt mit ätherischer Pikrinsäurelösung. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmilzt das Pikrat bei 157 bis 158°.

0.0961 g Sbst.: 11.2 ccm N (19°, 748 mm).

C₁₈H₂₀O₈N₄. Ber.: N 13.34. Gef.: N 13.4.

1-Nitro-2-phenyl-4-(2'-nitro-4',5'-dimethoxy-phenyl)-butan-on (4) (XIX).

3.1 g Benzyliden-3,4-dimethoxy-6-nitroazetophenon³⁴⁾ werden nach Zusatz von 6 ccm 10%iger Natriummethylatlösung und 100 ccm Methylalkohol am Rückflußkühler bis zur vollständigen Lösung gekocht. Nun gibt man 2 ccm Nitromethan hinzu, erhitzt nochmals bis zum Sieden und läßt unter kräftigem Schütteln erkalten. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man einen Körper, der aus absol. Alkohol oder einer Mischung von einem Teil Essigester und zwei Teilen Alkohol umkristallisiert, schwach gelbe Nadeln bildet, die bei 135 bis 136° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 78% d. Th.

3.779 mg Sbst.: 8.020 mg CO₂, 1.640 mg H₂O. — 0.1438 g Sbst.: 9.2 ccm N (18°, 756 mm).

C₁₈H₁₈O₇N₂. Ber.: C 57.74. H 4.85. N 7.49.
Gef.: C 57.88. H 4.86. N 7.46.

1-Nitro-2-phenyl-4-(2'-amino-4',5'-dimethoxy-phenyl)-butan-on (4) (XX).

7.5 g des vorstehend beschriebenen Dinitrokörpers werden in 25 ccm Eisessig bei Wasserbadtemperatur gelöst und nach dem Verdünnen mit 25 ccm Essigester mittels Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Hierbei werden in kurzer Zeit 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach Beendigung der Wasserstoffabsorption wird vom Katalysator abfiltriert und die schwach gelbe Lösung mit gleichen Teilen Methylalkohol und Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich die Base kristallin ab. Aus

³⁴⁾ Diss., Hans Baumgarten, Berlin 1932.

Methylalkohol umkristallisiert erhält man gelbe Nadeln, die bei 156 bis 157° schmelzen. Der Körper löst sich in stärkeren Säuren, läßt sich diazotieren und gibt dann mit β -Naphthol einen roten Azofarbstoff.

3.457 mg Sbst.: 7.975 mg CO₂, 1.875 mg H₂O. — 0.1201 g Sbst.: 8.2 ccm N (18°, 750 mm).

C₁₈H₂₀O₅N₂. Ber.: C 62.76. H 5.86. N 8.15.
Gef.: C 62.92. H 6.07. N 7.96.

Azetylverbindung: 1 g Nitrobase wird mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 20 Min. zum schwachen Sieden erhitzt. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wird durch halbstündiges Erwärmen mit Wasser zerstört; die sich dabei flockig abscheidende Azetylverbindung wird abgesaugt und zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Sie bildet verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 158°.

3.546 mg Sbst.: 8.105 mg CO₂, 1.850 mg H₂O. — 0.1158 g Sbst.: 7.3 ccm N (20°, 752 mm).

C₂₀H₂₂O₆N₂. Ber.: C 62.15. H 5.74. N 7.25.
Gef.: C 62.34. H 5.84. N 7.26.

Beim Verseifen mit Alkali wurde die Nitrobase (XX) zurückerhalten.

1-Anisyliden-4-(4'-methoxy-phenyl)-5-nitropentan-on (2) (XXII und XXIII).

2.9 g Dianisylidenazeton³⁵⁾ werden in 30 ccm Methanol bis zum Sieden erhitzt und in der Hitze nacheinander mit 2.4 ccm Nitromethan und 7.2 ccm 10%iger Natriummethylatlösung versetzt. Nachdem völlige Lösung eingetreten ist, läßt man erkalten, versetzt mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und kühlt mit Eis-Kochsalz-Mischung. Beim vorsichtigen Ansäuern mit 50%iger Essigsäure scheiden sich zunächst Reste unveränderten Dianisalazetons aus, die durch Ausäthern entfernt werden. Sodann wird durch weiteren Säurezusatz das fast farblose Kondensationsprodukt abgeschieden. Man saugt nach einiger Zeit ab und wäscht solange mit wenig Methylalkohol, bis die Substanz völlig weiß geworden ist. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhält man ein zwischen 122 und 127° unscharf schmelzendes Produkt. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation lassen sich aus dem Rohmaterial zwei Körper isolieren, von denen der eine trotz mehrfachen Umlösens unscharf bei 120 bis 122° schmilzt, während der Schmelzpunkt des anderen bei 140° liegt. Beide Körper geben die gleichen Analysendaten. In der niedrig schmelzenden Substanz dürfte die Enolform vorliegen, die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchloridlösung eine starke Rotfärbung. Der höher schmelzende Körper entspricht der Ketoform, er gibt keine Reaktion mit Eisenchloridlösung. In Chloroform gelöst, entfärbt die Enolform Brom augenblicklich, während die Ketoform erst nach längerer Zeit mit dem Halogen reagiert. Auch

³⁵⁾ v. Baeyer und Villiger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1192 (1902).

Kaliumpermanganatlösung wird von der Enolform wesentlich schneller entfärbt als von der Ketoform.

Enolform (Schmp. 120 bis 122°): 3.095 mg Sbst.: 7.680 mg CO₂, 1.695 mg H₂O. — 0.1183 g Sbst.: 3.9 ccm N (19°, 757 mm).

C₂₀H₂₁O₅N. Ber.: C 67.59. H 5.96. N 3.95.
Gef.: C 67.67. H 6.13. N 3.84.

Ketoform (Schmp. 140°): 3.328 mg Sbst.: 8.230 mg CO₂, 1.745 mg H₂O. — 0.1190 g Sbst.: 4.1 ccm N (20°, 746 mm).

C₂₀H₂₁O₅N. Ber.: C 67.59. H 5.96. N 3.95.
Gef.: C 67.45. H 5.87. N 4.03.

Die Ketoform dieses Kondensationsproduktes erhält man auch, wenn man das oben beschriebene 5-Nitro-4-(4'-methoxy-phenyl)-pentan-on (2) mit Anisaldehyd kondensiert:

0.8 g 5-Nitro-4-(4'-methoxy-phenyl)-pentan-on (2) und 0.5 g Anisaldehyd werden in 15 ccm Alkohol gelöst und mit 2 g 10%iger Natronlauge versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen verdünnt man mit Wasser, bis eben Trübung eintritt, kühlt mit Eis-Kochsalzmischung und säuert mit Eisessig an. Das sich zunächst schmierig abscheidende gelbliche Produkt wird nach dem Durchreiben mit Methanol pulverig. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylalkohol erhält man einen bei 140° schmelzenden Körper, der mit dem nach der vorstehend beschriebenen Methode dargestellten Keton keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

1-Benzyliden-4-phenyl-5-nitro-penten (2,3)-ol (2). (XXI.)

4.7 g Dibenzyliden-azeton³⁶⁾ werden in 60 ccm Methanol durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 30° gibt man 2.4 g Nitromethan und in kleinen Mengen 7.5 g 10%ige Natriummethylatlösung hinzu. Nach der üblichen Aufarbeitung resultiert ein Körper, der, zweimal aus Äthanol umkristallisiert, unscharf bei 118 bis 120° schmilzt. Auch durch öfteres Umlösen erzielt man keinen scharfen Schmelzpunkt. Der Körper gibt in Alkohol gelöst mit Eisenchloridlösung eine Rotfärbung.

2.725 mg Sbst.: 7.330 mg CO₂, 1.435 mg H₂O. — 4.697 mg Sbst.: 0.189 ccm N (18°, 760 mm).

C₁₈H₁₇O₃N. Ber.: C 73.20 H 5.81. N 4.75.
Gef.: C 73.36. H 5.89. N 4.72.

Beim Kochen mit salzsaurem Semikarbazid und Kaliumazetat in alkoholisch-wässriger Lösung erfolgt Umlagerung in das Keton. Das auf diese Weise erhaltene Semikarbazon schmilzt nach dem zweimaligem Umlösen aus Methylalkohol bei 203°.

3.642 mg Sbst.: 0.496 ccm N (19°, 757 mm).

C₁₉H₂₀O₃N₄. Ber.: N 15.91. Gef.: N 15.86.

³⁶⁾ Organic. Synthes. XII, S. 22.