

50 ml Aceton gab man 6,5 ml Dimethylsulfat und gleichzeitig 5 ml 50-proz. KOH zu, hierauf innert 1 Std. 8mal je 2 ml Dimethylsulfat und 5 ml 50-proz. KOH. Nachher wurden weitere 7 ml Dimethylsulfat, 3,5 ml KOH und 20 ml Aceton zugegeben und das Ganze noch 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung versetzten wir mit Wasser und viel Äther. Die Ätherextrakte hat man mit Wasser neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf auf eine SiO₂-Celite-Säule (3:1; 2,7 × 25 cm) mit Benzol-Äther (9:1) chromatographiert. Ein im UV. blau fluoreszierender Vorlauf wurde abgetrennt und die Hauptzone nach Elution mit Äther aus Äther-Petroläther kristallisiert. Blassgelbe Nadelchen, Smp. 119–120°; $[\alpha]_D^{21} = -67,5^\circ$ (Äthanol). Ausbeute 500 mg. Zur Analyse wurde erneut umkristallisiert (Smp. 121–122°) und im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C ₂₃ H ₂₈ O ₆	Ber. C 68,98	H 7,05	OCH ₃ 31,00%
(400,45)	Gef. „ 68,99; 69,28	„ 7,22; 7,32	„ 31,05; 30,66%

λ_{max} (C₂H₅OH) 284/325 m μ , log ϵ 4,149/3,961; λ_{min} (C₂H₅OH) 255 m μ , log ϵ 3,945. – IR-Spektrum (CCl₄): 1661 cm⁻¹.

19. *Coleon-B-p-nitrobenzoat*. Durch Erhitzen mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin hergestellt. Umkristallisiert aus Äther-Petroläther sowie aus Methanol. Smp. 253–255°. Aus der N-Analyse (Gef. 5,45; 5,55%, Ber. 5,42%) ist auf einen Tri-ester zu schliessen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der in Afrika vorkommenden Labiate *Coleus igniarius* (SCHWEINF.) wurden zwei neue Blattfarbstoffe isoliert, welche die Bezeichnung *Coleon A* (C₂₀H₂₂O₆) und *Coleon B* (C₁₉H₂₀O₆) erhielten.

Isolierungsmethoden und Charakterisierung dieser Pigmente werden mitgeteilt.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

57. Neuartige Kondensationsreaktionen mit Isoxazolen¹⁾

Eine Erweiterung der RITTER-Reaktion

von C. H. Eugster, L. Lechner und E. Jenny†²⁾

(28. XII. 62)

Veranlassung zur Untersuchung der nachstehend beschriebenen Reaktionen bildeten einige Versuche, *Cyanaceton* mit $\alpha\beta$ -ungesättigten Ketonen im Sinn einer MICHAEL-Addition zu kondensieren. Nun ist monomeres Cyanaceton (= Nitril der Acetessigsäure) eine nicht gerade leicht zu handhabende Substanz. Sie dimerisiert und polymerisiert sich äusserst leicht zu strukturell noch nicht aufgeklärten Produkten³⁾.

1) Über Ergebnisse dieser Arbeit ist verschiedentlich vorgetragen worden: C. H. E. 8. 9. 62 (Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Ges. in Schuls), 15. 6. 62 (Kolloquium des Pharm. Inst. an der ETH Zürich), 19. 9. 62 (MAX PLANCK-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr), 20. 9. 62 (Chem. Inst. der Univ. Bonn), 31. 1. 63 (European Research Associates Bruxelles). Vorläufige Mitt: *Angew. Chem.* 1963, 701.

2) Gestorben am 28. Nov. 1962.

3) Z. B. L. GLUTZ, *J. prakt. Chem.* 7, 141 (1870), 4, 52 (1871); A. E. MATTHEWS & W. R. HODGKINSON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 15, 2679 (1882); A. HANTZSCH, *ibid.* 23, 1472, 1816 (1890); R. HOLTZWART, *J. prakt. Chem.* 39, 230 (1889); A. OBRÉGIA, *Liebigs Ann. Chem.* 266, 324 (1891); L. CLAISEN & E. HORI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24, 139 (1891); J. SCHMIDT, *ibid.* 42, 1869 (1909).

Da jedoch 5-Methylisoxazol von Alkoholat leicht zu den Salzen des Cyanacetons aufgespalten werden kann⁴⁾, lag es nahe, diese Substanz an Stelle des Cyanacetons direkt zu MICHAEL-Additionen einzusetzen⁵⁾. 5-Methylisoxazol wird heute wohl am einfachsten aus Acetessigaldehyd-acetal durch Umsatz mit Hydroxylamin hergestellt⁶⁾. Bei dieser Synthese entstehen allerdings zwei Isomere, nämlich das 3-Methyl- und das 5-Methylisoxazol, in wechselnder Menge nebeneinander. Man kann die Reaktion aber so führen, dass 5-Methylisoxazol bevorzugt entsteht (siehe exp. Teil dieser Arbeit).

Für die MICHAEL-Additionen, welche im Abschnitt B beschrieben werden, sowie für die Aldolreaktionen (s. Abschnitt C) stört das anwesende 3-Methylisoxazol nicht, da sein Ring von Äthylat unter milden Bedingungen nicht geöffnet wird. Hingegen sollte für die im Abschnitt D beschriebenen sauren Kondensationsreaktionen möglichst hochprozentiges 5-Methylisoxazol eingesetzt werden. Wir haben deshalb eine Bestimmungsmethode (s. Abschnitt A) des relativen Gehalts der beiden Isomeren im Gemisch ausgearbeitet.

A. Bestimmung von 3- und 5-Methylisoxazol nebeneinander. – Einen Anhaltspunkt über den relativen Gehalt an 5-Methylisoxazol ergibt die Äthylatspaltung, da das aus dem 5-Methylisoxazol entstehende Natriumsalz des Cyanacetons in Äthanol schwerlöslich ist und demnach, wenn auch ziemlich ungenau, gravimetrisch bestimmt werden kann⁷⁾.

Eine Bestimmung der beiden Isomeren kann auf ihre deutlichen Unterschiede im IR. (siehe Figuren 1 und 3) gegründet werden: 5-Methylisoxazol weist intensive

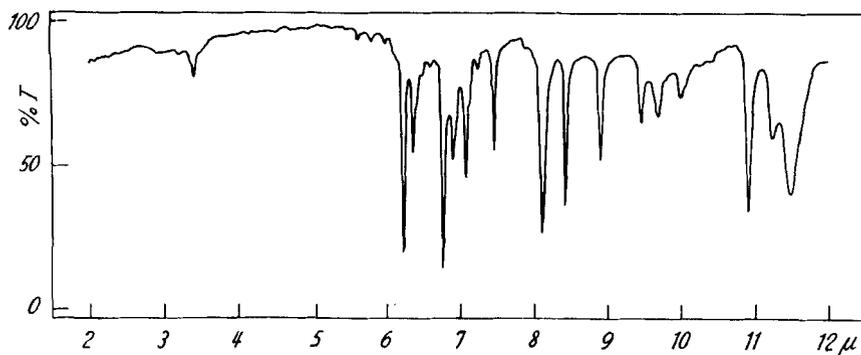


Fig. 1. IR.-Spektren in CCl_4 : 5-Methylisoxazol + 3-Methylisoxazol (2,7: 1)

⁴⁾ L. CLAISEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 1776 (1892), 42, 59 (1909); A. QUILICO, Sul comportamento dei derivati dell'isossazolo di fronte agli alcoolati alcalini, Atti Accad. naz. Lincei 50, 357 (1954).

⁵⁾ Der Gedanke ist bereits von J. SCHEIBER & F. MEISEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 48, 238 (1915), geäußert worden, ohne dass es diesen Autoren damals gelang, definierte und einheitliche Produkte zu isolieren. Eine MICHAEL-Addition eines α -substituierten Cyanacetons an eine MANICH-Base ist von F. C. NOVELLO, M. E. CHRISTY & J. M. SPRAGUE, J. Amer. chem. Soc. 76, 738 (1954), beschrieben worden.

⁶⁾ W. FRANKE, R. KRAFT & K. KOSSWIG, in «Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie» Bd. II, S. 15, Verlag Chemie 1960; vgl. auch N. K. KOČETKOV & E. D. CHOMUTOVA, Ž. obšč. Chim. 30, 954 (1960).

⁷⁾ Vgl. L. CLAISEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 66 (1909).

Banden auf bei 1605, 1476, 1339, 1232, 1185, 1032, 1000, 916 cm^{-1} , das 3-Methylisoxazol hingegen solche bei 1571, 1447, 1412, 1122, 1058 cm^{-1} .

Am einfachsten erfolgt die Bestimmung jedoch mit Hilfe des NMR.-Spektrums (siehe Figuren 2 und 4). 3-Methylisoxazol weist 2 Dublette bei 8,3 und 6,2 ppm auf (AB-System der beiden Protonen in Stellungen 4 und 5). Die Protonen der 3-ständigen Methylgruppe erscheinen als Singlett bei 2,33 ppm. 5-Methylisoxazol zeigt 3 Multiplette bei 8,12 und 5,99 ppm (Protonen an C-3 und C-4), sowie bei 2,45 ppm (Methylgruppe). Das Integral wird zweckmässigerweise bei 2,45 und 2,33 ppm ausgewertet⁸⁾.

B. Alkalische Kondensation von 5-Methylisoxazol mit Mesityloxid

Mesityloxid setzt sich mit 5-Methylisoxazol in erwarteter Art und Weise in Gegenwart von z. B. Kaliumisopropylat in Isopropanol um. Auch stark basische Ionenaustauscher (z. B. Amberlite IRA 400 OH^- in absolutem Isopropanol) können verwendet

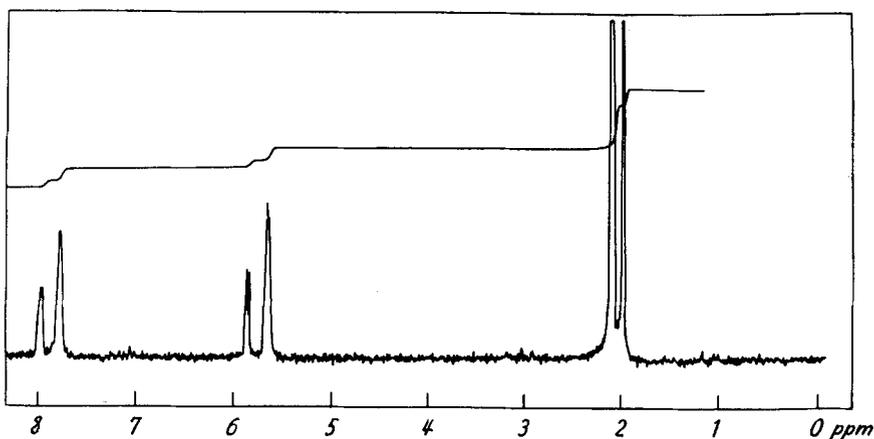


Fig. 2. NMR.-Spektrum in CCl_4 von 5-Methylisoxazol + 3-Methylisoxazol (2,7 : 1) (sweep offset 20 cps)

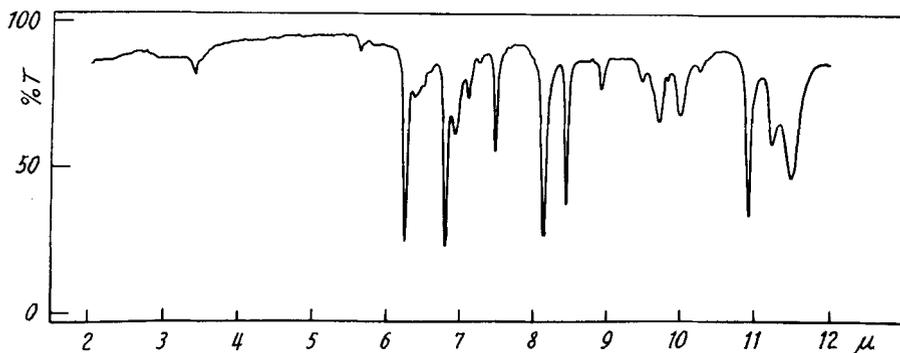


Fig. 3. IR.-Spektrum von 5-Methylisoxazol + 3-Methylisoxazol (9 : 1)

⁸⁾ Die Aufnahmen wurden in dankenswerter Weise von Herrn J. SCARPA an einem VARIAN-Spektrographen A-60 bei 60 Mc/s aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind als δ -Werte (ppm) angegeben und auf Tetramethylsilan als internem Standard bezogen.

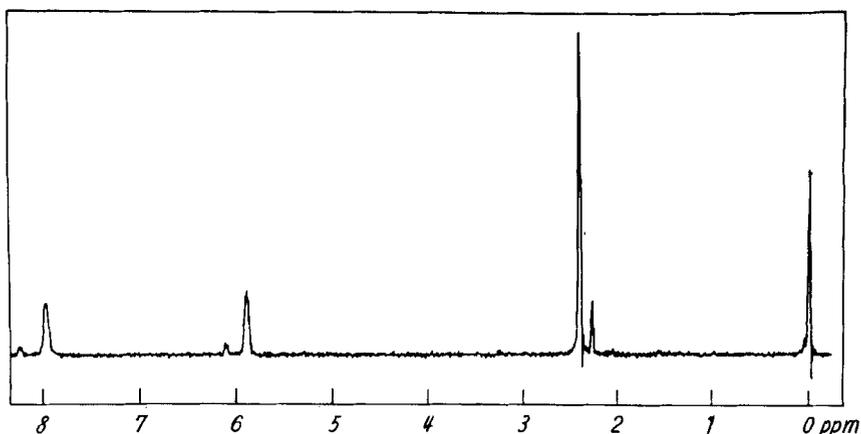
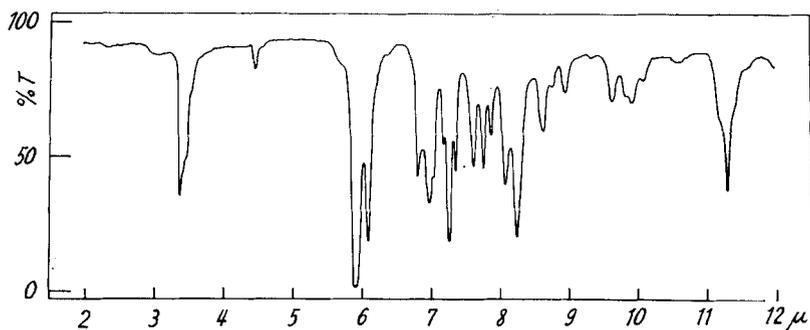


Fig. 4. NMR.-Spektrum zu Fig. 3a)

a) Kurve irrtümlich leicht verschoben; es gelten die im Text gegebenen numerischen Werte.

werden⁹⁾. Jedesmal entsteht das kristalline β -Cyanoketon I ($C_{10}H_{13}ON$, Smp. 57–57,5°; Semicarbazon, Smp. 174°), das nicht enolisiert ist: die Nitrilbande liegt bei 2247 cm^{-1} , die Carbonylbande bei 1695 cm^{-1} ; das UV.-Spektrum entspricht dem anderer Cyclohexenone¹⁰⁾ (λ_{max}^{EtOH} 305, 236 $m\mu$, ϵ 204, 13500, siehe

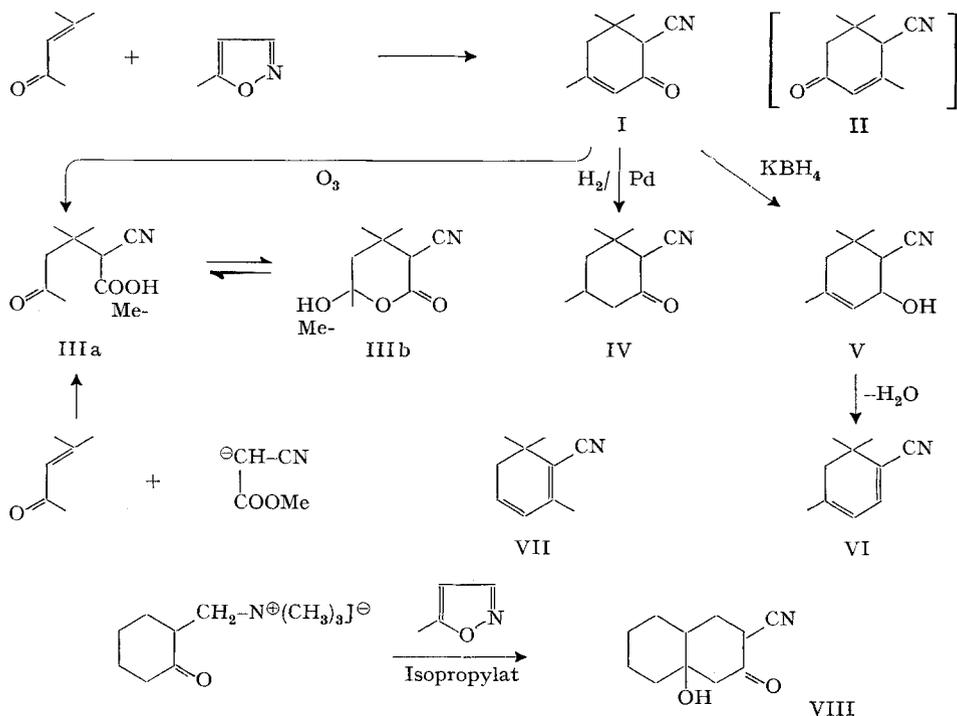
Fig. 5. IR.-Spektrum in CCl_4 von Verbindung I

Figuren 5 und 6, Kurve a). Der Eisenchlorid-Test ist negativ, ebenso lässt sich in 0,001M Lösungen in CCl_4 keine OH-Bande erkennen, jedoch löst sich die Verbindung leicht in verdünnter, wässriger Natronlauge. Nach dem Ansäuern scheidet sie sich daraus als schnell durchkristallisierendes Öl aus; die Kristalle entsprechen in allen Eigenschaften dem Ausgangsmaterial (UV.-Spektrum von I in verdünnter NaOH siehe Fig. 6, Kurve b).

⁹⁾ MICHAEL-Kondensationen mit Ionenaustauschern siehe z.B. E. D. BERGMANN & R. KORETT, J. org. Chemistry 27, 107 (1956), 23, 1507 (1958).

¹⁰⁾ Isophoroncarbonester hat λ_{max}^{EtOH} 235 $m\mu$, ϵ 9600; 3,5,5-Trimethylcyclohexen-(2)-on-(1)-carbonsäure-(4)-diäthylamid hat λ_{max}^{EtOH} 234/320 $m\mu$, ϵ 13500/102¹¹⁾; 3,4-Dimethylcyclohexen-(2)-on-(1)-carbonsäure-(6)-äthylester hat λ_{max}^{EtOH} 232 $m\mu$, ϵ 14800 (H. PLEININGER & T. SUEHIRO, Chem. Ber. 89, 2789 (1956); wir sind Herrn Prof. PLEININGER, Heidelberg, sowie Herrn Dr. SUEHIRO für die Übersendung eines Vergleichspräparates zu Dank verpflichtet).

Formelschema 1



Ein Strukturbeweis ergab sich durch Ozonabbau zu α -Cyan- $\beta\beta$ -dimethyl- γ -acetylbuttersäure (IIIa bzw. deren ψ -Form IIIb), die sich mit einem synthetischen Produkt als identisch erwies (Semicarbazon Smp. 137°, nach mehrfachem Umkristallisieren Smp. 128°). Es hat demnach MICHAEL-Addition des Cyanacetons an das $\alpha\beta$ -ungesättigte Keton stattgefunden mit nachfolgendem Ringschluss zum Cyclohexenon I. Nach der isomeren Verbindung II (Nitril der Isophoroncarbonsäure) haben wir in den nicht unbeträchtlichen Mutterlaugen bisher vergeblich gesucht. Sie enthalten andere, noch nicht rein dargestellte Substanzen.

Das Ergebnis steht in Übereinstimmung sowohl mit Versuchen von UTZINGER & HOELLE¹¹⁾, die für das Kondensationsprodukt aus Mesityloxid und Acetessigsäure-diäthylamid eine analoge Struktur angenommen hatten, als auch mit der allgemeinen Regel aus der β -Ketoester-Reihe, wonach solche Kondensationen stets zu β - und nie zu δ -Ketoestern führen¹²⁾. Die bekannten Versuche von MERLING & WELDE¹³⁾, die zum Isophoroncarbonester geführt hatten, stehen damit nicht im Widerspruch, da bei dieser Synthese ein symmetrisches Zwischenprodukt durchlaufen wird, welches nach dem Ringschluss die sterisch weniger gehinderte Carbäthoxygruppe als Äthylcarbonat verliert.

¹¹⁾ G. E. UTZINGER & A. HOELLE, *Helv.* 35, 1370 (1952).

¹²⁾ H. HENECKA, *Chem. Ber.* 82, 112 (1949); R. N. LACEY, *J. chem. Soc.* 1960, 1625.

¹³⁾ G. MERLING, R. WELDE & A. SKITA, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 38, 979 (1905); *Liebigs Ann. Chem.* 366, 127 (1909); O. JEGER & G. BÜCHI, *Helv.* 31, 134 (1948).

Hervorzuheben ist bei Verbindung 1 die bemerkenswert hohe Carbonylfrequenz im IR., die weit ausserhalb des üblichen Bereiches für Cyclohexenone liegt. Der gleiche Effekt macht sich im Dihydroderivat IV (Smp. 52,8°) bemerkbar: ν_{CO} 1733 cm^{-1} .

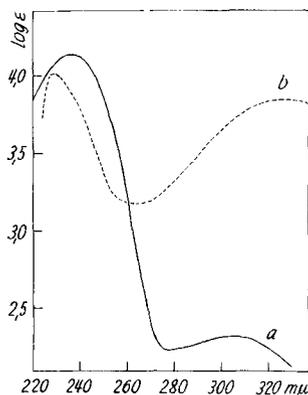


Fig. 6. UV.-Spektrum von Verbindung I

Kurve a in Alkohol, Kurve b in Alkohol – 1N NaOH 1 : 1 (λ_{max} 229,325 $\text{m}\mu/\epsilon$ 10100, 6720)

Diese Frequenzerhöhungen sind auf die benachbarte Cyanogruppe zurückzuführen und entsprechen genau denjenigen bei α -Chlor- und α -Brom-cyclohexanonen mit äquatorialem Halogensubstituent¹⁴). Wir glauben daraus auf eine äquatoriale Lage der Cyanogruppe in Verbindung IV schliessen zu dürfen¹⁵).

Reduktion von I mit Borhydrid ergab das Hydroxynitril V, das ohne weitere Reinigung mittels Toluolsulfonsäure in Toluol dehydratisiert wurde. Das erhaltene Diennitril VI (Isosafraensäurenitril) hat $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 295 $\text{m}\mu$ (siehe Fig. 7, Kurve a, sowie Tabelle 1) und ist, was die angegebene Struktur noch einmal bestätigt, nicht identisch mit Safraensäurenitril (VII), welches wir aus β -Cyclocitral herstellten¹⁶) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 286,5 $\text{m}\mu$, siehe Fig. 7, Kurve b). Beide Cyclohexadiene weisen im IR. die charakteristische Doppelbande um 1650/1570 cm^{-1} auf, die von LIPPINCOTT & LORD¹⁷) erstmals beschrieben wurde (siehe Tabelle 1 sowie Figuren 8 und 9).

Allgemein kann gesagt werden, dass zur Herstellung von α -Cyanketonen (β -Ketonitrilen) heute die folgenden Methoden zur Verfügung stehen: die THORPE-Konden-

¹⁴) R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING & K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2828 (1952); E. J. COREY, *ibid.* 75, 2301 (1953); E. G. CUMMINS & J. E. PAGE, J. chem. Soc. 1957, 3847.

¹⁵) In diesem Zusammenhang ist hinzuweisen auf die nach Fertigstellung dieser Arbeit erschienene Veröffentlichung von H. M. KISSMAN, A. S. HOFFMAN & M. J. WEISS, J. org. Chemistry 27, 3168 (1962), in welcher α -Cyanketone der Steroidreihe beschrieben werden. Diese Substanzen sind ebenfalls nicht enolisiert und weisen erhöhte Carbonylfrequenzen im IR. auf. Diese Autoren schreiben der Cyanogruppe äquatoriale Lage zu; vgl. auch ²⁰), sowie H. O. HOUSE, P. P. WICKHAM & H. P. MÜLLER, J. Amer. chem. Soc. 84, 3139 (1962).

¹⁶) G. WENDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 1242 (1941), erwähnt ein aus Safranal über das Oxim hergestelltes Nitril, gibt aber keine Darstellungsvorschrift an. Der mit 85° angegebene Sdp. kann für Safrannitril offensichtlich nicht zutreffen.

¹⁷) E. R. LIPPINCOTT & R. C. LORD, J. Amer. chem. Soc. 79, 567 (1957).

sation von Dinitrilen mit nachfolgender milder Hydrolyse des α -Iminonitrils¹⁸⁾; der Umsatz von Hydroxymethylenketonen mit Hydroxylamin zu Isoxazolen mit anschließender alkalischer Aufspaltung zu β -Ketonitrilen¹⁹⁾; die Cyanidierung mittels

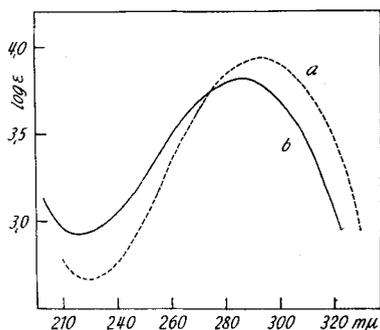


Fig. 7. UV.-Spektren von Isosafransäurenitril (VI) (Kurve a) und Safransäurenitril (VII) (Kurve b)

Bromcyan, von Enaminen²⁰⁾ und von β -Ketoester-enolaten²¹⁾; die Kondensation von Aldehyden mit O,N-bis-Trifluoracetyl-hydroxylamin²²⁾.

Ob unserer vorstehend beschriebenen neuen Methode allgemeinere Anwendbarkeit zukommt, wird noch zu prüfen sein. Ein erster positiver Hinweis ist jedenfalls die glatt

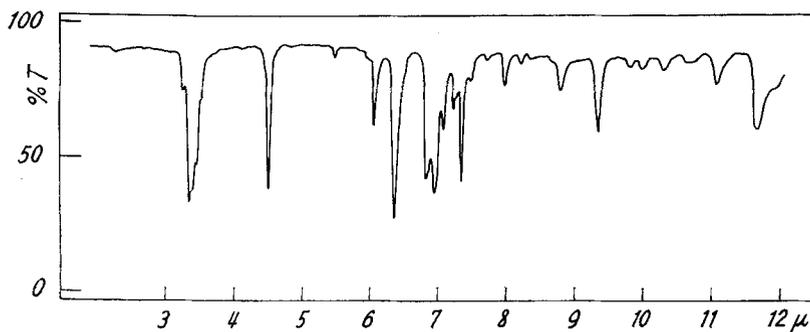


Fig. 8. IR.-Spektrum in CCl_4 von Isosafransäurenitril (VI)

verlaufende Alkylierung der quaternären MANNICH-Base des Cyclohexanons durch 5-Methylisoxazol mit nachfolgendem Ringschluss zum Ketonitril VIII. Die Reaktion verläuft in diesem Falle analog der mit Acetessigester²³⁾.

¹⁸⁾ S. R. BEST & J. F. THORPE, J. chem. Soc. 95, 685 (1909); K. ZIEGLER, H. EBERLE & H. OHLINGER, Liebigs Ann. Chem. 504, 94 (1933).

¹⁹⁾ W. S. JOHNSON & W. E. SHELBURG, J. Amer. chem. Soc. 67, 1745 (1945), W. S. JOHNSON, J. W. PETERSEN & C. D. GUTSCHE, *ibid.* 69, 2942 (1947); J. DE GRAW, L. GOODMAN, B. WEINSTEIN & B. R. BAKER, J. org. Chemistry 27, 576 (1962); K. BRÜCKNER *et al.*, Chem. Ber. 94, 2897 (1961).

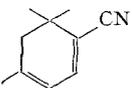
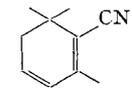
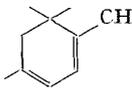
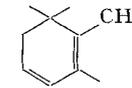
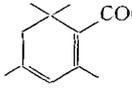
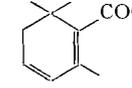
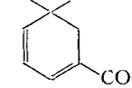
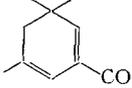
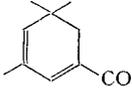
²⁰⁾ M. E. KUEHNE, J. Amer. chem. Soc. 81, 5400 (1959).

²¹⁾ H. RUPE & B. PIEPER, Helv. 12, 637 (1929).

²²⁾ J. H. POMEROY & C. A. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. 81, 6340 (1959).

²³⁾ C. MANNICH, W. KOCH & F. BORKOWSKY, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 355 (1937).

Tabelle 1. UV.- und IR.-Spektren von elektronegativ substituierten Cyclohexadien-Derivaten

Verbindung	UV.		IR. (cm ⁻¹)	
	λ_{max} (m μ)	ϵ_{max}		
	295	9550 (Alkohol)	1646, 1572, 1395, 1368, 861, 813 (CCl ₄ , CS ₂)	a)
	286,5	7420 (Alkohol)	1645, 1567, 1401, 1381, 1366, 712 (CCl ₄ , CS ₂)	a)
	308	9000 (Hexan)		b)
 nat.	307	8130 (Alkohol)	1672, 1639, 1558, 1458, 1403, 1379, 1359, 841, 769, 715 (CCl ₄ bzw. CS ₂)	a) e)
	286	2175 (Äther)		e)
	236 291	3800 12800 (Alkohol)	1670, 1625, 1585 (Film)	d)
	233 273	4370 4080 (Alkohol)		b)
	287	7700 (Alkohol)	1680, 1640, 1575	f)
	264	—		g)
	291	—		g)

a) Diese Arbeit.

b) E. A. BRAUDE & E. A. EVANS, J. chem. Soc. 1955, 3334.

c) J. MEINWALD & P. C. LEE, J. Amer. chem. Soc. 82, 701 (1960).

d) J. WIEMANN & SA-LE THI THUAN, Bull. Soc. chim. France 1957, 696, 908; vgl. auch E. A. BRAUDE, B. F. GOFTON, G. LOWE & E. S. WAIGHT, J. chem. Soc. 1956, 4054, die stark abweichende Werte angeben.

e) ELISABETH BÄCHLI, «Eine Synthese des Safranals», Dissertation Universität Zürich 1957, Seite 25. Die hier gegebenen Extinktionskoeffizienten stehen in guter Übereinstimmung mit den älteren Werten von R. KUHN & A. WINTERSTEIN, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 344 (1934). Der von L. K. EVANS & A. E. GILLAM, J. chem. Soc. 1945, 432, zitierte Wert ist durch 2,30 zu dividieren, da K. & W. natürliche Extinktionsmoduln benutzten.

- f) Y. CHRETIEN & H. LEOTTE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 255, 723 (1962).
 g) VON E. A. BRAUDE & E. A. EVANS, J. chem. Soc. 1954, 607, in unreiner Form hergestellt. Die beiden Isomeren wurden nicht getrennt.
 h) E. BÄCHLI & P. KARRER, Helv. 38, 1863 (1955); das Doppelmaximum und die ungewöhnlich niedere Extinktion deuten eventuell auf ein Gemisch.

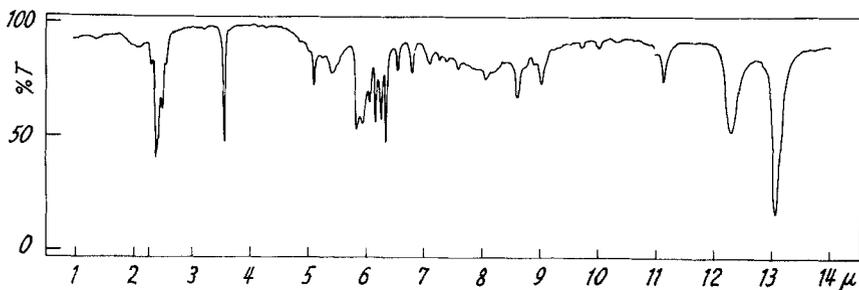
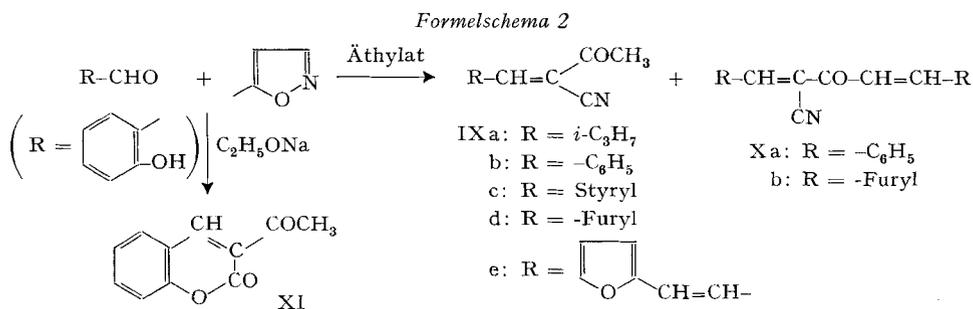


Fig. 9. IR-Spektrum in CCl_4 bzw. CS_2 von Safransäurenitril (VII)

C. Kondensationen von 5-Methylisoxazol mit Aldehyden zu substituierten Methylen-cyanacetonen. – Kondensiert man *Aldehyde* und 5-Methylisoxazol mittels Alkoholat, so entstehen die bisher noch nicht bekannten Alkylden-cyanacetone IX. Alle von uns hergestellten Vertreter kristallisieren gut. Zwei davon, nämlich IX b und IX d, reizen die Schleimhäute und bewirken starkes Niesen²⁴).



Mit Benzaldehyd und Furfural konnten auch die Doppelkondensationsprodukte X a und X b erhalten werden. Aus Salicylaldehyd und 5-Methylisoxazol entsteht, nach saurer Hydrolyse des gebildeten Iminolactons, erwartungsgemäss das bekannte 3-Acetylcumarin (XI)²⁵. Die im experimentellen Teil beschriebene Methode versagte indessen bei empfindlichen Aldehyden, doch lassen sich zweifellos, falls ein Bedürfnis dafür besteht, modifizierte Kondensationsverfahren mit Cyanaceton auffinden.

Ferner ist es uns bisher nicht gelungen, *Ketone* in analoger Art und Weise umzusetzen.

²⁴) Über ähnliche Beobachtungen am Benzal-malodinitril siehe B. B. CORSON & R. W. STOUGHTON, J. Amer. chem. Soc. 50, 2825 (1928).

²⁵) Über Kondensationen von Salicylaldehyd mit Cyanessigester, Cyanacetamid und Malodinitril siehe die Arbeiten von a) C. BECHERT, J. prakt. Chemie 50, 1 (1894); b) W. BAKER & C. S. HOWES, J. chem. Soc. 1953, 119; c) G. P. SCHIEMENZ, Chem. Ber. 95, 483 (1962).

Über die Anordnung der Substituenten an der Doppelbindung in den Verbindungen IX kann noch keine gesicherte Aussage gemacht werden. Beim Benzalcyanessigester scheinen Arylrest und Carbäthoxygruppe laut Befunden von BAKER & HOWES^{25b)} in *trans*-Stellung zu liegen. Die entsprechende *cis*-Verbindung ist instabil und lagert sich leicht in die *trans*-Form um. Tabelle 2 enthält eine Übersicht über die Lage der Nitril- und Carbonyl-Banden im IR. der hergestellten Alkyliden-cyanacetone sowie einiger verwandter Verbindungen. Auffällig ist die Tatsache, dass die Nitrilbanden in β -Ketonitrilen sehr geringe Extinktionen aufweisen, ja sogar fast ganz fehlen können. Die UV.-Spektren der Alkyliden-cyanacetone sind in den Figuren 10, 11, 12, 13, das IR.-Spektrum von IX b in Figur 14, das NMR.-Spektrum von IX c in Figur 15 abgebildet. Sie ergänzen die wohlbekanntere Reihe der Spektren der Alkyliden-cyanessigester²⁶⁾ sowie die der Alkyliden-malodinitrile²⁷⁾, die aus verschiedenen Gründen ausserordentlich oft untersucht worden sind (die Literaturübersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit).

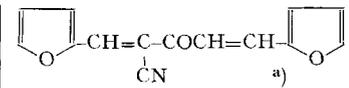
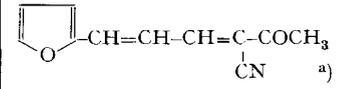
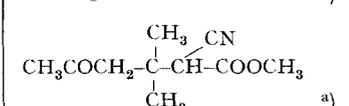
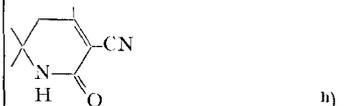
²⁶⁾ C. BECHERT, J. prakt. Chem. 50, 10 (1894) und hierin zitierte frühere Literatur; G. KOMPPA, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 3530 (1900); R. v. WALTHER & W. RAETZE, J. prakt. Chem. 65, 284 (1902); F. W. HINRICHSEN & O. LOHSE, Liebigs Ann. Chem. 336, 325 (1904); V. J. HARDING, W. N. HAWORTH & W. H. PERKIN, J. chem. Soc. 93, 1943 (1908); H. D. GARDNER & W. N. HAWORTH, *ibid.* 95, 480, 1955 (1909); W. N. HAWORTH & A. W. FYFE, *ibid.* 705, 1663 (1914); M. REIMER, Amer. chem. J. 45, 417 (1911); J. SCHEIBER & F. MEISEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 48, 238 (1915); C. K. INGOLD & J. F. THORPE, J. chem. Soc. 115, 143 (1919); A. LAPWORTH & J. A. McRAE, *ibid.* 121, 1699, 2741 (1922); J. VOGEL, *ibid.* 1928, 2010; F. BACHÉR, J. prakt. Chem. 120, 323 (1929); A. DEWAELE, G. BAERTS & G. HEIM, Bull. soc. chim. belges 41, 314, 318, 320, 324 (1932); J. A. McRAE & C. Y. HOPKINS, Canad. J. Res. 7, 248 (1933); W. M. RODIONOW & A. M. FEDOROWA, Arch. Pharmaz. 271, 292 (1933); J. W. BARRET & R. P. LINSTAD, J. chem. Soc. 1935, 436; A. C. COPE, J. Amer. chem. Soc. 59, 2327 (1937); G. WITTIG & H. HARTMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 1387 (1939); M. M. SHEMIKIN & D. M. TRACHTENBERG, Chem. Abstr. 34, 3676 (1940), 38, 3248 (1944), 39, 497 (1945); C. Y. HOPKINS, M. CHISHOLM & R. MICHAEL, Canad. J. Res. 23, 84 (1945); A. P. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. 70, 452 (1948); K. HAMANN, Angew. Chem. 1951, 239; A. SCHONNE, E. BRAYE & A. BRUYLANTS, Bull. soc. chim. belges 62, 155 (1953), sowie frühere Arbeiten von A. BRUYLANTS und Mitarbeitern; F. S. PROUT, J. org. Chemistry 18, 928 (1953); M. J. ASTLE & W. C. GERGEL, *ibid.* 21, 493 (1953); C. WIENER, C. H. SCHROEDER & K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 79, 5301 (1957); G. P. SCHIEMENZ & H. ENGELHARD, Chem. Ber. 93, 1751 (1960); S. PATAI & J. ZABICKY, J. chem. Soc. 1960, 2030; F. D. POPP & A. CATALA, J. org. Chemistry 26, 2738 (1961); Z. RAPPOPORT & S. PATAI, J. chem. Soc. 1962, 731; G. P. SCHIEMENZ & H. ENGELHARD, Chem. Ber. 95, 967 (1962); M. JULIA & C. JAMES C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 255, 959 (1962); F. EIDEN, Arch. Pharmaz. 295, 516 (1962); G. WALLING & M. NAIMAN, J. Amer. chem. Soc. 84, 2628 (1962); H. v. DOBENECK & W. GOLTZSCHE, Chem. Ber. 95, 1484 (1962); S. MATSUMURA, Bull. chem. Soc. Japan 35, 677 (1962).

²⁷⁾ B. B. CORSON & R. W. STOUGHTON, J. Amer. chem. Soc. 50, 2825 (1928) und hierin zitierte ältere Literatur; A. C. COPE & K. E. HOYLE, *ibid.* 63, 733 (1941); H. G. STURZ & C. R. NOLLER, *ibid.* 71, 2949 (1949); F. S. PROUT, J. org. Chemistry 18, 928 (1953); A. SCHONNE, E. BRAYE & A. BRUYLANTS, Bull. soc. chim. belges 62, 155 (1953); L. HORNER & K. KLÜPFEL, Liebigs Ann. Chem. 597, 69 (1955); M. COENEN, D. P. 942810 (9. 5. 56, BAYER, Leverkusen); D. LAUERER, M. COENEN, M. PESTEMER & G. SCHEIBE, Z. physikal. Chem. [N.F.] 10, 236 (1957); L. L. WOODS, J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958); M. OHTA & H. KATO, Bull. chem. Soc. Japan 32, 707 (1959); S. PATAI & Y. ISRAELI, J. chem. Soc. 1960, 2020, 2025; F. EIDEN, Arch. Pharmaz. 293, 404 (1960), 295, 516 (1962); D. M. W. ANDERSON, F. BELL & J. L. DUNCAN, J. chem. Soc. 1961, 4705; J. KELEMEN & R. WIZINGER, Helv. 45, 1908 (1962); T. L. CAIRNS *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 79, 2340 (1957), sowie verschiedene nachfolgende Arbeiten; M. A. McCALL, J. org. Chemistry 27, 2433 (1962); J. K. WILLIAMS *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 84, 3478 (1962) und frühere Arbeiten.

Tabelle 2. Infrarot-Spektren von Nitrilen

	Verbindung	Phase	CN-Bande (cm ⁻¹ *)	andere wichtige Banden (cm ⁻¹)	
1.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$	b) *)	CHCl ₃	2212 <i>m</i>	1701/1605/1427/1403/ 1372/1276/ca. 1227
2.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$	a)	CCl ₄	2230 <i>m</i>	1730/1620/1397/1374/ 1292/1245/1166/1087/847
3.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$	b)	CCl ₄	2222 <i>schw</i>	1729/1614/ca. 1391/1369/ 1279/1230
4.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	e)	KBr	2174 <i>s</i>	1646/1600/1420
5.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \diagup \\ \text{NH} \\ \\ \text{COCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	d)	KBr	2198 <i>s</i>	1712/1626/1524
6.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$	e)	CH ₂ Cl ₂	2237 <i>s</i>	1613/1425/1374
7.	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CN} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$	f)	CHCl ₃	2242 <i>ss</i>	1613
8.	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CN} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	l)	CCl ₄	2232 <i>s</i>	1595
9.	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CN} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	l)	CCl ₄	2227 <i>sschw</i>	—
10.	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$	f)	CCl ₄	2237 <i>schw</i>	1721/1621
11.	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{COCH}_3 \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$	a)	CCl ₄	2212 <i>schw</i>	1712/1608/1364/1225/928
12.	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{COCH}_3 \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$	a)	CCl ₄	2217 <i>m</i>	1712/1592/1570/1451/ 1368/977
13.	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	a)	CHCl ₃	2222 <i>m</i>	1678/1605/1572/1453/ 1337/1117
14.	Styryl- $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{COCH}_3$	a)	CHCl ₃	2212 <i>s</i>	1690/1605/1577/1550/ 1366/1277/1170/977
15.	 - $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{COCH}_3$	a)	CCl ₄	2217 <i>m</i>	1706/1600/1587/1468/ 1366/1337/1239/1203/ 1179/1093/1005/975/930/ 890

Tabelle 2. (Fortsetzung)

	Verbindung	Phase	CN-Bande (cm^{-1} *)	andere wichtige Banden (cm^{-1})
16.		CHCl_3	2212 <i>m</i>	1667/1603/1550/1464/ 1395/1333/1314/1284/ 1266/1159/1151/1134/ 1075/1016/972/884
17.		CHCl_3	2217 <i>m</i>	1689/1613/1570/1460/ 1393/1366/1285/1166/ 1018/976/971/884
18.		CCl_4	2220 <i>ss</i>	1640
19.		CCl_4	2222 <i>s</i>	1635/1462/1445/1427/ 1383/1368/1037
20.		CCl_4 CS_2	2203 <i>ss</i>	1645/1567/1401/1381/ 1366/1043/1000/826/754/ 712
21.		CCl_4 CS_2	2210 <i>ss</i>	1647/1573/1386/1368/ 1074/909/862/813
22.		CCl_4	2247 <i>schw</i>	1695/1642/1377/1361/ 1214/885
23.		CCl_4	2250/2208 <i>sschw</i>	1733
24.		CCl_4	2247 <i>sschw</i>	1742/1718/1433/1362
25.		KBr	2222 <i>s</i>	1667/1621/1389/1372/ 1176/821/800
26.		CHCl_3	2257 <i>schw</i>	2545/1672

*) Fussnoten siehe Seite 555

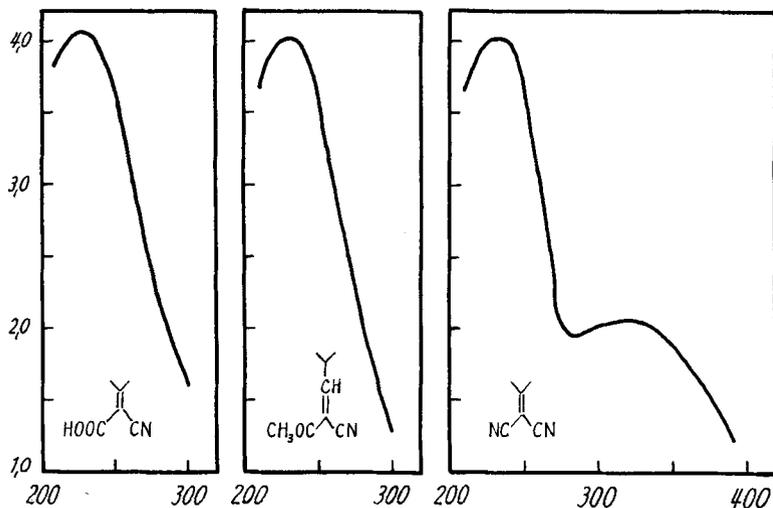


Fig. 10. UV.-Spektren von Isopropyliden-cyanessigsäure (λ_{\max} 228 m μ , ϵ 11750), Isobutyliden-cyanacetone (λ_{\max} 229 m μ , ϵ 10940) und Isopropyliden-malodinitril (λ_{\max} 231 m μ , ϵ 10840; die langwellige Vorbande gehört eventuell bereits dem sich sehr leicht bildenden Dimeren an)

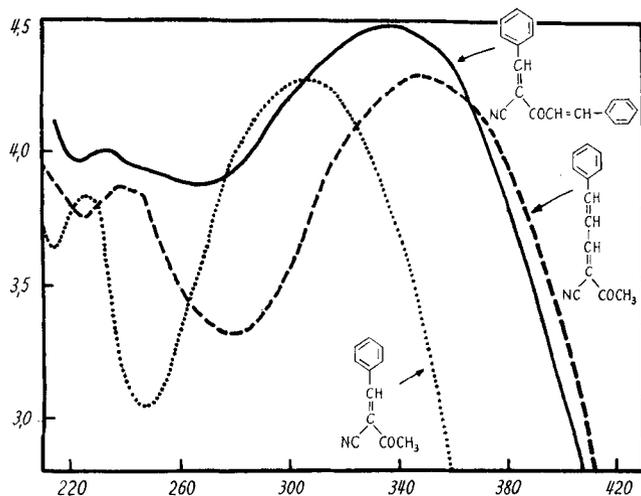


Fig. 11. UV.-Spektren von den Verbindungen:

- IXb:
 λ_{\max} 225, 305 m μ ;
 ϵ 6760, 19000
- - - IXc:
 λ_{\max} 239, 245, 349 m μ ;
 ϵ 7410, 7000, 19700
- Xa:
 λ_{\max} 233, 337 m μ ;
 ϵ 10100, 29400

*) ss: sehr starke Bande; s: starke Bande; m: mittlere Bande; schw: schwache Bande; sschw: sehr schwache Bande.

- a) Diese Arbeit, s. a. exp. Teil.
- b) A. C. COPE, J. Amer. chem. Soc. 59, 2327 (1937), F. S. PROUT, J. org. Chemistry 18, 928 (1953).
- c) R. HOLTZWART, J. prakt. Chem. 39, 230 (1889); G. A. REYNOLDS, W. J. HUMPHLETT, F. W. SWAMER & C. R. HAUSER, J. org. Chemistry 16, 165 (1951); J. J. CONN & A. TAURINS, Canad. J. Chemistry 31, 1211 (1953).
- d) E. BENARY & M. SCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 2157 (1921); H. FLEISCHHAUER, J. prakt. Chem. 47, 391 (1893).
- e) A. C. COPE & K. E. HOYLE, J. Amer. chem. Soc. 63, 733 (1941).
- f) R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. 74, 4889 (1952), und hierin zitierte ältere Literatur.
- g) C. H. EUGSTER & H. KERN unveröffentlicht; Diplomarbeit H. KERN, Univ. Zürich 1962.
- h) J. GUARESCHI, Ber. deutsch. chem. Ges. (Referatenband) 26, 450 (1893).
- i) C. H. EUGSTER & CH. TSCHARNER unveröffentlicht; s. a. Dissertation CH. TSCHARNER, Univ. Zürich 1960.

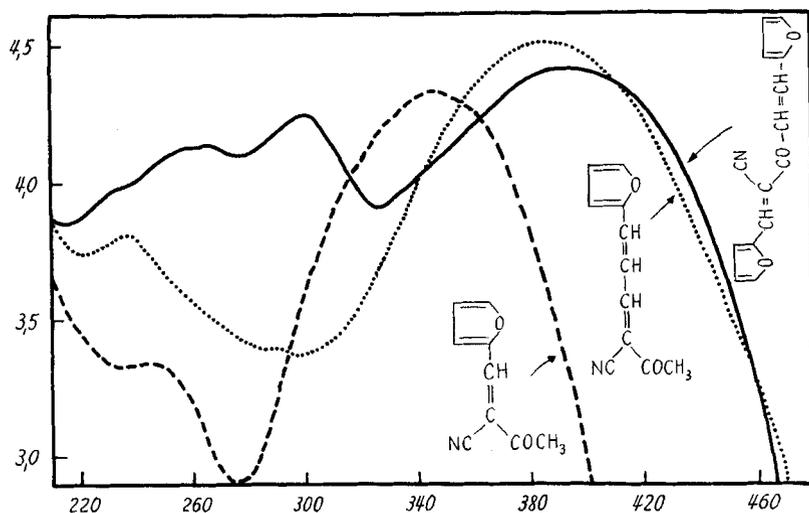


Fig. 12. UV.-Spektren von den Verbindungen:

---	<i>IXd</i>	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$	244, 347 $m\mu$; ϵ 2195, 20000
—	<i>Xb</i>	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$	265, 300, 393 $m\mu$; ϵ 13700, 17700, 26000
.....	<i>IXe</i>	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$	238, 290, 385 $m\mu$; ϵ 6530, 2490, 31800

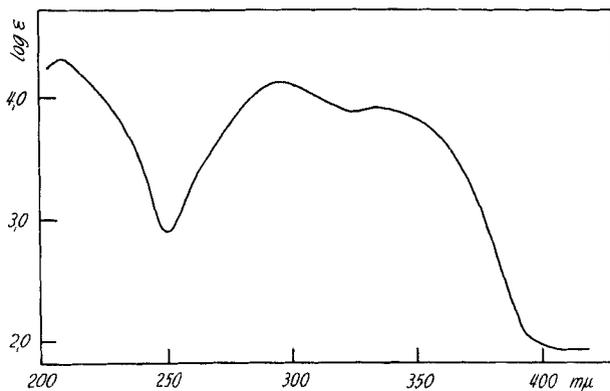


Fig. 13. UV.-Spektrum der Verbindung XI: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 209, 297, 335 $m\mu$; ϵ 20000, 12900, 7940

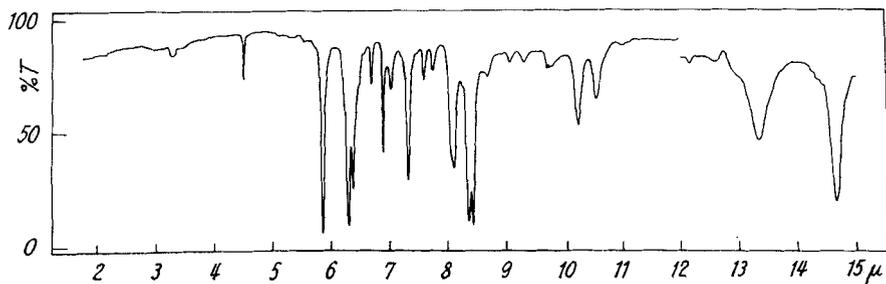


Fig. 14. IR.-Spektrum in CCl_4 bzw. CS_2 von *IXb*

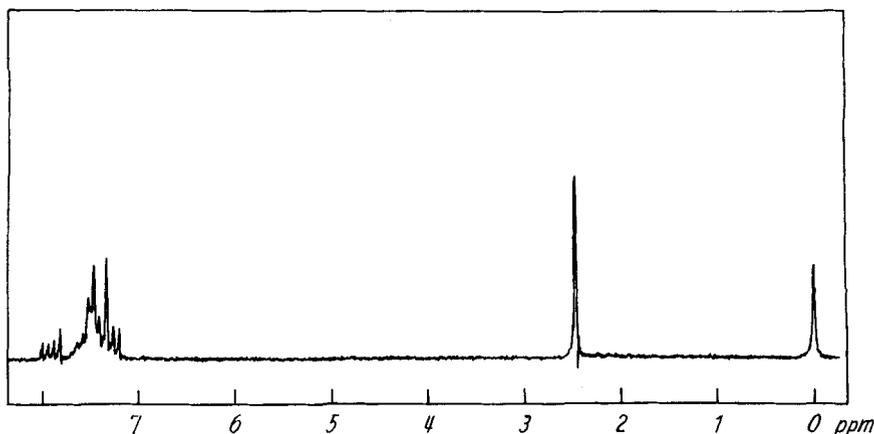


Fig. 15. NMR.-Spektrum der Verbindung IXc in CDCl_3
(s 2,46 ppm = 3 H, m um 7,3 ppm = 8 H)

D. Saure Kondensationen von 5-Methylisoxazol mit Mesityloxid

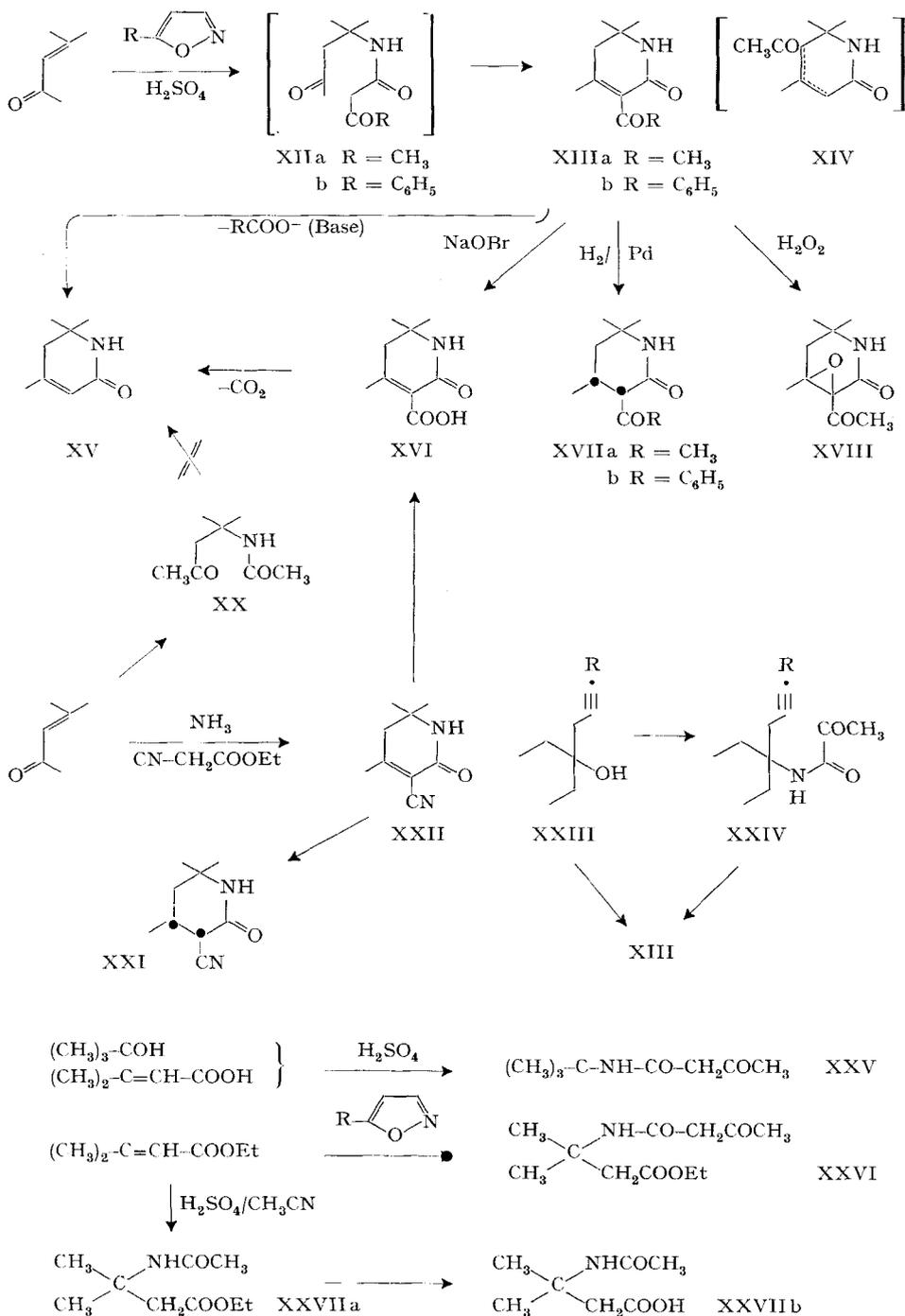
Gibt man eine äquimolekulare Mischung von 5-Methylisoxazol und Mesityloxid bei -5 bis -10° zu konzentrierter Schwefelsäure, so findet eine exotherme Kondensation statt; die Mischung färbt sich dunkel und wird sehr viskos; nach längerem Stehen in der Kälte kristallisiert ein grosser Teil der Masse durch. Durch geeignete Aufarbeitung lässt sich das schön kristallisierte 4,6,6-Trimethyl-3-acetyl-5,6-dihydropyridon-(2) (XIIIa, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, Smp. $144-145^\circ$) fassen. Diese Struktur ergibt sich aus den UV.- und IR.-Spektren (s. Fig. 16, Kurve a, und Fig. 17) und aus dem chemischen Nachweis der funktionellen Gruppen (Doppelbindung, Lactam, Carbonyl und 4 Methylgruppen, wovon zwei geminal und eine als Acetyl) sowie aus dem Abbau: Kaliumisopropylat spaltet in einer Retro-CLAISEN-Kondensation Essigsäure ab²⁸⁾ und führt zum kristallinen 4,6,6-Trimethyl-5,6-dihydropyridon-(2) (XV, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}$, Smp. $115-116^\circ$, UV.-Spektrum siehe Figur 18, Kurve a); Oxydation mit Hypobromit nach der Technik von BLANC²⁹⁾ liefert – allerdings in schlechter Ausbeute (15%) – die Carbonsäure XVI (UV.-Spektrum siehe Fig. 16, Kurve b), welche einerseits glatt durch Decarboxylierung ins Dihydropyridon XV übergeführt werden kann und andererseits aus dem nach GUARESCHI³⁰⁾ zugänglichen, strukturell sichergestellten Nitril XXII (UV.-Spektren siehe Fig. 18, Kurve b) durch energische Verseifung unabhängig hergestellt wurde. Die Doppelbindung in XIIIa lässt sich mit H_2O_2 /Hydrogencarbonat epoxidieren (XVIII, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$, Smp. 151°); sie lässt sich auch hydrieren, wobei das kristallisierte 3-Acetylpiperidon XVII fast quantitativ anfällt ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$, Smp. $124-125^\circ$). Letzteres gibt, allerdings erst nach einigen Sekunden, die für Acetylacetamide typische, tiefblauviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion, was die für das

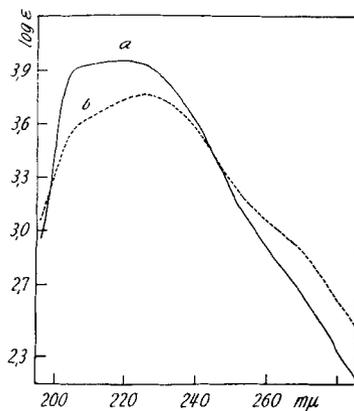
²⁸⁾ Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht geklärt. Das offenkettige Amid XX scheint nicht Zwischenprodukt zu sein, denn es ist uns bisher nicht gelungen, es zu XV zu cyclisieren (s. exp. Teil). Die Spaltung kann übrigens auch durch Verkochen mit wässriger Natronlauge erzielt werden.

²⁹⁾ G. BLANC, Bull. Soc. chim. France [4] 5, 29 (1909).

³⁰⁾ J. GUARESCHI, Ber. deutsch. chem. Ges. (Referate) 26, 450 (1893).

Formelschema 3





Figur 16. UV.-Spektren der Verbindungen XIIIa (Kurve a) und XVI (Kurve b):
 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 226 m μ , ϵ 5630)

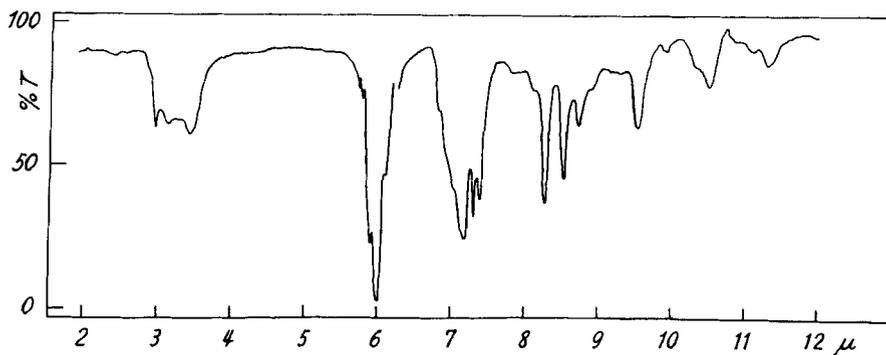


Fig. 17. IR.-Spektrum in Methylchlorid der Verbindung XIIIa

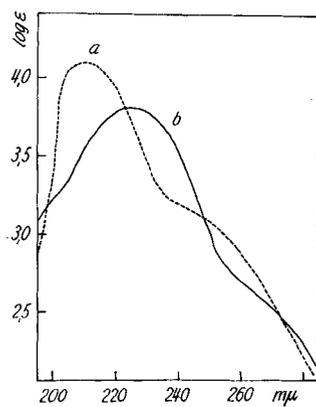


Fig. 18. UV.-Spektren der Verbindung XV (Kurve a: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 211 m μ , ϵ 12300) und
 XXII (Kurve b: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 225 m μ , ϵ 6460)

Kondensationsprodukt allenfalls noch in Betracht zu ziehende isomere Struktur XIV (vinyloges β -Ketoamid) mit Sicherheit ausschliesst.

Damit ist gleichzeitig ein neuer, präparativ sehr einfacher und ergiebiger Weg zu sechsgliedrigen 3-Acyllactamen gegeben, einer Substanzgruppe, die bisher nur durch Acylierung von Lactamen in meist unbefriedigenden Ausbeuten synthetisiert wurde. Wie KORTE und Mitarbeiter in neuesten Arbeiten gezeigt haben³¹⁾, lassen sich aus 3-Acyllactamen durch Umlagerungen interessante Stickstoffbasen gewinnen.

Im UV. absorbiert XIIIa überraschend kurzweilig ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ ca. 215 m μ , $\log \epsilon$ 4,05, siehe Fig. 16, Kurve a). Wir schliessen daraus, dass die Acetylgruppe nicht in der Doppelbindungsebene liegt, so dass die breite Absorptionsbande im wesentlichen auf das $\alpha\beta$ -ungesättigte Lactam zurückzuführen ist. Die Verbindung XIIIa stellt den ersten Vertreter der 3-Acyl-5,6-dihydropyridone-(2) vor.

Da solche Substanzen in verschiedener Hinsicht Interesse erwecken, haben wir die neue Synthese in 4 Richtungen variiert:

1) Mesityloxid lässt sich durch zahlreiche andere $\alpha\beta$ -ungesättigte Ketone sowie durch β -Hydroxyketone und β -Halogenketone ersetzen³²⁾.

2) Eine besonders interessante Variante benutzt Propargylcarbinole XXIII die bekanntlich aus den Carbonylverbindungen durch GRIGNARD- oder REFORMATSKY-Reaktion³³⁾ in grosser Zahl leicht zugänglich sind. Dabei entstehen bei der Kondensation mit 5-Methylisoxazol ohne hydratisierenden Katalysator die Propargylacetylacetamide XXIV, mit Katalysator hingegen (Hg^{II} -Sulfat/ $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$) die Dihydropyridone XIII. Zu denselben Endprodukten gelangt man selbstredend auch aus den Propargylacetylacetamiden XXIV.

3) Auch die Isoxazole lassen sich variieren. So gibt 5-Phenylisoxazol über das isolierbare Zwischenprodukt XII ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) durch Ringschluss 4,6,6-Trimethyl-3-

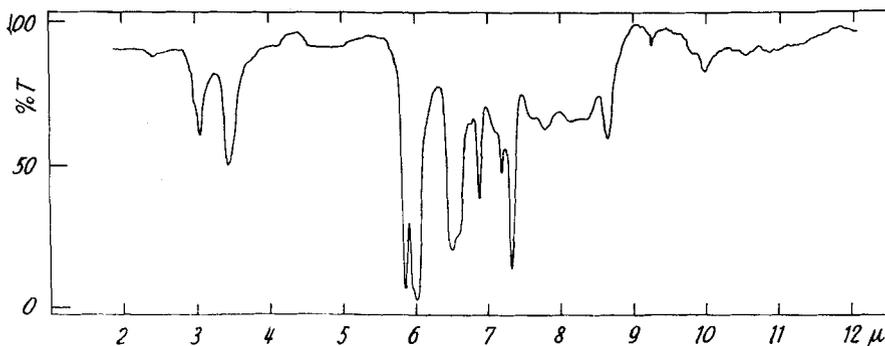


Fig. 19. IR.-Spektrum der Verbindung XXV in Chloroform

³¹⁾ Neuere Synthesen von N-Substituierten 3-Acylpiperidonen siehe F. KORTE & K. H. BÜCHEL, Chem. Ber. 95, 2438, 2460 (1962).

³²⁾ Vgl. Belgisches Patent 604658 v. 6. 12. 1961.

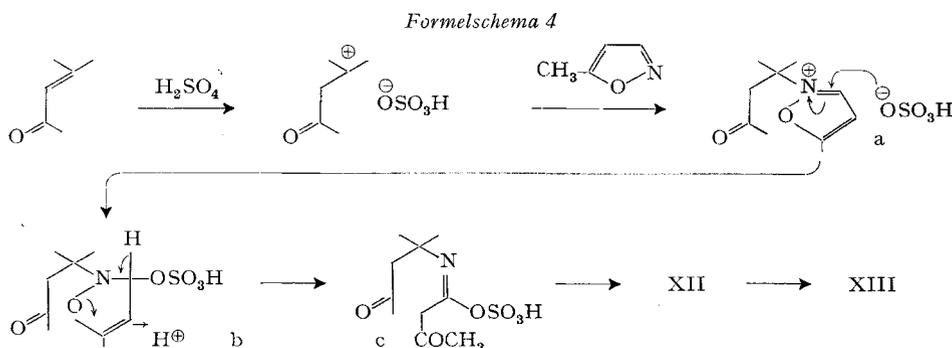
³³⁾ K. ZEILE & H. MEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 356 (1942); H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & I. M. S. WALLS, J. chem. Soc. 1949, 2696; C. H. EUGSTER, C. F. GARBERS & P. KARRER, Helv. 35, 1185 (1952); M. GAUDEMAR, Ann. Chim. [13] 7, 209 (1956); H. GUTMANN, O. ISLER, G. RYSER, P. ZELLER & B. PELLMONT, Helv. 42, 719 (1959); P. LÄUGER, M. PROST & R. CHARLIER, *ibid.* 42, 2379 (1959).

benzoyl-5,6-dihydropyridon-(2), (XIIIb, $C_{15}H_{17}O_2N$, Smp. = 158–159°, λ_{\max}^{EtOH} 205/248 $m\mu$, ϵ 23550/15440).

4) Von einfacheren Verbindungen seien noch *t*-Butanol und Seneciosäure erwähnt, welche beide (letztere unter spontaner Decarboxylierung) zum kristallinen *N-t*-Butylacetylacetamid (XXV) ($C_8H_{15}O_2N$, IR.-Spektrum siehe Fig. 19, λ_{\max}^{Ather} ca. 217/242 $m\mu$, ϵ 3510/5230) umgesetzt werden können. Die Substanz weist einen feinen pfefferminzartigen Geruch auf.

Seneciosäureester und 5-Methylisoxazol führen in derselben Reaktion zum 3-Methyl-3-acetylacetamido-buttersäureester (XXVI), während Seneciosäureester und Acetonitril erwartungsgemäss den Ester XXVIIa der β -Acetamido-isovaleriansäure liefert, woraus durch Verseifung der Estergruppe unschwer die prächtig kristallisierende β -Acetamido-isovaleriansäure (XXVIIb) hergestellt werden kann³⁴.

Bemerkungen zum Reaktionsablauf. Die hier beschriebene Synthese der 3-Acyl-5,6-dihydropyridone stellt eine neue Reaktion dar. Ihre Ausführung ist experimentell sehr einfach; ihre Produkte entstehen in guten Ausbeuten, sie kristallisieren meist leicht und lassen sich gut reinigen. Im Prinzip liefert demnach 5-Methylisoxazol mit geeigneten Carbonylverbindungen die *N*-(γ -Ketoalkyl)-acetylacetamide, die sekundär Ringschlussreaktionen erleiden können³⁵.



Bei der ausgesprochenen Stabilität der Isoxazole gegenüber starken Säuren fällt vor allem die Leichtigkeit der Öffnung ihres Ringes in der beschriebenen Reaktion auf. Der Gedanke liegt auf der Hand, dass als reaktives Zwischenprodukt ein *Isoxazoliumsalz* auftritt, denn die quaternären Salze der Isoxazole werden von nucleophilen Partikeln äusserst leicht angegriffen, wobei ihr Ring in Folgeaktionen geöffnet wird³⁶. Wir nehmen deshalb an, dass der erste Schritt zu dieser Reaktion in einer Protonierung des ungesättigten Ketons besteht, worauf das entstandene Carbonium-Ion das Isoxazol schnell und irreversibel *N*-alkyliert (siehe Formelschema 4).

³⁴) Über β -Aminoisovaleriansäure siehe: W. HEINTZ, Liebigs Ann. Chem. 198, 42 (1879); M. D. SLIMMER, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 400 (1902); D. D. COFFMAN, R. CRAMER & W. E. MOCHEL, J. Amer. chem. Soc. 80, 2883 (1958).

³⁵) Es ist vorauszusehen, dass mit anderen mono-, di- oder trisubstituierten Isoxazolen ähnliche Reaktionen eintreten. Sie wurden von uns bisher nicht untersucht.

³⁶) L. CLAISEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 59 (1909); O. MUMM und Mitarbeiter, *ibid.* 43, 3335 (1910), 45, 3040, 3149 (1912), 70, 1930 (1937); E. P. KOHLER & A. H. BLATT, J. Amer. chem. Soc. 50, 1217 (1928); E. P. KOHLER & N. K. RICHTMYER, *ibid.* 50, 3092 (1928), E. P. KOHLER & W. F. BRUCE, *ibid.* 53, 644 (1931); J. F. KING & T. DURST, Canad. J. Chemistry 40, 882 (1962).

In wässrigen Lösungsmittelsystemen verläuft die Ringöffnung an Isoxazoliumsalzen nachweisbar derart, dass die Base das Proton am C-3 des Isoxazoliumsalzes abspaltet, worauf durch Elektronenverschiebung eine Ringöffnung zu einem Ketenimin eintritt (Mechanismus von WOODWARD & OLOFSON³⁷⁾), welches für die Folgeaktionen verantwortlich ist. Da in unserem Falle eine Protonenabstraktion in der konzentrierten Schwefelsäure kaum anzunehmen ist, ziehen wir eine Teilnahme des Hydrogensulfat-Anions an der Reaktion in Betracht (siehe Formelschema 4). Es steht wohl ausser Zweifel, dass sich sowohl die Verseifung des intermediären Schwefelsäureesters c) als auch die Tautomerisation zum Amid schon bei der Aufarbeitung mit grosser Leichtigkeit vollziehen können. Wann aber die eigentliche Ringöffnung, d. h. die Spaltung der N-O-Bindung erfolgt, ist noch unbekannt. Der ganze Prozess stellt zweifellos eine komplizierte Folge von elektrophilem Angriff, nucleophiler Addition, erneuten elektrophilen Angriffen, gefolgt von Eliminationsprozessen dar. Alle diese Reaktionsschritte scheinen schnell abzulaufen. Dass das im Schema 3 postulierte offenkettige Acetylacetamid-Derivat XII als Zwischenprodukt auftritt, ist im Falle von $R = C_6H_5$ durch Isolierung bewiesen worden (siehe exper. Teil). Auch für den Fall von $R = CH_3$ haben wir gute Hinweise, dass XII, $R = CH_3$, ebenfalls als Zwischenprodukt auftritt. Beide Verbindungen XII geben die intensive tiefblauviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion und cyclisieren sich beim Aufnehmen in verdünnter NaOH schnell zum Endprodukt XIII. Andererseits steht auch fest, dass das Dihydropyridon XIII nicht erst durch die Aufarbeitung entsteht. Für säurekatalysierte Cyclisationen von 1,5- und 1,7-Diketonen zu Cyclohexenonderivaten sind schon mehrere Beispiele bekannt³⁸⁾. Dieser Reaktionsschritt verläuft aber im Vergleich zu den vorangehenden viel langsamer.

Vom Standpunkt des eben diskutierten Reaktionsverlaufes aus gesehen weist unsere Isoxazolkondensation Verwandtschaft mit der sogenannten RITTER-Reaktion auf. Bei dieser werden Nitrile mit potentiellen Carbonium-Ionen in starker Säure zu Nitriliumsalzen umgesetzt, die bei der Aufarbeitung sofort Amide ergeben. (Eine Zusammenstellung der wichtigsten Literatur über die RITTER-Reaktion siehe ³⁹⁾.) In

³⁷⁾ R. B. WOODWARD & R. A. OLOFSON, J. Amer. chem. Soc. 83, 1007 (1961); vgl. auch H. ULRICH, J. N. TILLEY & A. A. SAYIGH, J. org. Chemistry 27, 2160 (1962).

³⁸⁾ O. WICHTERLE, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. 72, 93 (1947) und später nachfolgende Arbeiten; V. PRELOG, P. BARMAN & M. ZIMMERMANN, Helv. 32, 1284 (1949); W. G. DAUBEN & J. W. MCFARLAND, J. Amer. chem. Soc. 82, 4245 (1960).

³⁹⁾ J. J. RITTER, mit P. P. MINIERI, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 (1948); – mit J. KALISH, *ibid.* 70, 4048 (1948); – mit F. R. BENSON, *ibid.* 71, 4128 (1949); – mit L. W. HARTZEL, *ibid.* 71, 4130 (1949); – mit R. M. LUSSKIN, *ibid.* 72, 5577 (1950); – mit H. PLAUT, *ibid.* 73, 4076 (1951); M. MOUSSERON, R. JACQUIER & H. CHRISTOL, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 235, 57 (1952); H. HENECKA & P. KURTZ, Houben-Weyl VIII/III, 664 (1952); T. L. CAIRNS, P. J. GRAHAM, P. L. BARRICK & R. S. SCHREIBER, J. org. Chemistry 17, 751 (1952); H. B. KNIGHT, E. F. JORDAN, E. T. ROE & D. SWERN, Biochem. Preparations 2, 100 (1952); ST. CHIAVARELLI, E. F. ROGERS & G. B. MARINI-BETTÒLO, Gazz. chim. ital. 1953, 347; G. W. CANNON, K. K. GREBBER & Y.-K. HSU, J. org. Chemistry 18, 516 (1953); R. GRAF, Chem. Zbl. 1954, 6341; R. JACQUIER & H. CHRISTOL, Bull. Soc. chim. France 1954, 556, 1957, 596, 600; E. M. SMOLIN, J. org. Chemistry 20, 295 (1955); E. T. ROE & D. SWERN, J. Amer. chem. Soc. 77, 5408 (1955); G. A. STEIN, M. SLETZINGER, H. ARNOLD, D. REINHOLD, W. GAINES & K. PFISTER, *ibid.* 78, 1514 (1956); R. K. HILL & R. T. CONLEY, Chemistry & Ind. 1956, 1314; R. RIEMSCHEIDER, J. Amer. chem. Soc. 78, 844 (1956); P. J. SCHEUER, H. C. BOTELHO & C. PAULING, J. org. Chemistry 22, 674 (1957); E.-J. TILLMANS & J. J. RITTER, *ibid.* 22, 839 (1957); A. I. MEYERS &

unserer Reaktion entstehen aber aus dem bisher vorwiegend angewendeten 5-Methylisoxazol *Acetylacetamide*. Wegen des bifunktionellen Charakters dieser N-Acylgruppe können mit geeigneten reaktiven Stellen in der Molekel Folgereaktionen eintreten, die bei der normalen RITTER-Reaktion nicht möglich sind, so z. B. die im Abschnitt D beschriebenen Kondensationen zu Dihydropyridonen XIII.

Unsere Reaktion kann demnach in ihrem Wesen als eine Erweiterung der RITTER-Reaktion aufgefasst werden. Sie dürfte aus den ausführlich besprochenen Gründen die allgemeine Anwendbarkeit dieser präparativ wertvollen Methode wesentlich ausdehnen.

Herrn H. FROHOFER und den übrigen Mitarbeitern unseres mikroanalytischen Laboratoriums danken wir für Analysen und Aufnahmen von Infrarotspektren. An einzelnen Kondensationen haben auch die Herren R. GOOD und D. MONNEY mitgeholfen. Für die Aufnahmen von NMR.-Spektren sowie für die Hilfe bei deren Interpretation haben wir den Herren J. SCARPA und Dr. W. v. PHILIPSBORN zu danken. In finanzieller Hinsicht kamen uns eine Spende der «STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH» sowie die «GEIGY-JUBILÄUMSPENDE» zu Hilfe. Beiden Donatoren sind wir sehr zu Dank verpflichtet. Den Chemischen Werken Hüls danken wir für kostenlose Überlassung von Acetessigaldehydacetat.

Experimenteller Teil

Vorbemerkungen: «übliche Aufarbeitung» bedeutet Extraktion der wässrigen Lösung mit dem angegebenen Lösungsmittel mit nachfolgendem Waschen der vereinigten Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen der Lösung über Magnesiumsulfat. Die NMR.-Spektren wurden an einem VARIAN-A-60-MHz-Spektrometer mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die UV.-Spektren wurden am BECKMAN DK2, sowie an einem UNICAM SP 500 mit einem Prisma aus synthetischem Quarz aufgenommen. Die IR.-Spektren wurden mit dem PERKIN-ELMER-Spektrographen Modell 21 mit Kochsalzprisma gemessen. Bei den einzelnen Verbindungen sind im allgemeinen nur Maxima mit besonders hoher Extinktion erwähnt, gelegentlich auch nur solche Banden, die im Zusammenhang mit der Struktur von besonderem Interesse sind. Die Smp. sind nicht korrigiert.

1. 5-Methyl- und 3-Methyl-isoxazol. – Das nach L. CLAISEN (Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 1142 (1888); 24, 139 (1891)) aus Hydroxymethylenacetone hergestellte 5-Methylisoxazol ist im allgemeinen ca. 95-proz. Hingegen ist die Methode nach FRANKE & KRAFT⁶⁾ bequemer. Sie wurde von uns für die Aufarbeitung grösserer Ansätze wie folgt modifiziert: nach der Kondensation z. B., von 792 g Acetessigaldehyd-dimethylacetal in 360 ml Wasser mit 414 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 420 ml Wasser, wird der Ansatz *ohne* Alkalizugabe mit Wasserdampf destilliert. Das schwach basische Methylisoxazol wird auch aus der stark salzsauren Lösung schnell entfernt. Man destilliert solange, bis eine Probe des Destillates auf Zugabe des gleichen Volumens gesättigter Kochsalzlösung keine Trübung mehr zeigt. Durch Sättigen des Destillats (Isoxazolgemisch mit viel Methanol und Wasser) mit Salz erhält man 2 Schichten. Nach Abtrennen der oberen Phase wird die untere Schicht mit dem gleichen Volumen Pentan, das 5 bis 10% Methylenchlorid enthält,

J. J. RITTER, *ibid.* 23, 1918 (1958); Z. J. VEJDĚLEK & M. PROTIVA, Collect. Trav. chim. Tchecoslov. 24, 2614 (1959); M. MOUSSERON, H. CHRISTOL & A. LAURENT, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 248, 1904 (1959), 250 786 (1960); J. P. BROWN, Chemistry & Ind. 1960, 233; R. K. HILL & R. T. CONLEY, J. Amer. chem. Soc. 82, 645 (1960); A. I. MEYERS, J. org. Chemistry 25, 145, 1147 (1960), 26, 218 (1961); C. L. PARRIS & R. M. CHRISTENSON, *ibid.* 25, 331 (1960); M. LORA-TAMAYO *et al.*, Chem. Ber. 93, 289 (1960), 94, 199, 208 (1961); H. WOLLWEBER & R. HILTMANN, Angew. Chem. 1960, 1001; N. K. KOČETKOV, A. Y. CHORLIN, K. I. LOPATINA & L. A. VOROTNIKOVA Ž. obšč. Chim. 29, 3613 (1959); W. HAAF, Angew. Chem. 1961, 144; H. CHRISTOL, A. LAURENT & M. MOUSSERON, Bull. Soc. chim. France 1961, 2313, 2319; H. HOHENLOHE-OEHRINGEN, Mh. Chem. 93, 639 (1962); R. T. CONLEY & B. E. NOWAK, J. org. Chemistry 27, 1965 (1962); L. H. CONOVER, K. BUTLER, J. D. JOHNSTON, J. J. KORST & R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. 84, 3222 (1962); C. A. STONE, M. L. TORCHIANA, L. MECKELNBERG, J. STAVORSKI, M. SLETZINGER, G. A. STEIN, W. V. RUYLE, D. F. REINHOLD, W. A. GAINES, H. ARNOLD & K. PFISTER, J. Med. Pharm. Chem. 5, 665 (1962).

extrahiert. Dieser Extrakt wird dann mit der oberen Phase vereinigt und diese Pentanlösung hierauf mehrfach mit konzentrierter Calciumchloridlösung rückgeschüttelt (5mal 100 ml pro 1 l Pentanlösung). Sollten 3 Schichten auftreten, fügt man noch etwas Methylenchlorid zu. Hierauf Trocknen über gekörntem CaCl_2 , Abdestillieren des Pentans über eine 50-cm-VIGREUX-Kolonne und Destillation des zurückbleibenden Isoxazolgemisches. Ausbeute 370 g Isomerenmisch. Durch Feinfraktionierung an einer 1 m Füllkörperkolonne lässt sich in den späteren Fraktionen das 5-Methylisoxazol auf ca. 90% anreichern, sofern nicht zu viel 3-Methylisoxazol von Anfang an vorhanden war. Die ersten Fraktionen sind reicher an letzterem.

2. 1,5,5-Trimethyl-4-cyano-cyclohexen-(1)-on-(3) (I). – a) Unter Stickstoff werden 17 g Kalium (0,25 Mol) in 1 l absolutem Isopropanol gelöst. Zur gebildeten Isopropylatlösung tropft man unter Rühren und Kochen eine Mischung von 177 g Mesityloxid und 150 g 5-Methylisoxazol so zu, dass der gebildete Niederschlag sich jeweils wieder löst. Dann kocht man noch 3 Std. unter Rückfluss, dampft die Lösung auf die Hälfte ein, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an, verdampft den Alkohol im Vakuum und extrahiert den Rückstand mit Äther. Nach üblicher Aufarbeitung Destillation im CLAISEN-Kolben. Die Fraktion mit Sdp. 110–120°/0,001 Torr wiegt 110 g (40%). Beim Animpfen und Kühlen rasche Kristallisation. Tieftemperaturkristallisation aus Äther ergibt reines Produkt vom Smp. 57–57,5°. Zur Analyse wird eine Probe im Vakuum redestilliert.

b) 8 g Amberlite IRA 400 (OH-Form, gründlich mit abs. Isopropanol ausgewaschen) werden in 50 ml trockenem Isopropanol suspendiert und mit 8,3 g 5-Methylisoxazol und 14,7 g Mesityloxid vermischt (Erwärmung). Darauf wird noch 8 Std. auf 50 bis 60° erwärmt. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Eindampfen der Lösung Aufarbeitung wie unter a), Ausbeute 75%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ON}$ (163,21) Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58% Gef. C 73,62 H 8,05 N 8,50%

Semicarbazon, Smp. 174° (aus Alkohol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_4$ (220,27) Ber. C 59,98 H 7,32 N 25,44% Gef. C 59,70 H 7,25 N 25,67%

3. α -Cyan- $\beta\beta$ -dimethyl- γ -acetylbuttersäure-methylester(III). – a) Durch Ozonabbau von I: 5 g Nitril I werden in Chloroformlösung bei –30° mit einem Überschuss an 0,3-proz. Ozon behandelt. Dann Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei Zimmertemperatur und Aufnehmen des Rückstandes in wässrigem Methanol. Nachoxydation mit H_2O_2 um α -Ketocarbonsäuren abzubauen. Nach Stehen über Nacht Alkalisieren mit Hydrogencarbonat. Durch Ätherextraktion werden Neutralstoffe entfernt. Hierauf Ansäuern und erneute Ätherextraktion. Nach Waschen mit Ferrosulfatlösung und üblicher Behandlung Verestern mit überschüssigem Diazomethan. Destillation ergab den analysenreinen Methylester vom Sdp. 65–75°/0,001 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (197,23) Ber. C 60,89 H 7,67 N 7,10% Gef. C 60,85 H 7,74 N 7,10%

Das auf übliche Weise hergestellte *Semicarbazon* schmolz nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther anfangs bei 137°, nach mehrfachem Umkristallisieren sank der Smp. aber bis 128°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4$ (254,29) Ber. C 51,95 H 7,14 N 22,03% Gef. C 51,69 H 7,17 N 22,33%

b) *Synthese*: 9,8 g Mesityloxid und 11,3 g Cyanessigsäure-methylester wurden zu einer Lösung von 4 g Kalium in 100 ml Isopropanol gegeben. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss Entfernung der Hauptmenge des Lösungsmittels im Teilvakuum und Versetzen des Rückstandes mit Eiswasser. Ätherextraktion der Neutralteile ergab nach üblicher Aufarbeitung den gesuchten Ester mit Sdp. 60–70°/0,001 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (197,23) Ber. C 60,89 H 7,67 N 7,10% Gef. C 60,80 H 7,86 N 7,10%

Die Ester nach a) und nach b) wiesen identische IR.-Spektren auf. Das *Semicarbazon* des synthetischen Esters zeigte das gleiche Schmelzverhalten wie das aus dem Abbauester gewonnene.

4. Reduktionen des Ketonitrils I. – a) *Mikrohydrierungen*: 58,9 mg I, 126,4 mg 5-proz. Pd/BaSO₄, 5 ml Äthanol, nahmen bei Normaltemperatur innert 3 $\frac{1}{2}$ Std. 1,26 Mol. H₂ auf. – 50,7 mg I, 49,0 mg PtO₂ (ADAMS), 5 ml Äthanol nahmen bei Normaltemperatur innert 100 Min. 2,11 Mol. H₂ auf.

b) *Präparative Reduktion von I zu IV*: 10 g I in 125 reinem Essigester nahmen bei 22°/724 Torr mit 1,0 g Pd/BaSO₄ (10-proz.) innert 24 Std. 1,22 l Wasserstoff auf. Darauf wurde vom Katalyt

abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Nach Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Benzol mit 10% Äther, Joddampf) enthielt das Rohprodukt noch Ausgangsmaterial, sowie weitere, strukturell nicht identifizierte Produkte. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel (MALLINCKRODT)-Celite 3 : 1, auf einer Säule 2,8 × 21 cm. Aufgetragen wurden 19,5 g Rohprodukt (aus 2 Hydrieransätzen) in Benzol-Petroläther 3 : 2.

250 ml Benzol-Petroläther 3 : 2	eluierten 9,7 g (Fr. 1)
100 ml Benzol-Petroläther 3 : 2	eluierten 1,7 g (Fr. 2)
250 ml Benzol-Petroläther 3 : 2	eluierten 1,7 g (Fr. 3)
250 ml Benzol	eluierten 1,1 g (Fr. 4)
250 ml Benzol-Äther	9 : 1 eluierten 3,5 g (Fr. 5)
250 ml Benzol-Äther	4 : 1 eluierten 1,0 g (Fr. 6)
250 ml Essigester	eluierten 0,5 g (Fr. 7)

Fractionen 1 und 2 wurden zusammen destilliert: Sdp. 150–155°/11 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur). Hierauf mehrfache Kristallisation aus Äther bei –40°. Smp. 52,8° (kurzes Thermometer). Zur Analyse wurde eine Probe im Vakuum redestilliert.

$C_{10}H_{15}ON$ (165,23) Ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48% Gef. C 72,73 H 9,34 N 8,36%

c) *Reduktionen mit Borhydrid zum Alkohol V*: 35 g Ketonitril I (meistenteils Mutterlaugenprodukte der Äther-Tiefemperaturumkristallisation) wurden in 100 ml Methanol gelöst und dann zu einer Lösung von 5,8 g KBH_4 in 200 ml 50-proz. Methanol, das einige Tropfen 2*N* NaOH enthielt, getropft. Nach 30 Min. bei 50° wurde gekühlt und vorsichtig angesäuert. Hierauf wurde zur Entfernung von Methanol und flüchtigen Verbindungen kurze Zeit Wasserdampf durchgeblasen. Nach Kühlen erschöpfende Extraktion mit Äther. Nach üblicher Aufarbeitung Destillation im Kugelrohr. Ausbeute 28 g Alkohol V vom Sdp. 85–90°/0,001 Torr (Luftbadtemperatur).

$C_{10}H_{15}ON$ (165,23) Ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48% Gef. C 72,36 H 9,18 N 8,70%

5. Wasserabspaltung zum Diennitril VI. – 27 g Alkohol V wurden in 150 ml Toluol mit 5 g entwässerter *p*-Toluolsulfonsäure solange gekocht, als noch Wasser abgeschieden wurde (1 Std.). Darauf Kühlen und Verdünnen mit dem gleichen Volumen peroxidfreiem Äther und Entsäuern mit Hydrogencarbonat. Übliche Aufarbeitung lieferte 15 g Diennitril VI vom Sdp. 100–104°/11 Torr.

$C_{10}H_{13}N$ (147,21) Ber. C 81,58 H 8,90 N 9,52% Gef. C 81,30 H 9,01 N 9,49%

6. Safransäurenitril (VII). – 81 g β -Cyclocitral versetzte man unter N_2 und Lichtausschluss mit einer 10-proz. Lösung von 39 g Hydroxylamin-hydrochlorid in Wasser, die man vorher mit Sodalösung auf pH 7 gebracht hatte, und rührte noch 1 Std. intensiv bei Zimmertemperatur mit dem Vibromischer. Nach Stehen über Nacht Versetzen mit 200 ml Methanol und Kochen unter Rückfluss während 90 Min. Beim Kühlen begann das Oxim bereits auszukristallisieren. Ohne Rücksicht darauf wurde mit insgesamt 600 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10-proz. Sodalösung neutral gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung und Eindampfen der Ätherlösung begann das Oxim auszukristallisieren. Ausbeute 87,8 g rohes Oxim. Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 78–79°⁴⁰). λ_{max}^{EtOH} 243 m μ , ϵ 9850. IR. (CCl_4): 3636/1616/1379/1362 cm^{-1} .

$C_{10}H_{17}ON$ (167,24) Ber. C 71,81 H 10,25 N 8,38% Gef. C 71,63 H 10,40 N 8,40%

Zur Überführung ins β -Cyclogeraniumsäurenitril wurden 87 g rohes Oxim 4 Std. mit überschüssigem Essigsäureanhydrid unter Rückfluss gekocht (Dunkelfärbung). Eindampfen und Destillieren ergab 63 g Nitril, Sdp. 92–93°/10 Torr⁴¹). Zur Analyse wurde 1,5 g an SiO_2 -Celite (3 : 1), Säule 4 × 25 cm, mit reinem Benzol chromatographiert. Die Hauptmenge der Substanz passierte die Säule rasch (Prüfung der Fraktionen mittels Dünnschichtchromatographie). Nach Redestillation wurde eine völlig farblose Substanz erhalten; Ausbeute 1,4 g, campherartiger Geruch. $\lambda_{max}^{Äther}$ 214, 283 m μ ; ϵ 11320, 244.

$C_{10}H_{15}N$ (149,23) Ber. C 80,48 H 10,13 N 9,39% Gef. C 80,47 H 10,20 N 9,36%

⁴⁰) L. ALESSANDRI, Chem. Zbl. 1910, II, 1043, gibt Smp. 84° an.

⁴¹) Ein Stereoisomerengemisch ist früher von F. TIEMANN & R. SCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 881 (1899), beschrieben worden; ihre Sdp.-Angabe: 87–88°/10 Torr.

Zur Herstellung von *Safransäurenitril* (VII) wurden 20 g β -Cyclogeraniumsäurenitril in 250 ml Chloroform gelöst und dann unter Belichtung mit einer 500-Watt-Wolframlampe mit 22 g Brom allmählich versetzt (Rückfluss). Nach Verbrauch des Broms wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand sofort mit 30 ml frisch destilliertem Diäthylanilin versetzt. Darauf 2-stdg. Erhitzen auf 140° (Ölbad), hierauf Kühlen und Behandeln mit viel peroxidfreiem Äther und 4N H₂SO₄. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 13 g Diennitril VII (Safransäurenitril) erhalten. Sdp. 100–110°/11 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur). Diese Dehydrierung konnte auch durch Bromierung des Cyclogeraniumsäurenitrils mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff ausgeführt werden; die Monobromverbindung, durch Verkochen in Wasser zu 3-Hydroxy-cyclogeraniumsäurenitril (nicht rein isoliert) verseift, liess sich durch Wasserabspaltung mittels *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol in VII überführen.

C₁₀H₁₃N (147,21) Ber. C 81,58 H 8,90 N 9,52% Gef. C 81,51 H 8,90 N 9,61%

7. Substituierte Methylen-cyanacetone. – Zur Kondensation von Aldehyden mit 5-Methylisoxazol haben wir entweder zuerst das Alkalisalz des Cyanacetons durch die Alkalisplaltung des Isoxazols separat hergestellt und es dann solange mit der äquivalenten Menge des Aldehyds gekocht, bis das Alkalicyanacetone in Lösung ging (*Verfahren A*), oder aber eine Mischung äquivalenter Mengen von Aldehyd und Methylisoxazol in Äthanol mit der berechneten Menge Äthylat versetzt (*Verfahren B*). Da die Ringaufspaltung exotherm verläuft, geht letzteres Verfahren besonders schnell, kann aber nur für relativ alkalistabile Aldehyde verwendet werden. Gelegentlich haben wir auch unter Kühlung gearbeitet. – Von der Möglichkeit, mit freiem Cyanacetone, bzw. mit abgepufferten Cyanacetonsalzen zu arbeiten, haben wir in den bisherigen Versuchen keinen Gebrauch gemacht. Auch sind keine Anstrengungen unternommen worden, die für die einzelnen Kondensationen optimalen Bedingungen herauszufinden. – Zur Aufarbeitung säuerte man die Reaktionsansätze mit verd. Schwefelsäure an, filtrierte vom ausgeschiedenen Natriumsulfat ab und dampfte das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Entfernung des Äthanol ein. Dann wurden die Kondensationsprodukte mit Hilfe von Äther isoliert. Die Reinigung der Produkte geschah durch Kugelrohrdestillation und Kristallisation.

IXa: 4,15 g 5-Methylisoxazol, 2 g Isobutyraldehyd, 10 ml abs. Äthanol nach Verf. B mit 25 ml 4-proz. Äthylatlösung umgesetzt. Destillation bei 80–110°/11 Torr. Mehrfaches Umkristallisieren aus Äther bei –30°. Zur Analyse Redestillation im waagrechteten Rohr unter Wasserausschluss. Smp. 46°.

C₈H₁₁ON Ber. C 70,04 H 8,08 O 11,66 N 10,21%
(137,18) Gef. „ 69,97 „ 8,23 „ 11,69 „ 10,42%

IXb und Xa: 5,3 g Benzaldehyd, 4,15 g Methylisoxazol, 20 ml abs. Äthanol nach B zu 1,65 g Na in 50 ml Äthanol in Portionen. Rohdestillation des Kondensates im Kugelrohr bis 160°/0,05 Torr. Destillat aufnehmen in wenig Methanol: *Xa* kristallisiert aus. Zur Analyse noch 2mal aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert und schliesslich im Hochvakuum sublimiert. Blassgelbe, fast farblose Blättchen (aus Methanol), Smp. 148–149°.

C₁₈H₁₉ON Ber. C 83,37 H 5,05 N 5,40 O 6,17%
(259,29) Gef. „ 83,25 „ 5,32 „ 5,55 „ 6,27%

Die vereinigten Kristallisationsmutterlaugen wurden erneut im Kugelrohr destilliert: *IXb*, Sdp. 80–110°/0,06 Torr. Hellgelbes Öl, das rasch erstarrt. Zur Analyse wurde dreimal aus Äther unter Druck umkristallisiert und erneut im waagrechteten Rohr im Vakuum sublimiert. Blassgelbe Blättchen (aus Äther), Smp. 83°.

C₁₁H₉ON Ber. C 77,17 H 5,30 N 8,18 O 9,35%
(171,19) Gef. „ 77,47 „ 5,50 „ 8,14 „ 9,41%

IXc: 5,3 g Zimtaldehyd, 3,4 g Methylisoxazol, 20 ml Isopropanol zu 1,7 g K in 120 ml Isopropanol. Sdp. 125–140°/0,001 Torr. Zur Analyse wiederholt aus Toluol rekristallisiert. Gelb, Smp. 137°.

C₁₃H₁₁ON Ber. C 79,16 H 5,62 N 7,10 O 8,11%
(197,23) Gef. „ 78,85; 79,00 „ 5,77; 5,71 „ 7,25; 7,15 „ 8,36%

IXd und Xb: 4,8 g frisch destilliertes Furfural, 4,15 g Methylisoxazol, 10 ml Äthanol unter Eiskühlung zu 1,65 g Na in 50 ml Äthanol. Über Nacht Stehen bei 0°. Vakuumdestillation:

1. 80–110°/0,006 Torr, hellgelbes Öl. 2mal aus Äther unter gutem Kühlen umkristallisiert: *IXd*, Smp. 65°. Substanz polymerisiert sich rasch am Licht. Zur Analyse im liegenden Rohr im Vakuum sublimiert.

$C_9H_7O_2N$	Ber. C 67,07	H 4,38	N 8,69	O 19,86%
(161,15)	Gef. ,, 67,28	,, 4,50	,, 8,79	,, 20,05%

2. 110–160°, langsam sublimierende gelborange Kristalle von *Xb*. Sattgelbe Nadeln aus Methanol, Smp. 130°. Zur Analyse erneute Sublimation im liegenden Rohr, bei 0,05 Torr.

$C_{14}H_9O_3N$	Ber. C 70,29	H 3,79	N 5,86	O 20,07%
(239,22)	Gef. ,, 70,25	,, 4,02	,, 5,76	,, 20,21%

IXe: 6,1 g Furylacrolein, 4,15 g Methylisoxazol, 20 ml Äthanol nach «B» zu 1,15 g Na in 50 ml Äthanol. Kugelrohrdestillation bis 160°/0,05 Torr. Umkristallisation aus Äther und weiter aus Methylcyclohexan. Hellorange Kristalle, Smp. 130°.

$C_{11}H_9O_2N$ (187,19)	Ber. C 70,58	H 4,85	N 7,48%	Gef. C 69,60	H 4,77	N 7,37%
--------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

XI (nach Verfahren A): 1,15 g Na, 50 ml Äthanol, 4,15 g 5-Methylisoxazol. Nach Abkühlen versetzt mit 6,1 g Salicylaldehyd. Langsame Verfärbung über Orange nach Blutrot, daneben farbloses Salz. Nach Stehen über Nacht, 2 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzen. Mit verd. Schwefelsäure sauer stellen und Essigester-Extraktion. Vakuumdestillation bei 85–110°/0,05 Torr. Umkristallisation aus Methanol. Blassgelbe Nadeln, Smp. 120°. IR. (Chlf.) 1730/1689/1608/1560/1456/1368/976 cm^{-1} . Identisch mit einem nach ⁴²⁾ hergestellten Präparat.

$C_{11}H_8O_3$ (188,17)	Ber. C 70,21	H 4,29	O 25,51%	Gef. C 70,21	H 4,27	O 25,70%
-------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Isopropyliden-cyanessigsäure wurde nach F. S. PROT, J. org. Chemistry 78, 928 (1953), hergestellt. Daraus das Säurechlorid durch Erwärmen mit überschüssigem reinstem Thionylchlorid (3 Std.). Sdp. 106°/12 Torr, Ausbeute 10 g aus 10 g Säure.

C_8H_8ONCl (143,58)	Ber. C 50,18	H 4,21	N 9,76%	Gef. C 49,92	H 4,24	N 9,49%
-----------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Isopropyliden-cyanessigsäure-t-butylester: 1 Mol Säurechlorid zu einer Mischung von je 1,5 Molen *t*-Butanol und Diäthylanilin unter Rühren zutropfen, dann 3 Std. Erhitzen auf dem Wasserbad. Nachher mit viel Äther und 4N H_2SO_4 behandeln. Nach üblicher Aufarbeitung 90% Ausbeute an *t*-Butylester vom Sdp. 111°/11 Torr. Das Destillat erstarrt beim Kühlen sofort zu grossen, farblosen Kristallen, Smp. 50°.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (181,23)	Ber. C 66,27	H 8,34	N 7,73%	Gef. C 66,48	H 8,35	N 7,56%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

8. Dihydropyridon XIIIa. – In einem Dreihalskolben mit HERSHBERG-Rührer, Tropftrichter und Thermometer wurden 170 g konz. Schwefelsäure auf –15° gekühlt. Dazu tropfte man die Mischung von 85 g 5-Methylisoxazol (80-proz. Rest 3-Methylisoxazol) und 98 g Mesityloxid so zu, dass die Innentemperatur nie über –10° bis –5° stieg. Gegen Ende der Reaktion wurde der Kolbeninhalt sehr zähflüssig, so dass nur ein gutwirkender Rührer die notwendige rasche Durchmischung gewährleistet. Nachher liess man 72 Std. bei –5° stehen (die anfangs tiefbraune Lösung war nach etwa 24 Std. fest geworden). Dann liess man auf Zimmertemperatur kommen, versetzte mit feingeschlagenem Eis und liess die Mischung unter Rühren zur berechneten Menge von 6N NaOH und soviel Eis fließen, dass bis zuletzt davon vorhanden war. Nach beendeter Zugabe wurde auf pH 10 eingestellt und weiter gerührt, bis das zuerst meist als Öl ausgeschiedene Kondensationsprodukt durchkristallisiert war. Der Kristallkuchen wurde abgenutscht und gründlich mit Eiswasser ausgewaschen. Nach Trocknen wurde er mit viel Aceton unter Rückfluss ausgekocht. Aus der filtrierten Acetonlösung erhielt man 85 g rohes, kristallisiertes Dihydropyridon XIIIa. Aus dem wässrigen Filtrat liess sich durch Extraktion mittels Methylchlorid noch etwas Dihydropyridon gewinnen. Zur Reinigung wurde aus viel Wasser, Aceton oder Isopropanol umkristallisiert. Die Analysenproben wurden im liegenden Rohr bei 0,001 Torr sublimiert. Smp. 145–146°. IR. (CH_2Cl_2): 3367/1695/1667/1635/1389/1368/1351/1206/1170/1046 cm^{-1} .

Semicarbazon, Smp. 245°.

$C_{11}H_{18}O_2N_4$ (238,29)	Ber. C 55,44	H 7,61	N 23,52%	Gef. C 54,20	H 7,89	N 24,24%
-------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

⁴²⁾ E. KNOEVENAGEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 732 (1898).

9. Dihydropyridon XIII b. – *a*) *Direkt.* Nach dem unter 8. beschriebenen Verfahren wurden 7 g 5-Phenylisoxazol⁴³) und 5 g Mesityloxid bei -6° mit 20 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach 2 Tagen wurde in die berechnete Menge eiskalter 6N NaOH gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Benzoyl-dihydropyridon aus Benzol-Petroläther umkristallisiert: Smp. $159,2^\circ$ (kurzes Thermometer). IR. (Chlf.): $3390_{\text{schw}}/1667_{\text{ss}}/1634_{\text{m}}/1600_{\text{schw}} \text{ cm}^{-1}$. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $204/248 \text{ m}\mu$, ϵ $23600/15300$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (243,29) Ber. C 74,05 H 7,04 N 5,76% Gef. C 73,77 H 7,13 N 5,81%

b) *Unter Isolierung des Zwischenproduktes XII b.* – α) *Herstellung von XII b:* 4,15 g 5-Phenylisoxazol und 3,0 g Mesityloxid wurden mit 12 g konz. Schwefelsäure wie beschrieben kondensiert. Nach 2 Tagen Stehen bei -5° wurde das Gemisch mit Eis versetzt und vorsichtig mit Hydrogencarbonat neutralisiert. Isolierung mit Methylenchlorid ergab ein zähes Öl (4,5 g), das eine intensive Eisen-(III)-chlorid-Reaktion zeigte. Zur Reinigung wurde an SiO_2 -Celite 3 : 1 chromatographiert (Säule $1,75 \times 24 \text{ cm}$), Lösungsmittel Benzol-Äther 1 : 1. Die auf der Dünnschichtplatte mit FeCl_3 -Reagens lokalisierten Fraktionen wurden vereinigt und in nicht zu grossen Anteilen im liegenden Rohr destilliert (Badtemperatur $110\text{--}120^\circ/0,0001 \text{ Torr}$). Blassgelbes, viskoses Öl. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 245, 291 $\text{m}\mu$; ϵ $10840,4600$. IR. (CCl_4) $1716/\text{ca.}1684/1673/1634/\text{ca.}1690/1520 \text{ cm}^{-1}$. Die Substanz liegt demnach als enolisiertes β -Ketoamid vor.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (261,31) Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 69,09 H 7,46 N 5,19%

β) *Cyclisation von XII b zu XIII b:* 0,51 g XII b in 7 ml Äthanol wurde mit 10 ml 0,1N NaOH über Nacht stehengelassen. Nach Verdampfen des Alkohols im Vakuum extrahierte man das ausgeschiedene Öl (negative FeCl_3 -Reaktion) mit Methylenchlorid. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Methylenchlorid-Äther sowie aus Toluol kristallisiert. Smp. $158\text{--}159^\circ$. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $248 \text{ m}\mu$, ϵ 15400 .

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (243,29) Ber. C 74,05 H 7,04 N 5,76% Gef. C 74,10 H 7,12 N 6,02%

c) In einem weiteren Experiment, das wie bei 9b) durchgeführt worden war, konnte einmal ein mit XII b isomeres Produkt gefasst werden, das unscharf bei $124\text{--}125^\circ$ schmolz (enthielt noch 2,4% S). Zur Reinigung wurden 7 g an SiO_2 -Celite 3 : 1, Säule $2,7 \times 12 \text{ cm}$, mit Benzol-Äther 19 : 1 chromatographiert. Die Hauptmenge der Substanz erschien in wenigen Fraktionen an der Spitze (XII b und XIII b wandern viel langsamer durch die Säule). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther, sowie aus reinem Toluol, Nadelchen, Smp. 117° . $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $207, 270 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ $4,06, 4,23$; $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ $229 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ $3,50$. Im IR. (KBr) fällt vor allem eine starke Bande bei 1789 cm^{-1} auf.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (261,31) Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,37 H 7,26 N 5,00%

Die Struktur dieser Verbindung ist uns unbekannt. Sie liess sich jedenfalls mit Hydrogencarbonat (!) ins Benzoylpyridon XII b überführen: Eine 10-proz. Lösung der Substanz in Methanol versetzte man mit dem gleichen Volumen gesättigter KHCO_3 -Lösung. Durch weitere Zugabe von Wasser wurde eine homogene Lösung hergestellt. Nach Stehen über Nacht (leichte Gelbfärbung) dampfte man das Methanol im Vakuum weg und extrahierte das Benzoylpyridon mit Äther. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Benzol-Petroläther sowie aus Toluol (Würfel) umkristallisiert: Smp. 158° (gelegentlich auch Kristalle mit Smp. 148°). IR. (Chlf): $3390/1667/1634/1600 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (243,29) Ber. C 74,05 H 7,04 N 5,76% Gef. C 74,08 H 7,34 N 5,87%

10. Kondensationen mit 2-Methylpentin-(4)-01-(2). – *a*) Eine Mischung von 5 g Methylpentinol und 4,2 g 5-Methylisoxazol wurde zu 10 g konz. Schwefelsäure bei -15° getropft. Nach 3 Tagen Stehen bei -5° wurde wie unter 8) beschrieben aufgearbeitet. Das 2-Methyl-2-acetylacetamido-pentin-(4) (XXIV) ist ein Öl, Sdp. $115\text{--}120^\circ/0,001 \text{ Torr}$ (Kugelrohr, Luftbad). IR. (Chf.): $2053/1709/1667/1538/1515 \text{ cm}^{-1}$. Zur Cyclisation löste man XXIV in 10 g konz. Schwefelsäure, die einige Tropfen Wasser sowie 50 mg HgSO_4 enthielt. Nach 48 Std. Stehen bei Zimmertemperatur

⁴³) Hergestellt nach O. MUMM & G. MÜNCHMEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 3335 (1910). Merkwürdigerweise erhielten wir aus Phenyläthynylketon nach der Vorschrift von K. BOWDEN & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. **1946**, 953, bei einem 20fachen Ansatz im wesentlichen nur 3-Phenylisoxazol.

wurde wie unter 8) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 3,5 g, Smp. 144–145°. UV.- und IR.-Spektren gleich wie diejenigen des unter 8) gewonnenen Präparates.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (181,23) Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,73% Gef. C 66,03 H 8,57 N 7,84%

b) 5 g Methylpentinol und 4,2 g 5-Methylisoxazol wurden bei -15° unter Rühren zu einer Lösung von 10 g Schwefelsäure-monohydrat und 50 mg $HgSO_4$ gegeben. Nach 2 Tagen Stehen bei -5° wurde wie unter 8) beschrieben aufgearbeitet, wobei direkt 6 g XIIIa erhalten wurden, die in allen Eigenschaften mit den anderen Präparaten übereinstimmten.

11. Dihydropyridon XV. – a) *Durch Alkaliabbau von XIIIa*: 25 g Dihydropyridon XIIIa in 250 ml abs. Isopropanol werden zu einer Lösung von 5,4 g Kalium in 250 ml Isopropanol gegeben. Nach 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur wurde mit verd. HCl neutralisiert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit siedendem Methylenchlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung Kristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther. Ausbeute 15 g; Smp. 115–116°. Zur Analyse wurde eine Probe im liegenden Rohr bei 0,01 Torr sublimiert. IR. (CCl_4): 3185/1681/1634/1408/1389/1368/1193 cm^{-1} .

$C_8H_{13}ON$ Ber. C 69,03 H 9,41 N 10,06%
(139,19) Gef. „ 69,00; 68,85 „ 9,70; 9,27 „ 10,25; 10,01%

b) *Durch Alkalisplaltung von XIIIb*: 201 mg XIIIb wurden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 2 ml 4N NaOH versetzt. Darauf wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann Wegdampfen des Alkohols im Vakuum. Rückstand mit Wasser versetzen und mit Methylenchlorid ausziehen. Übliche Aufarbeitung lieferte 96 mg Dihydropyridon XV, das nach Sublimation im Vakuum und Umkristallisation mit dem vorstehend beschriebenen Präparat in allen Eigenschaften übereinstimmte. Die nach der Methylenchloridextraktion zurückgebliebene alkalische Lösung wurde nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure erneut mit Methylenchlorid ausgezogen. Aus diesem Extrakt erhielten wir 85 mg Benzoesäure (Kontrolle, nach Sublimation, des Smp. und IR.-Spektrums).

c) *Aus der Carbonsäure XVI*: die unter 12b) beschriebene Carbonsäure wurde auf 130–140° solange trocken erhitzt, als noch CO_2 abgespalten wurde. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert und hierauf im Hochvakuum sublimiert. Das erhaltene Produkt stimmt mit dem aus der Alkalisplaltung überein. IR. (CCl_4): 3185/1681/1634/1408/1389/1368/1193 cm^{-1} .

d) *Aus dem Nitril XXII*: Das Nitril wird im Bombenrohr mit überschüssiger konzentrierter Salzsäure 8 Std. auf 160° erhitzt (Vorsicht, starker Überdruck in der Bombe). Nach Eindampfen und Kristallisation des Rückstandes aus Benzol und Sublimation im Vakuum, reines Dihydropyridon XV, Smp. 114–115°.

$C_8H_{13}ON$ (139,19) Ber. C 69,03 H 9,42 N 10,06% Gef. C 69,02 H 9,40 N 10,14%

12. Carbonsäure XVI. – a) *Durch Verseifung des Nitriles XXII (nach³⁰) hergestellt, Smp. 192°*: 10 g in 20 g konz. Schwefelsäure lösen, in einem Guss 20 ml Wasser zugeben, dann die heisse Mischung 3 Std. auf 130° erhitzen, abkühlen lassen, mit Sodalösung alkalisch stellen, alkalische Lösung mit Methylenchlorid gründlich extrahieren, hierauf mit verd. Schwefelsäure ansäuern und freigesetzte Säure XVI mit Methylenchlorid ausziehen. Umkristallisation der Carbonsäure aus Chloroform-Äther. Smp. 106–110° (Decarboxylierung, variabel je nach Schnelligkeit des Erhitzens). IR. (KBr): 1724/ca.1664/1637/1418/1370/934/808 cm^{-1} ; (Chlf): 3334/1718/1630/1592/1466/1422/1374/1280/1172 cm^{-1} .

$C_9H_{13}O_3N$ (183,20) Ber. C 59,00 H 7,15 N 7,65% Gef. C 59,17 H 7,25 N 7,82%

b) *Durch Abbau von XIIIa*: In einem Dreihalskolben mit HERSHBERG-Rührer, Tropftrichter und Thermometer wurden 50 ml 10N NaOH und 100 ml Wasser in Eis gekühlt und dann mit 5 ml Br_2 versetzt. Sobald die Temperatur wieder auf 5° gesunken war, gab man in einer Portion 9 g feinstgepulvertes Dihydropyridon XIIIa zu. Die dicke Suspension wurde 8 Min. intensiv gerührt. Hierauf goss man 100 ml Chloroform zu und rührte erneut während 5 Min. Dann wurde sofort im Scheidetrichter getrennt und die alkalische Phase nochmals mit Chloroform ausgezogen. Darauf versetzte man diese mit etwas Sulfid und säuerte sie dann mit 4N Schwefelsäure an (Rotfärbung). Nach dreimaligem Extrahieren mit Chloroform erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung 0,87 g rohe Säure XVI. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther, Chloroform-Äther, Methanol-Wasser (Norit!), schöne Nadeln mit Smp. 106° (Beginn der Decarboxylierung) – 110° (Ende der Decarboxylierung). IR. (Chlf): 3333/1718/1631/1592/1466/1422/1374/1280/1172 cm^{-1} .

$C_9H_{13}O_3N$ (183,20) Ber. C 59,00 H 7,15 N 7,65% Gef. C 59,05 H 7,31 N 7,88%

Der Abbau der Seitenkette im Dihydropyridon XIIIa nach ⁴⁴⁾ oder mit CrO₃ in Eisessig-H₂SO₄-Wasser oder mit KMnO₄ in Wasser verlief bedeutend schlechter.

13. Hydrierungen. – a) 10 g XIIIa in 250 ml Äthanol wurden mit 0,5 g vorhydriertem Pd/C-Katalyt (10-proz.) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Aufnahme von 1,06 Mol. Wasserstoff erfolgte sehr schnell. Nach Filtration und Eindampfen wurde die *Dihydroverbindung XVIIa* aus Methylenchlorid-Petroläther kristallisiert. Die Analysenprobe wurde im liegenden Rohr bei 0,001 Torr sublimiert. Smp. 124–125°; Ausbeute nahezu quantitativ. IR. (CCl₄): 1718/1661 cm⁻¹.

C₁₀H₁₇O₂N (183,24) Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,73 H 9,25 N 7,33%

b) *Dihydronitril XXI*: 2,00 g Nitril, 0,5 g Pd/BaSO₄ (10-proz.) wurden in 150 ml Methanol bei Raumtemperatur hydriert. Innert 65 Min. war 1,0 Mol. Wasserstoff verbraucht, worauf die Aufnahme aber noch langsam weiterging. Bei 1,12 Mol. wurde abgebrochen. Nach Filtration und üblicher Aufarbeitung wurde aus Wasser umkristallisiert und im Vakuum bei 0,001 Torr sublimiert: Smp. 156–157°.

C₉H₁₄ON₂ (166,22) Ber. C 65,03 H 8,49 N 16,85% Gef. C 65,02 H 8,46 N 16,90%

c) *FeCl₃-Reaktionen*: wenige mg Substanz in etwas 50-proz. Alkohol lösen und mit 1 bis 2 Tropfen wässriger 10-proz. FeCl₃-Lösung versetzen. Daneben Blindversuch.

XIIIa	negativ
XV	negativ
XVII	negativ
XVIII	grünlich, grünlichblau, blaugrün, tiefblau (langsames Entstehen der Farbe).
XXII	negativ
XXI	negativ
I	negativ (kaum zu unterscheiden vom Blindversuch).
IV	negativ (kaum zu unterscheiden vom Blindversuch).
XIIIb	negativ
XII R = CH ₃	sofort tiefblauviolett
R = C ₆ H ₅	sofort tiefblauviolett
XX	negativ
XXVI	sofort tiefblauviolett
XXV	sofort tiefblauviolett

14. Epoxid XVIII. – Die Lösung von 15 g Dihydropyridon XIIIa in 200 ml Alkohol wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 11,5 ml 35-proz. H₂O₂ in 120 ml 2,5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Der Ablauf der Reaktion wurde durch Titration aliquoter Teile überprüft. Nach 20 Std. Stehen bei Raumtemperatur war kein Peroxid mehr vorhanden. Die farblose Lösung wurde im Vakuum im Rotationsverdampfer auf etwa 1/3 des ursprünglichen Volumens eingedampft. Dabei kristallisierte ein Grossteil des Epoxides aus. Die Kristallisation wurde durch Stehen bei 0° vervollständigt. Nach dem Abnutschen wusch man das Epoxid mit Eiswasser aus, kristallisierte es dann aus Alkohol um (Filtration von anorganischen Anteilen) und trocknete es 5 Std. bei 50°/0,01 Torr. Ausbeute 9 g; Smp. 151° (Zers.; Vak.-Kapillare aus Pyrexglas). IR. (CH₂Cl₂): 3378/1727/1672/1374/1359/1160/1053 cm⁻¹.

C₁₀H₁₅O₃N (197,23) Ber. C 60,89 H 7,67 N 7,10 O 24,34%
Gef. „ 60,96 „ 7,86 „ 6,93 „ 24,45%

15. Weitere Kondensationen von 5-Methylisoxazol mit Hilfe von H₂SO₄. – a) *Mit t-Butanol zu XXV*: 74 g *t*-Butanol und 83 g 5-Methylisoxazol wurden langsam und mit gutem Rühren zu 170 g konz. H₂SO₄ bei 0° getropft. Nach 2 Tagen Stehen bei 0° wurde 8 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf goss man auf viel Eis und neutralisierte mit 10N NaOH. Anschliessende Ätherextraktion und übliche Behandlung lieferte ein Öl mit Sdp. 70–75°/0,04 Torr. Beim Kühlen rasche Kristallisation. Ausbeute 100 g. Zur Reinigung wurde aus Äther bei 0° umkristallisiert und erneut im Vakuum destilliert. Smp. 44–45°; Pfefferminzartiger Geruch. λ_{max}^{Äther} 242 mμ. IR. (Chlf): 3279/1709/1667/1538/1515/1395/1368 cm⁻¹.

C₈H₁₅O₂N (157,21) Ber. C 61,12 H 9,62 N 8,91% Gef. C 61,38 H 9,84 N 8,74%

⁴⁴⁾ L. C. KING, J. Amer. chem. Soc. 66, 894, 1612 (1944).

Zur Erzielung einer rascheren Homogenisierung bei der Kondensation dürfte ein Zusatz von Eisessig empfehlenswert sein.

b) *Mit Seneciosäure zu XXV*: 2 g Seneciosäure, 2 g 5-Methylisoxazol und 10 g Schwefelsäuremonohydrat wurden vermischt (klare Lösung) und 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Starke CO₂-Entwicklung. Aufarbeitung durch Eingiessen in Eis, Neutralisieren und Extraktion mit Äther. Destillation im liegenden Rohr bei 50–55°/0,02 Torr, Umkristallisieren aus Äther bei 0°. Ausbeute 1,90 g. Das Produkt ist identisch mit dem unter a) hergestellten.

c) *Mit Seneciosäure-äthylester und Acetonitril* (→ XXVIIa und XXVIIb): 12,8 g Ester und 4,1 g Acetonitril wurden bei 0° unter Rühren mit 17 g konz. H₂SO₄ versetzt, 1 Tag bei Raumtemperatur stehengelassen, 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit Eis gekühlt und mit 6N NaOH neutralisiert. Übliche Aufarbeitung mit Äther. Blassgelbliches Öl, Sdp. 90–100°/0,003 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Ausbeute 9 g. IR. (CCl₄): 1724/1686/1511/1387/1370 cm⁻¹.

Zur Verseifung wurden 7,67 g Äthylester mit 45 ml 1N NaOH bei 90° 4 Std. gemischt. Darauf Kühlen und mehrfaches Extrahieren mit Äther zur Entfernung von Neutralstoffen. Nachher Sauerstellen, Sättigen mit Salz, 10mal Extrahieren mit Essigester. Alle Auszüge mit Sole waschen, über MgSO₄ trocknen, rasch eindampfen. Kristalline Säure aus Aceton 3mal umkristallisieren. Grosse farblose Kristalle, Ausbeute 5 g. Smp. 135–136°. IR. (KBr): 3356/1689/1613/1553/1381/1362 cm⁻¹.

C₇H₁₃O₃N (159,18) Ber. C 52,81 H 8,23 N 8,80% Gef. C 52,92 H 8,43 N 8,90%

d) *Seneciosäureester und Methylisoxazol* (→ XXVI): 12,8 g Ester, 8,3 g 5-Methylisoxazol, 10 ml Eisessig zu 17 g konz. H₂SO₄ bei 0° getropft. Stehenlassen während 24 Std. bei Raumtemperatur. Anschliessend 6 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Übliche Aufarbeitung mit Äther. 12 g blassgelbliches Öl, Sdp. 102–105°/0,04 Torr (Kragenkolben mit 5-cm-VIGREUX-Kolonnen). IR. (CCl₄): 1720/1684/1520/1370/1214/1036 cm⁻¹.

C₁₁H₁₉O₄N Ber. C 57,62 H 8,35 N 6,11 OCH₃ 19,65 O 27,91%
(229,27) Gef. „ 57,40 „ 8,64 „ 6,08 „ 18,58 „ 27,45%

e) *Mesityloxid und Acetonitril* → XX: Herstellung nach ⁴⁵⁾. IR. (CCl₄): 1721/1692/1515/1370 cm⁻¹. Es konnte bisher weder mit KOH/Methanol, Natriumäthylat, LiH/Äther noch mit BF₃/Äther, BF₃/Ac₂O, konz. H₂SO₄ eine Cyclisation zu XV erzielt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Methoden zur Bestimmung von 5-Methylisoxazol neben 3-Methylisoxazol angegeben.

Mit 5-Methylisoxazol und 5-Phenylisoxazol werden neue Kondensationsreaktionen beschrieben:

a) Mit $\alpha\beta$ -ungesättigten Ketonen in Gegenwart von starken Basen zu cyclischen β -Ketonitrilen. Mit Mesityloxid z. B. erhält man 3,5,5-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-nitril-(6). Einige Umwandlungen dieser Substanz werden beschrieben, namentlich ihre Überführung in Isosafransäurenitril. Safransäurenitril wird beschrieben. β -Ketonitrile weisen abnorm hohe Carbonylfrequenzen im IR. auf.

b) Mit Aldehyden unter basischen Bedingungen zu substituierten Methylen-cyanacetonen.

c) Mit potentiellen Carbonium-Ionen (in konz. Schwefelsäure) zu N-substituierten Acetylacetamiden, die sich unter geeigneten Bedingungen cyclisieren können. Mit Mesityloxid entsteht z. B. 4,6,6-Trimethyl-3-acetyl-5,6-dihydropyridon-(2). 5-Phenylisoxazol liefert die entsprechenden 3-Benzoyl-dihydropyridone. Verschiedene Umsetzungen letzterer Substanzen werden beschrieben, z. B. die glatt verlaufende Hydrierung zu den 3-Acetyl-piperidonen. Die Reaktion c) stellt eine Erweiterung der RITTER-Reaktion dar.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

⁴⁵⁾ P. J. SCHEUER, H. C. BOTELHO & C. PAULING, J. org. Chemistry 22, 674 (1957).