

eingetragen. Kurze Zeit später gibt man 1.5 g Natriumhydroxyd in 6 ccm Wasser zu und erwärmt 2 Min. auf 75°. Die abgekühlte Lösung wird mit konz. Salzsäure neutralisiert und mit 2 ccm Eisessig angesäuert. Nach dem Eindampfen i. Vak. kocht man den Rückstand viermal mit 15 ccm Alkohol aus, destilliert den Alkohol der vereinigten Auszüge i. Vak. ab, löst den Rückstand in 30 ccm Wasser und gibt die Lösung zur Entfernung von NaCl über eine stark saure Austauschersäule. Man wäscht mit Wasser nach und eluiert die Aminosäure mit verd. Ammoniak. Das Eluat wird i. Vak. eingengt und mit Aceton bis zur Trübung versetzt. Die *cis*-2-Amino-cyclopentan-carbonsäure-(1) kristallisiert beim Abkühlen in kleinen farblosen Nadeln. Ausb. 0.92 g (70 % d. Th.), Schmp. 202–204°. Zur Analyse wird zweimal aus Wasser/Aceton umkristallisiert.

$C_6H_{11}NO_2$  (129.2) Ber. C 55.78 H 8.59 N 10.85 Gef. C 55.84 H 8.39 N 10.78

*trans*-2-Amino-cyclopentan-carbonsäure-(1): Die Lösung von 12.0 g Cyclopenten-(1)-carbonsäure-(1)<sup>12</sup> in 120 ccm 25-proz. wäbr. Ammoniak wird 50–60 Stdn. im Bombenrohr auf 150–155° erhitzt. Nach Öffnen der Bombe verdampft man das überschüss. Ammoniak i. Vak., verdünnt dann das hellbraune Konzentrat mit 120 ccm Wasser und kocht unter Zusatz von Aktivkohle zur Entfärbung kurz auf. Zu der erkalteten Lösung fügt man 120 ccm Äthanol zu und gibt sie dann zur Trennung von nicht umgesetzter Cyclopentencarbonsäure auf eine mit einem stark sauren Austauscher (Dowex 50) gefüllte Säule. Man wäscht mit 50-proz. Alkohol neutral und kann dann aus dem Filtrat und dem Waschwasser 4.5 g der nicht umgesetzten ungesättigten Säure zurückgewinnen. Die an den sauren Austauscher gebundene Aminosäure wird mit 0.1 *n*  $NH_4OH$  aus der Säule verdrängt und das Eluat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 6.1 g (44 % d. Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol Schmp. 240° (Zers.).

$C_6H_{11}NO_2$  (129.2) Ber. C 55.78 H 8.59 N 10.85 Gef. C 55.53 H 8.73 N 10.78

## HORST BÖHME, REINHOLD BROESE, ALFRED DICK, FRITZ EIDEN und DETLEF SCHÜNEMANN

### Über Darstellung und Umsetzungen von Acylamido-chlormethanen

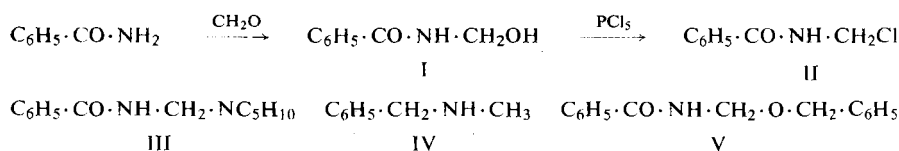
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)  
(Eingegangen am 5. März 1959)

Acylamido-chlormethane werden durch Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid auf die zugehörigen Hydroxymethyl-carbonsäureamide gewonnen. Sie sind ähnlich den Diacylimido-chlormethanen zur Amidomethylierung von Aminen, Alkoholen oder CH-aciden Verbindungen geeignet; bei der Umsetzung mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen liefern sie Mono- oder Disubstitutionsprodukte.

Diacylimido-chlormethane vom Typ des Phthalimido-chlormethans sind zur Amidomethylierung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen geeignet, sofern diese nur ein acides Wasserstoffatom enthalten<sup>1)</sup>. Acylamido-chlormethane sind bisher durch Umsetzung von Carbonsäureamiden mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff gewonnen

<sup>1)</sup> H. BÖHME, R. BROESE und F. EIDEN, Chem. Ber. **92**, 1258 [1959].

worden<sup>2)</sup>. Vorteilhafter und sehr allgemein anwendbar ist ihre Darstellung aus den seit längerer Zeit bekannten, durch Anlagerung von Formaldehyd an Säureamide zugänglichen Acylamido-methanolen mit Phosphor(V)-chlorid unter Äther<sup>3)</sup>. Aus Benzamido-methanol (I) erhält man z. B. auf diesem Wege in einer Ausbeute von 80% d. Th. Benzamido-chlormethan (II) als farblose, an der Luft zersetzliche Kristalle. Ähnlich wie Trichloracetamido-chlormethan<sup>4)</sup>, reagiert diese Substanz mit sekundären Aminen zu Aminomethyl-amiden; mit Piperidin entsteht z. B. das von A. EINHORN<sup>5)</sup> bereits durch Kondensation von Benzamido-methanol und Piperidin gewonnene Benzamido-piperidino-methan (III). Reduziert man Benzamido-chlormethan (II) mit Lithiumaluminiumhydrid unter Äther, so erhält man Methyl-benzyl-amin (IV), setzt man es mit Alkoholat um, so werden Amidomethyläther gewonnen, ausgehend von Benzylalkohol beispielsweise der kristalline Benzamidomethyl-benzyl-äther (V).



Mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, die nur ein acides Wasserstoffatom enthalten, reagiert Benzamido-chlormethan in entsprechender Weise wie das früher untersuchte Phthalimido-chlormethan<sup>1)</sup>. Mit den Natriumsalzen von Methyl- bzw. Äthylmalonsäure-diäthylester entstehen Benzamidomethyl-methyl- bzw. -äthyl-malonester (VI bzw. VII) in Form farbloser, beständiger, im Hochvakuum destillierbarer Kristalle. Durch Erhitzen mit alkohol. Kalilauge gewinnt man daraus die freien Dicarbonsäuren z. B. VIII, die beim Erhitzen mit Pyridin zur 1-Benzamidomethyl-buttersäure (IX) decarboxyliert wird. Analog erhält man aus den Natriumverbindungen monoalkylierter  $\beta$ -Ketocarbonsäureester die Benzamidomethyl-Derivate, z. B.  $\alpha$ -Methyl- oder  $\alpha$ -Isopropyl- $\alpha$ -benzamidomethyl-acetessigsäure-äthylester (X bzw. XI) sowie 1-Benzamidomethyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (XII). Aus Natrium-methylcyanessigester unter Äther entsteht entsprechend Methyl-benzamidomethyl-cyanessigsäure-äthylester (XIII) und aus  $\alpha$ -Phenyl-acetessigsäure-nitril das kristalline  $\alpha$ -Benzamidomethyl- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril (XIV), das beim Erhitzen mit verd. Schwefelsäure zum Amid XV hydratisiert wird.

Verbindungen des hier beschriebenen Typs sind auch auf dem kürzlich von H. HELLMANN und G. HAAS<sup>6)</sup> angegebenen Wege durch Kondensation von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit den *N*-Dialkylaminomethyl-Derivaten des Benzamids zugänglich. Versuche dieser Autoren, ihre Methode zur Acylamidomethylierung von  $\beta$ -Diketonen

2) J. B. RUST und W. H. VAN DELDEN, Amer. Pat. 2399603 der MONTCLAIR RESEARCH CORP., vgl. C. A. 40, 4229 [1946], sowie K. TERAMURA, T. NIWA und R. ODA, Bull. Inst. chem. Res., Kyoto Univ. 28, 73 [1952], vgl. C. A. 47, 3223 [1953], und J. chem. Soc. Japan, ind. Chem. Sect. 57, 405 [1954], vgl. C. A. 49, 15734 [1955].

3) H. BÖHME und F. EIDEN, Dtsch. Bundes-Pat. 1025883 der FARBWERKE HOECHST AG. v. 23. 11. 1955; C. 1958, 14173.

4) H. BÖHME und F. EIDEN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 289/61, 677 [1956].

5) Liebigs Ann. Chem. 343, 305 [1905].

6) Chem. Ber. 90, 1357 [1957]. Hier ist auch die Verseifung der Benzamidderivate zu den entsprechenden  $\beta$ -Aminocarbonsäuren beschrieben.

heranzuziehen, scheiterten jedoch. Die Einwirkung von Benzamido-chlormethan auf die Natriumverbindungen von  $\beta$ -Diketonen führte uns hingegen zum Erfolg. Acetyl-aceton lieferte hierbei *ms*-Bis-benzamidomethyl-acetylaceton (XVI), während Benzoyl-aceton mit nur einer Molekel der Halogenverbindung reagierte unter Bildung von *ms*-Benzamidomethyl-benzoyl-aceton (XVII). Auch andere  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit zwei aciden Wasserstoffatomen lieferten bei der Einwirkung von Benzamido-chlormethan die zu erwartenden Reaktionsprodukte; die Verhältnisse liegen also hier anders als bei der Umsetzung mit Phthalimido-chlormethan<sup>1)</sup>. Aus Natrium-acet-essigester unter Äther wurde der auf anderem Wege bereits dargestellte<sup>7)</sup>  $\alpha$ -Benzamidomethyl-acetessigsäure-äthylester (XVIII) gewonnen und aus Natrium-malonsäure-dimethylester das kristalline Disubstitutionsprodukt XIX; beim Verseifen mit alkohol. Kalilauge entstand aus XIX die freie Bis-benzamidomethyl-malonsäure (XX), die beim Erhitzen mit einem Gemisch von Pyridin und Piperidin zu Bis-benzamidomethyl-essigsäure (XXI) decarboxyliert wurde.

In ähnlicher Weise wie die Chlorverbindung ließ sich Benzamido-brommethan aus Benzamido-methanol und Phosphor(V)-bromid darstellen. Auch substituierte Benzamide eignen sich als Ausgangsmaterial, wie das Beispiel des 2,4-Dichlor-benzamids lehrte, das über die Hydroxymethylverbindung in [2,4-Dichlor-benzamido]-chlormethan und weiter in den kristallinen Methyl-[2,4-dichlor-benzamidomethyl]-malonsäure-diäthylester (XXII) zu überführen war. Es gelang uns ferner, in analoger Weise die Abkömmlinge aliphatischer Carbonsäuren darzustellen. Auf die Umwandlung des von A. EINHORN<sup>5)</sup> beschriebenen Trichloracetamido-methanols in das kristalline Trichloracetamido-chlormethan sind wir bereits in anderem Zusammenhang eingegangen<sup>4)</sup>. Durch Umsetzung dieser Verbindung mit Äthylmalonsäure-diäthylester entstand das Malonesterderivat XXIII, mit Natrium- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril unter Dioxan das kristalline  $\alpha$ -Trichloracetamidomethyl- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril (XXIV), während bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel unter DIECKMANN-Spaltung Trichloracetamidomethyl-phenyl-acetonitril (XXV) gebildet wurde. Aus Natrium-benzoyl-aceton entstand schließlich  $\alpha$ -Trichloracetamidomethyl- $\alpha$ -benzoyl-aceton (XXVI). Beim Versuch, Acetamido-chlormethan herzustellen, machte zunächst die Gewinnung von Acetamido-methanol Schwierigkeiten; Erfolg hatten wir jedoch, als wir in Anlehnung an eine ältere Patentschrift<sup>8)</sup> Acetamid und Para-formaldehyd zusammenschmolzen. Daß es sich bei dem dabei gewonnenen, zähflüssigen Produkt um Acetamido-methanol handelte, ließ sich durch eine TSCHERNIAC-EINHORN-Kondensation<sup>9)</sup> mit  $\beta$ -Naphthol zeigen; sie führte in einer Ausbeute von 95% d. Th. zum kristallinen 1-Acetamidomethyl-naphthol-(2) (XXVII), das auf anderem Wege bereits dargestellt worden ist<sup>10)</sup>. Auch die Umwandlung der Hydroxymethylverbindung in Acetamido-chlormethan gelang, wenn mit Phosphor(V)-chlorid unter absol. Dioxan gearbeitet wurde. Acetamido-chlormethan ist ein zähflüssiges, nicht destillierbares Öl, das bei der Umsetzung mit Methylmalonsäure-diäthylester

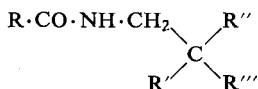
7) E. T. STILLER, Amer. Pat. 2422598 der MERCK & Co., vgl. C. A. 41, 5903 [1947].

8) Dtsch. Reichs-Pat. 164610 der KALLE & Co., C. 1905 II, 1751.

9) Vgl. H. HELLMANN, Angew. Chem. 69, 463 [1957].

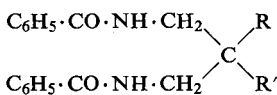
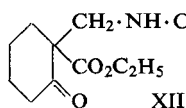
10) B. B. DEY und S. RAJAGOPALAN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 277/49, 359 [1939].

das Substitutionsprodukt XXVIII lieferte und mit Malonester selbst Acetamidomethyl-malonester (XXIX), die beide im Hochvakuum unzersetzt destillierbare Öle sind. Das gleiche gilt für Acetamidomethyl-cyanessigsäure-äthylester (XXX), der analog aus Natriumcyanessigester unter Dioxan gewonnen wurde. In entsprechender

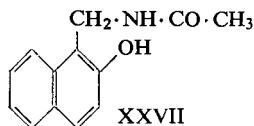
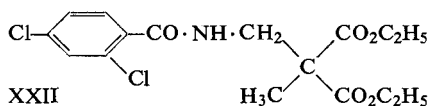


	R	R'	R''	R'''
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
VII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
VIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H
IX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	H
X	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN
XIV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN
XV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
XVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
XVIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXIII	CCl <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXIV	CCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	COCH <sub>3</sub>
XXV	CCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	H
XXVI	CCl <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
XXVIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXIX	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXX	CH <sub>3</sub>	H	CN	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXXI	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXXII	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Weise wurden anschließend die Hydroxymethyl- und Chlormethylderivate von Formamid, Propionamid sowie Monochloracetamid dargestellt und daraus weiter Malonesterderivate z. B. XXXI und XXXII. Am Beispiel des Acetamido-methanols und Propionamido-methanols zeigten wir endlich, daß bei der Behandlung mit Phosphor(V)-bromid auch aliphatische Acylamido-brommethane darzustellen sind, in beiden Fällen hochviskose Flüssigkeiten, die nicht unzersetzt destillierbar waren.



XVI: R = R' = COCH<sub>3</sub>  
 XIX: R = R' = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 XX: R = R' = CO<sub>2</sub>H  
 XXI: R = H; R' = CO<sub>2</sub>H



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten, den FARBWERKEN HOECHST AG. für großzügige Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Benzamido-chlormethan (II)*: Zur Suspension von 15.1 g *Benzamido-methanol* in 25 ccm absol. Äther wurden unter Ausschluß von Wasser und Kühlung mit Eis/Kochsalz-Mischung 20.8 g  $PCl_5$  unter 15 ccm Äther gegeben. Beim Schütteln trat Reaktion ein, und der Äther begann zu siedeln. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig eiskaltem Äther, dann mit Petroläther gewaschen und aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Acetonitril durch Zugabe von Petroläther umkristallisiert. Farblose, an der Luft zersetzliche Kristalle, Schmp.  $87-88^\circ$ , Ausb. 13.2 g (78 % d. Th.).

$C_8H_8ClNO$  (169.6) Ber. C 56.65 H 4.75 Cl 20.91 N 8.26  
Gef. C 56.60 H 4.82 Cl 20.72 N 8.10

*Methyl-benzyl-amin-hydrochlorid*: 8.0 g *II* wurden unter absol. Äther bei kräftigem Rühren mit einer Suspension von 8.0 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm Äther versetzt. Anschließend wurde  $\frac{1}{2}$  Stde. bei Raumtemp., dann 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen in Eis/Kochsalz tropfenweise zunächst mit 60ccm Wasser, dann mit 30 ccm 25-proz. Kalilauge versetzt. Nach Dekantieren und mehrmaligem Ausziehen des Rückstandes mit Äther wurde über  $K_2CO_3$  getrocknet. Beim anschließenden Einleiten von HCl in die äther. Lösung fielen farblose Kristalle aus, Schmp.  $183-184^\circ$  (aus Acetonitril/Äther).

$C_8H_{11}N \cdot HCl$  (157.6) Ber. C 60.96 H 7.67 N 8.89 Gef. C 61.34 H 7.87 N 8.92

[*2,4-Dichlor-benzamido*]-chlormethan: 3.8 g *2,4-Dichlor-benzamid* und 0.38 g Bariumhydroxyd wurden mit 18.0 g 35-proz. Formaldehyd-Lösung unter Umschwenken auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles gelöst war. Man ließ noch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen und versetzte portionsweise unter Umschwenken mit Wasser bis zur bleibenden Trübung. Nach mehreren Tagen war das abgeschiedene [*2,4-Dichlor-benzamido*]-methanol durchkristallisiert und wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei zur Abtrennung von Bariumhydroxyd  $CO_2$  eingeleitet werden kann. Schmp.  $126^\circ$ , Ausb. 3.3 g (75 % d. Th.).

$C_8H_7Cl_2NO_2$  (220.1) Ber. C 43.64 H 3.21 Cl 32.22 N 6.37  
Gef. C 43.66 H 3.47 Cl 32.11 N 6.61

11.0 g [*2,4-Dichlor-benzamido*]-methanol in 80 ccm absol. Dioxan<sup>11)</sup> gab man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz tropfenweise zu 10.4 g  $PCl_5$  unter 25 ccm Dioxan. Nach mehrstdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde bei  $40^\circ$  im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Nach Entfernen flüchtiger Anteile bei  $40^\circ$  und 0.1 Torr wurden 11.9 g einer grünstichigen, viskosen, nicht unzersetzt destillierbaren Flüssigkeit erhalten.

$C_8H_6Cl_3NO$  (238.5) Ber. Cl 44.60 N 5.87 Cl<sup>\*)</sup> 14.87 Gef. Cl 43.25 N 5.61 Cl 13.80<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> VOLHARD, nach Hydrolyse

*Acetamido-methanol*: 10–20stdg. Erhitzen von 30.0 g Paraformaldehyd mit 59.0 g Acetamid auf  $120^\circ$  ergab eine sirupöse, wasserhelle, in Äther unlösliche, nicht unzersetzt destillierbare Flüssigkeit. Wurden 8.9 g davon und 14.4 g  $\beta$ -Naphthol, in wenig Alkohol gelöst, mit 7 ccm 38-proz. Salzsäure mehrere Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, so wurden 20.5 g (95 % d. Th.) *1-Acetamidomethyl-naphthol-(2)* (XXVII) in farblosen Schuppen vom Schmp.  $160^\circ$  (aus Methanol) erhalten<sup>9)</sup>.

$C_{13}H_{13}NO_2$  (215.2) Ber. C 72.53 H 6.08 N 6.51 Gef. C 72.53 H 6.10 N 6.46

<sup>11)</sup> R. LEIMU, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1052 [1937].

*Benzamido-piperidino-methan (III)*: 8.5 g *II* unter 25 ccm absol. Äther wurden mit 8.5 g *Piperidin* in 20 ccm Äther 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde noch warm abfiltriert, mit Äther gewaschen, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Benzol sowie Ligroin umkristallisiert. Schmp. 127–128°, Ausb. 7.9 g (72 % d. Th.).

$C_{13}H_{18}N_2O$  (218.3) Ber. C 71.52 H 8.31 N 12.83 Gef. C 71.46 H 8.31 N 12.58

Tab. 1. Acylamido-halogenmethane,  $R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2Hal$

R	Hal	Formel Mol.-Gew.	Lösungsmittel, Isolierung	Eigenschaften	Analyse	
					Hal	N
H	Cl	$C_2H_4ClNO$ 93.5	Dioxan, Einengen bei 15 Torr, Entfernen flüchtiger Anteile bei 40°/0.1 Torr	nicht destillierbares Öl, löslich in Dioxan, Acetonitril	Ber. 37.92 Gef. 36.90	14.98 14.79
CH <sub>3</sub>	Cl	$C_3H_6ClNO$ 107.5			Ber. 32.99 Gef. 33.30	13.03 12.89
CH <sub>2</sub> Cl	Cl	$C_3H_5Cl_2NO$ 142.0	Äther/Dioxan-Gemisch, Isolierung wie oben	nicht destillierbares Öl, löslich in Äther, Aceton, Dioxan	Ber. 49.94 Gef. 49.28	9.86 9.60
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	$C_4H_8ClNO$ 121.6	Dioxan, Isolierung wie oben	nicht destillierbares Öl, löslich in Dioxan	Ber. 29.16 Gef. 28.53	11.52 11.42
CH <sub>3</sub>	Br	$C_3H_6BrNO$ 152.0	Dioxan, Einengen bei 12 Torr, Abtrennen von POBr <sub>3</sub> durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther, Entfernen flüchtiger Anteile bei 40°/0.1 Torr	nicht destillierbares Öl, löslich in viel Dioxan	Ber. 52.58 Gef. 51.71	9.22 9.10
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	$C_4H_8BrNO$ 166.0			Ber. 48.14 Gef. 48.30	8.44 8.21
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	$C_8H_8BrNO$ 214.1	Äther, Umkristallisieren aus Dioxan/Äther. Ausb. 80 % d. Th.	gelbstichige Kristalle, Schmp. 105–107°	Ber. 37.32 Gef. 37.21	6.55 6.60

*Benzamidomethyl-benzyl-äther (V)*: Zur Lösung von 2.3 g Natrium und 10.8 g *Benzylalkohol* in 30 ccm Äther gab man unter Kühlung und Umschwenken 16.9 g *II*, erwärmte 1/2 Stde. auf dem Wasserbad, trennte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid und engte ein. Schmp. 77–78° (aus Äthanol/Wasser), Ausb. 13.0 g (54 % d. Th.).

$C_{15}H_{15}NO_2$  (241.3) Ber. C 74.65 H 6.26 N 5.80 Gef. C 74.89 H 6.56 N 5.82

*Benzamidomethyl-äthyl-malonsäure-diäthylester (VII)*: Die aus 2.3 g Natriumdraht unter 150 ccm absol. Äther und 19.0 g *Äthylmalonsäure-diäthylester* hergestellte Natriumverbindung wurde mit einer Suspension von 16.9 g *II* 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Man trennte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand bei 0.01 Torr aus einem Luftbad von 136–138°. Farbloses, viskoses Öl, das nach längerem Stehenlassen kristallisierte. Schmp. 52° (aus verd. Äthanol). Ausb. 23.0 g (72 % d. Th.).

$C_{17}H_{23}NO_5$  (321.4) Ber. C 63.52 H 7.21 N 4.36 Gef. C 63.43 H 7.26 N 5.03

*Benzamidomethyl-äthyl-malonsäure (VIII)*: 5.0 g *VII* in 50 ccm Äthanol wurden mit 4.0 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, zur Trockne eingedampft und mit absol. Äthanol extrahiert. Der nach Abdestillieren des Äthanol hinterbliebene Rückstand wurde mit verd.

Schwefelsäure mineralsauer gemacht und die ausgeschiedenen Kristalle aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 153° (unter Aufschäumen), Ausb. 3.0 g (73 % d. Th.).

$C_{13}H_{15}NO_5$  (265.3) Ber. C 58.85 H 5.70 N 5.29 Gef. C 59.05 H 5.81 N 5.09

0.1350 g VIII: Ber. 10.15 ccm 0.1 *n* NaOH, gef. 10.05 ccm (Phenolphthalein).

*1-Benzamidomethyl-buttersäure (IX)*: 1.0 g VIII wurden mit 5 ccm Pyridin 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde verd. Schwefelsäure zugefügt und in Eis gestellt, wobei sich 0.67 g (81 % d. Th.) farbloser Kristalle ausschieden, Schmp. 135° (aus Wasser).

$C_{12}H_{15}NO_3$  (221.3) Ber. C 65.12 H 6.83 N 6.33 Gef. C 64.87 H 6.86 N 6.29

0.1214 g IX: Ber. 5.50 ccm 0.1 *n* NaOH, gef. 5.50 ccm (Phenolphthalein).

*Bis-benzamidomethyl-malonsäure-dimethylester (XIX)*: Aus 14.0 g *Malonsäure-dimethylester*, 4.6 g Natriumdraht und 34.0 g II unter absol. Äther wurden nach Abtrennen von NaCl und Abdestillieren überschüssigen Malonesters i. Vak. 32.5 g (81 % d. Th.) farbloser Kristalle erhalten, Schmp. 127° (aus verd. Äthanol). Die erstarrte Schmelze zeigt beim erneuten Erhitzen den Schmp. 52°, durch Umkristallisieren aus Äthanol wird wieder die ursprüngliche Modifikation erhalten.

$C_{21}H_{22}N_2O_6$  (398.4) Ber. C 63.30 H 5.57 N 7.03 Gef. C 63.15 H 5.66 N 7.27

*Bis-benzamidomethyl-malonsäure (XX)*: 5.0 g XIX in 50 ccm Äthanol wurden mit 4.0 g Kaliumhydroxyd in 5 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die sich beim Erkalten ausscheidenden, langen Nadeln des Dikaliumsalzes wurden abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung zugefügt. Farblose Kristalle, Schmp. (unter Aufschäumen) 149° (aus verd. Äthanol), Ausb. 2.5 g (49 % d. Th.).

$C_{19}H_{18}N_2O_6 \cdot 2H_2O$  (406.4) Ber. C 56.15 H 5.46 N 6.89 Gef. C 56.12 H 5.76 N 6.95

0.2003 g XX: Ber. 9.89 ccm 0.1 *n* NaOH, gef. 9.81 ccm (Phenolphthalein).

*Bis-benzamidomethyl-essigsäure (XXI)*: 1.0 g XX wurden mit 5 g Pyridin und 5 Tropfen Piperidin 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde verd. Schwefelsäure zugefügt und in Eis gestellt, wobei sich 0.6 g (75 % d. Th.) farblose Blättchen vom Schmp. 168° (aus Äthanol) abschieden.

$C_{18}H_{18}N_2O_4$  (326.3) Ber. C 66.24 H 5.52 N 8.59 Gef. C 66.07 H 5.52 N 8.72

0.3037 g XXI: Ber. 9.30 ccm 0.1 *n* NaOH, gef. 9.15 ccm (Phenolphthalein).

*1-Benzamidomethyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XII)*<sup>12)</sup>: 7.7 g Natriumdraht wurden unter 350 ccm Dioxan<sup>11)</sup> mit 57.0 g *Cyclohexanon-o-carbonsäure-äthylester*<sup>13)</sup> umgesetzt, portionsweise 56.5 g II zugefügt und noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der nach Abtrennen von Natriumchlorid und Dioxan hinterbliebene, dunkle Rückstand wurde wiederholt mit Wasser oder Ligroin ausgekocht. Farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln, Schmp. 109° (aus Ligroin), Ausb. 85.0 g (84 % d. Th.).

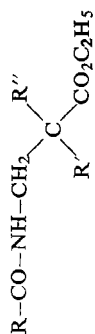
$C_{17}H_{21}NO_4$  (303.3) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62 Gef. C 67.45 H 7.11 N 4.71

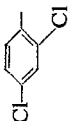
*Methyl-benzamidomethyl-cyanessigsäure-äthylester (XIII)*: Aus 2.3 g Natrium, 12.7 g *Methylcyanessigester* und 16.9 g II unter absol. Äther wurden nach der Destillation bei 0.1 Torr aus einem Luftbad von 210° 12.5 g (48 % d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 80–81° (aus Tetrachlorkohlenstoff) erhalten.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$  (260.3) Ber. C 64.60 H 6.19 N 10.77 Gef. C 64.51 H 6.40 N 10.72

<sup>12)</sup> Versuch Dr. K. KREITZ.

<sup>13)</sup> H. R. SNYDER, L. A. BROOKS und S. H. SHAPIRO, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 531 [1948].

Tab. 2. Derivate des Acylamidomethyl-malonesters  
und des  $\alpha$ -Acylamidomethyl-acetessigesters

R	R'	R''	Formel Mol.-Gew.	Reaktionsmedium, Eigenschaften	Analyse Ber.	Gef.
H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> 231.2	Dioxan. Farbloses Öl, dest. bei 0.01 Torr/ Luftbad 80°, löslich in Äthanol, Dioxan, Aceton	C 51.94 C 50.97 H 7.42 H 7.29 N 6.06 N 5.86	
CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> 231.2	Dioxan. Farbloses Öl, dest. bei 0.01 Torr/ Luftbad 80—85°, löslich in Äthanol, Dioxan, Aceton	C 51.94 C 51.34 H 7.42 H 7.38 N 6.06 N 5.81	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> 245.3	Dioxan/Acetonitril. Farbloses Öl, dest. bei 0.01 Torr/Luftbad 80—85°, löslich in Äthanol, Dioxan, Aceton	C 53.85 C 53.29 H 7.81 H 7.96 N 5.71 N 5.48	
CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub> 279.7	Dioxan. Farbloses Öl, dest. bei 0.01 Torr/ Luftbad 70—80°	C 47.25 C 46.60 H 6.49 H 6.65 Cl 12.68 Cl 13.51 N 5.00 N 4.82	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> 307.3	Äther. Farblose Kristalle, Schmp. 69° (aus Isoamyläther)	C 62.51 C 62.76 H 6.89 H 6.99 N 4.56 N 4.70	
	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> 376.2	Dioxan. Nach Destillation bei 0.01 Torr/ Luftbad 120—140°, farblose Kristalle, Schmp. 47—48°, leicht löslich in organ. Lösungsmitteln außer Petroläther	C 51.08 C 50.83 H 5.09 H 5.29 Cl 18.85 Cl 19.02 N 3.73 N 3.50	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 263.3	Äther. Nach Entfernen flüchtiger Anteile bei 120°/0.01 Torr, farblose Kristalle, Schmp. 56° (aus verd. Äthanol)	C 63.85 C 64.05 H 6.51 H 6.64 N 5.32 N 5.47	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 277.3	Äther. Nach Entfernen flüchtiger Anteile bei 120°/0.05 Torr, salbenartig erstarren- des, nicht unersetzt destillierbares Öl	C 64.96 C 65.29 H 6.90 H 6.45 N 5.05 N 5.19	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> 305.4	Äther. Nach Entfernen flüchtiger Anteile bei 0.01 Torr/Luftbad 120°, gelbstichiges, viskoses, nicht unersetzt destillierbares Öl	C 66.85 C 65.70 H 7.59 H 6.71 N 4.59 N 4.80	



*Acetamidomethyl-cyanessigsäure-äthylester (XXX)*: Aus 13.5 g *Natrium-cyanessigsäure-äthylester* und 10.8 g *Acetamido-chlormethan* in Dioxan. Farbloses Öl, das bei 0.01 Torr/Luftbad 80–90° destilliert wurde, löslich in Äthanol, Dioxan und Aceton.

$C_8H_{12}N_2O_3$  (184.2) Ber. C 52.16 H 6.56 N 15.21 Gef. C 52.49 H 6.46 N 15.39

*$\alpha$ -Benzamidomethyl- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril (XIV)*: Aus 18.3 g *Natrium- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril* und 16.9 g *II* unter absol. Äther wurden 23.0 g (79 % d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 139° (aus Benzol) erhalten.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$  (292.3) Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58 Gef. C 73.85 H 5.68 N 9.49

*$\alpha$ -Benzamidomethyl- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-amid (XV)*: 3.0 g *XIV* wurden portionsweise so in 4 ccm konz. Schwefelsäure von 0° eingetragen, daß die Temperatur nicht über 20° stieg. Anschließend wurden 17.5 ccm Wasser zugefügt und 2 Std. unter Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Die ausgeschiedenen Flocken wurden abgesaugt, zunächst mit kaltem Aceton gewaschen und dann daraus umkristallisiert. Schmp. 188°, Ausb. 1.9 g (60 % d. Th.).

$C_{18}H_{18}N_2O_3$  (310.3) Ber. C 69.66 H 5.84 N 9.03 Gef. C 69.83 H 6.02 N 9.02

*$\alpha$ -Trichloracetamidomethyl- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril (XXIV)*: Aus 3.8 g *Natrium- $\alpha$ -phenyl-acetessigsäure-nitril* und 4.2 g *Trichloracetamido-chlormethan* in 20 ccm Dioxan<sup>11)</sup> durch 3 stdg. Erwärmen auf 50–60° unter Umschwenken. Farblose Kristalle, Schmp. 112° (aus Aceton), Ausb. 4.0 g (57 % d. Th.).

$C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_2$  (333.6) Ber. C 46.80 H 3.32 Cl 31.88 N 8.39

Gef. C 47.14 H 3.48 Cl 31.73 N 8.41

Führt man die Umsetzung analog unter absol. Äthanol durch, so unterliegt das zunächst gebildete XXIV der Dieckmann-Spaltung, und man erhält *Trichloracetamidomethyl-phenyl-acetonitril* (XXV). Farblose Kristalle, Schmp. 132–133° (aus Äthanol), Ausb. 3.5 g (58 % d. Th.).

$C_{11}H_9Cl_3N_2O$  (291.6) Ber. C 45.30 H 3.11 Cl 36.49 N 9.61

Gef. C 45.50 H 3.26 Cl 36.61 N 9.51

*ms-Benzamidomethyl-benzoylacetone (XVII)*: Aus 18.4 g *Natrium-benzoylacetone* und 16.9 g *II* unter absol. Äther wurden 15.0 g (51 % d. Th.) langer, seidiger Nadeln vom Schmp. 112 bis 113° (aus Methanol) erhalten.

$C_{18}H_{17}NO_3$  (295.3) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74 Gef. C 73.12 H 5.86 N 4.89

*ms-Bis-benzamidomethyl-acetylacetone (XVI)*<sup>14)</sup>: Aus 12.2 g *Natrium-acetylacetone* und 16.9 g *II* unter absol. Äther wurden 11.0 g (60 % d. Th.) farbloser Blättchen vom Schmp. 148° (aus verd. Äthanol) erhalten.

$C_{21}H_{22}N_2O_4$  (366.4) Ber. C 68.84 H 6.05 N 7.64 Gef. C 69.19 H 6.33 N 7.65

*ms-Trichloracetamidomethyl-benzoylacetone (XXVI)*: Aus 3.9 g *Natrium-benzoylacetone* und 4.2 g *Trichloracetamido-chlormethan* in 30 ccm Dioxan durch 3 stdg. Erhitzen auf 50° unter Umschwenken. Farblose Kristalle, Schmp. 93° (aus Äthanol), Ausb. 3.4 g (51 % d. Th.).

$C_{13}H_{12}Cl_3NO_3$  (336.6) Ber. C 46.38 H 3.59 Cl 31.60 N 4.16

Gef. C 46.61 H 3.72 Cl 31.87 N 4.27

<sup>14)</sup> Versuch Dipl.-Chem. G. DRIESEN.