

zierung mit einer Ausbeute von 40–50 % reines chlorfreies *Disulfurylfluorid*, das durch Eiswasser rasch zu Fluorsulfonsäure hydrolysiert wird.

Disulfurylchlorfluorid (Sdp. 101.1°¹²⁾): In der gleichen Weise, wie in der Vorschrift für die Herstellung von *Disulfurylfluorid* beschrieben, werden *Disulfurylchlorid* und *Benzolsulfonfluorid* im Mol.-Verhältnis 1:3 (Gew.-Verhältnis 1:2.2) 3 Stdn. auf 150–170° (Badtemperatur) erwärmt. Durch fraktionierte Destillation läßt sich das *Disulfurylchlorfluorid* anschließend aus dem Reaktionsgemisch bei der Siedetemperatur 98–100° mit einer Ausbeute von etwa 40 % d. Th. gewinnen (Chlorgehalt ber. 17.86 %, gef. 18.01 %).

HEINRICH HELLMANN und GERD AICHINGER

Kondensationen mit Amidomethyl-Verbindungen und Versuche zur Darstellung langkettiger Aminosäuren¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 29. April 1959)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. St. Goldschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Phthalimidomethyl- bzw. *p*-Toluolsulfonamidomethyl-Derivate von β -Diketonen wie Dihydroresorcin, Dimedon, Dibenzoylmethan, Acetylaceton kondensieren mit methylenaktiven Verbindungen wie Malonestern, Cyanessigestern, Acetessigestern und Nitrocyclohexan unter Eliminierung von Phthalimid bzw. *p*-Toluolsulfonamid und Bildung unsymmetrischer Kondensationsprodukte, die zum Teil auf keinem anderen Wege zugänglich sind. — Die saure Hydrolyse von 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin führt zur ω -Amino- δ -keto- δ -naphthensäure, die von Dihydroresorcyl-(2)-methyl-acetaminomalonester zu 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) und 2-Carboxy- Δ^2 -pyrrolin-buttersäure-(5).

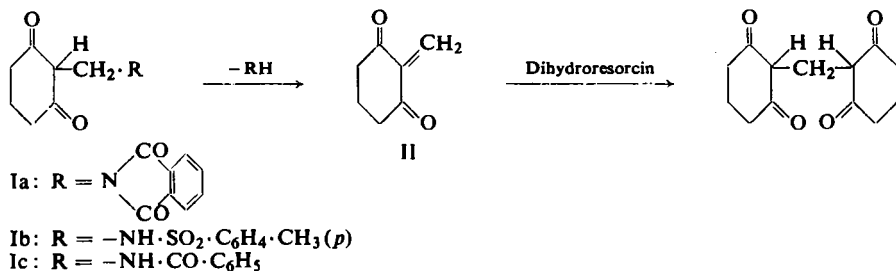
Phthalimidomethyl-dihydroresorcin (Ia) kann auf bequeme Weise durch Kondensation von Dihydroresorcin mit *N*-Hydroxymethyl-phthalimid in konz. Schwefelsäure gewonnen werden²⁾.

Seine Darstellung durch Kondensation von Dihydroresorcyl-natrium mit *N*-Chlor-methyl-phthalimid gelingt nur, wenn ein Überschuß an Dihydroresorcin vermieden wird; andernfalls erhält man ein Gemisch von Phthalimid und Methylen-bis-dihydroresorcin, das auch als Hauptprodukt nach Umsetzung von Dihydroresorcyl-natrium mit Dimethylaminomethyl-phthalimid-methojodid auftritt²⁾. Seine Entstehung läßt sich zwanglos durch eine Kondensation des primär gebildeten Phthalimidomethyl-dihydroresorcins (Ia) mit Dihydroresorcin erklären, wobei das nach Eliminierung

¹⁾ II. Mitteil. über „Kondensationen mit Amidomethyl-Verbindungen“; I. Mitteil.: H. HELLMANN und G. AICHINGER, *Angew. Chem.* **70**, 247 [1958].

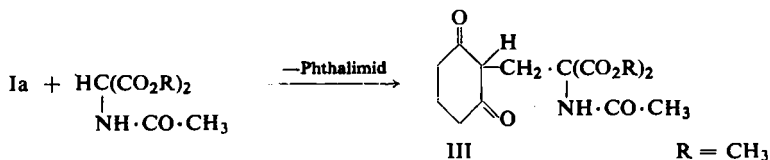
²⁾ H. HELLMANN, G. AICHINGER und H.-P. WIEDEMANN, *Liebigs Ann. Chem.* [1959], im Druck.

von Phthalimid resultierende 2-Methylen-dihydroresorcin (II) als Michael-Acceptor für Dihydroresorcin fungiert.



Diese Deutung des Reaktionsverlaufs bei den alkalischen Kondensationen gab die Anregung zu Umsetzungen von Phthalimidomethyl-dihydroresorcin (Ia) mit verschiedenen methylenaktiven Verbindungen.

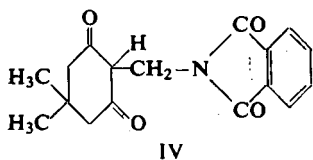
Kocht man Ia einige Std. mit Acetaminomalonester in Gegenwart äquivalenter Mengen Natriummethylats in Methanol, so erhält man den Dihydroresorcin-(2)-methyl-acetaminomalonester (III) in 82-proz. Ausbeute:



In gleicher Weise werden die Dihydroresorcylmethyl-Derivate des Benzylmalonesters (Ausb. 20% d. Th.), Phenylcyanessigesters (74%), Methylacetessigesters (47%) und Nitrocyclohexans (47%) gewonnen. Bei der Kondensation mit Acetaminocyanessigester wird die Nitrilgruppe partiell verseift, wie aus der Elementaranalyse des Reaktionsproduktes (54%) und dem Fehlen der Nitrilbande in seinem IR-Spektrum erkennbar ist.

Voraussetzung für das Gelingen der Kondensationen ist offenbar eine relativ hohe Acidität des der Amidomethyl-Verbindung zugrunde liegenden Amids, denn die beschriebenen Synthesen gelingen ebenso glatt mit dem entsprechenden *p*-Toluolsulfonamidomethyl-Derivat (Ib)³⁾, nicht aber mit der Benzamidomethyl-Verbindung (Ic).

Phthalimidomethyl-dimedon (IV) zeigt bei den Kondensationen mit Acetaminomalonester, Benzylmalonester und Nitrocyclohexan (vgl. Versuchsteil) etwa die gleiche Reaktivität wie das ihm sehr ähnliche Ia.

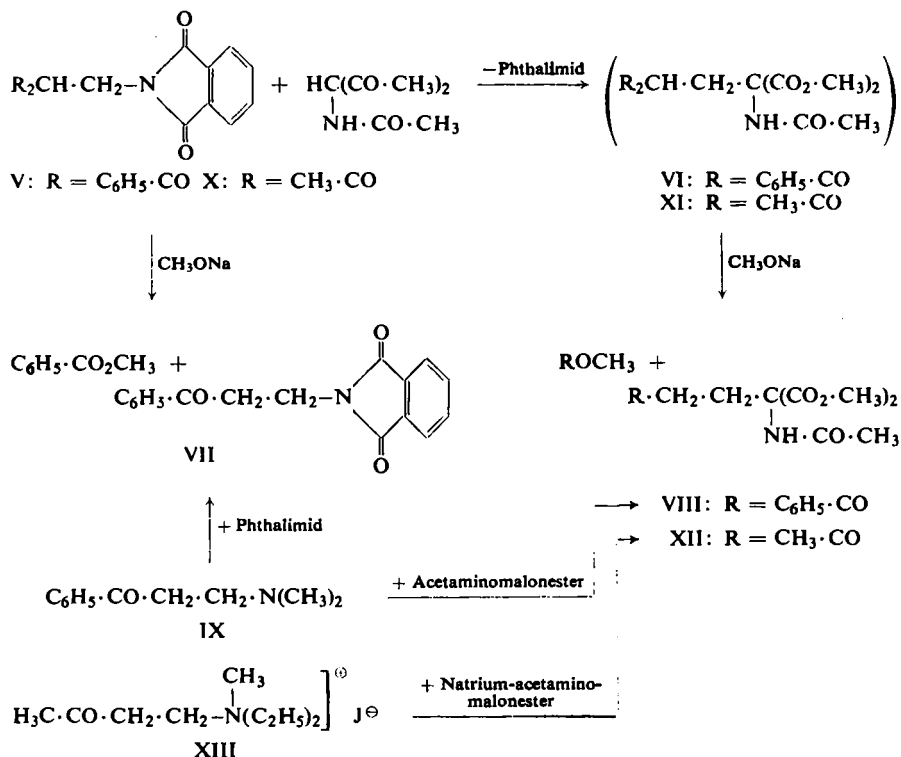


Während der Cyclohexaniondionring unter den Bedingungen der Kondensation intakt bleibt, erfahren die Derivate offener β -Diketone eine Säurespaltung.

Nach der Umsetzung von 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan (V) mit Acetaminomalonester und Natriummethylat in Methanol werden β -Phthalimido-propiophenon

³⁾ Experimentell bearbeitet von H.-P. WIEDEMANN.

(VII) und [β -Benzoyl-äthyl]-acetaminomalonester (VIII) isoliert; es werden demnach sowohl Ausgangsprodukt (V) als auch Kondensationsprodukt (VI) debenzoyliert.



Die Konstitution der Reaktionsprodukte VIII und VII wurde durch Kondensation von β -Dimethylamino-propiofenon (IX)⁴⁾ mit Acetaminomalonester bzw. Phthalimid^{4a)} bewiesen. β -Phthalimido-propiofenon ist anscheinend zur Weiterreaktion nicht mehr fähig; zwar ist der zur Amid-Eliminierung erforderliche Wasserstoff in β -Stellung zum Amid-Stickstoff vorhanden, aber er ist nicht mehr hinreichend aktiviert. Eine Beeinflussung der Reaktion in günstigem Sinne kann durch Verringerung des Alkalis nicht erreicht werden; im Gegenteil, die Ausbeute an VII wird dadurch erhöht, offenbar weil ein Äquivalent Alkali seiner katalytischen Aufgabe durch Salzbildung mit der Amidomethyl-Verbindung entzogen wird.

Kondensationsversuche mit 1-Acetyl-1-benzoyl-2-phthalimido-äthan verliefen unbefriedigend. Außer β -Phthalimido-propiofenon und Phthalimid konnte kein definiertes Produkt isoliert werden. Dagegen setzte sich 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan (X) mit Acetaminomalonester zu Phthalimid und [β -Acetyl-äthyl]-acetaminomalonester (XII, Ausb. 12% d. Th.) um, dessen Konstitution durch Kondensation

⁴⁾ C. MANNICH und G. HEILNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 359 [1922].

^{4a)} Analog A. BUTENANDT und U. RENNER, Z. Naturforsch. **8b**, 460 [1953], in Toluol mit NaOH als Kondensationsmittel.

von 1-Diäthylamino-butanon-(3)-methojodid (XIII)⁵⁾ mit Natrium-acetaminomalonester bewiesen wurde. 1-Phthalimido-butanon-(3) als Entacetylierungsprodukt von X trat bei dieser Umsetzung nicht auf.

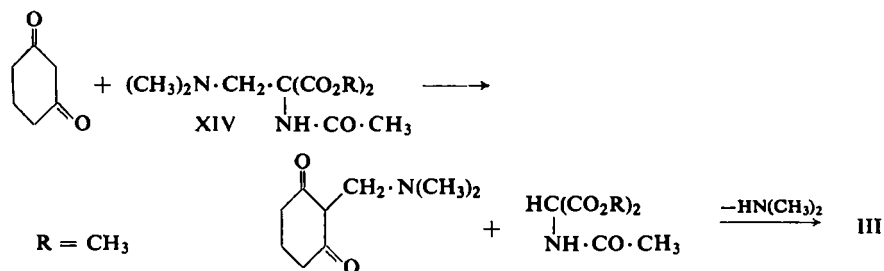
Bei weiteren Versuchen, 1.1-Diacetyl-, 1-Acetyl-1-benzoyl- und 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan mit methylenaktiven Estern bzw. Nitrocyclohexan umzusetzen, konnten keine Kondensationsprodukte isoliert werden.

Man kann zusammenfassend feststellen, daß von den bisher untersuchten Amidomethyl-diketonen nur die Phthalimidomethyl- und p-Toluolsulfonamidomethyl-Derivate der Dihydroresorcine glatte Kondensationen mit CH-aciden Verbindungen eingehen. Aber gerade bei den Dihydroresorcinen kommt der Kondensation der Amidomethyl-Verbindungen unter Bildung unsymmetrischer Produkte besondere Bedeutung zu, weil es keinen anderen Weg zur Synthese der beschriebenen Produkte gibt, denn

1. beim Versuch der Eintopfreaktion von Dihydroresorcin, Formaldehyd und Acetaminomalonester entsteht nicht das unsymmetrische III, sondern Methylen-bis-dihydroresorcin (der Malonester wird gar nicht in die Reaktion einbezogen),

2. eine Synthese von III durch Kondensation einer Mannich-Base von Dihydroresorcin mit dem Malonester ist nicht durchführbar, weil Dihydroresorcin auch unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion anstelle eines Aminomethyl-Derivates Methylen-bis-dihydroresorcin bildet,

3. der Versuch zur Synthese von III aus Dimethylaminomethyl-acetaminomalonester (XIV) und Dihydroresorcin unter Ausnutzung einer Transaminomethylierung in Analogie zur Glutaminsäure-Synthese aus ähnlichen Esterbasen und Malonester⁶⁾ verläuft unbefriedigend:



An den amidgruppenhaltigen Kondensationsprodukten der Dihydroresorcine wurden Abbauversuche mit dem Ziele der Gewinnung langkettiger Aminosäuren vorgenommen. Beim 2-Phthalimido- (Ia) und 2-Benzamido-methyl-dihydroresorcin (Ic) kamen diese nach Erhitzen mit Alkali und Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol⁷⁾ nicht über einen papierchromatographischen Nachweis der ω-Amino-önanthsäure hinaus. Ebenso wenig gelang der stufenweise durchgeführte alkalische Abbau. Wurde Ic mit 2.5- bzw. 5-proz. wäßr. methanol. Natronlauge gekocht, so entwickelte sich Ammoniak, und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab neben unveränderter Ausgangssubstanz nur Benzoesäure und Zersetzungsprodukte, wahrscheinlich infolge

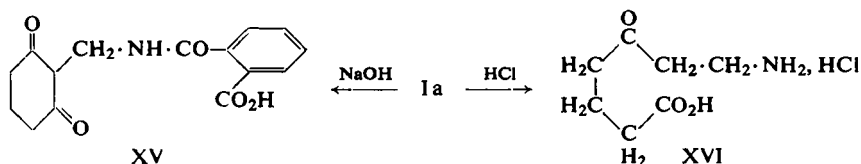
⁵⁾ A. L. WILDS und C. H. SHUNK, J. Amer. chem. Soc. **65**, 471 [1943].

⁶⁾ H. HELLMANN, G. HALLMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **86**, 1346 [1953].

⁷⁾ H. STETTER, Angew. Chem. **67**, 769 [1955].

primärer Abspaltung des Benzoylrestes und spontanen Zerfalls des Aminomethyl-dihydroresorcins. Gleiche Behandlung von Ia führte zum 2-[*o*-Carboxy-benzamido-methyl]-dihydroresorcin (XV), in dessen IR-Spektrum die Phthalimidgruppenbanden der Ausgangssubstanz Ia (bei 5.65 und 5.83 μ) fehlen und statt ihrer eine NH-Schwingungsbande bei 3 μ auftritt.

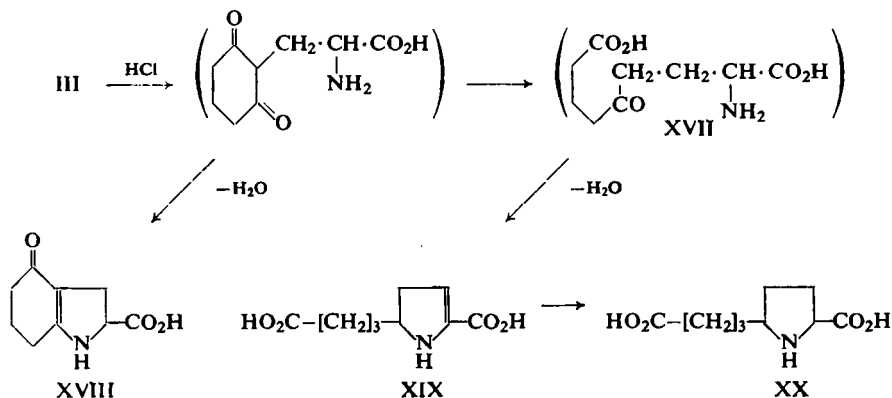
Auch beim Kochen mit konz. Salzsäure zersetzt sich Ic in unübersichtlicher Weise, während Phthalimidomethyl-dimedon (IV) zu Methylen-bis-dimedon, Phthalsäure, Formaldehyd und Ammoniumchlorid zerfällt. Dagegen wird Ia von kochender Salzsäure glatt zum Hydrochlorid der δ -Keto- ω -amino-önanthsäure (XVI) (Ausb. 75% d. Th.) gespalten.



Demnach wird der Dimedonring in saurer Lösung unter Bedingungen, die zur Aufspaltung analoger Dihydroresorcin-Derivate ausreichen, noch nicht geöffnet.

Das Spaltungsergebnis bei Ia ließ als Primärprodukt der sauren Hydrolyse von Dihydroresorcylmethyl-acetaminomalonester (III) die α -Amino- δ -keto-azelainsäure (XVII) erwarten. Da sich aber γ -Aminoketone spontan zu Pyrrolinen cyclisieren^{8,9)}, mußte man mit dem Auftreten von 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (XVIII) und 2-Carboxy- Δ^2 -pyrrolin-buttersäure-(5) (XIX) rechnen.

Das salzsaure Hydrolysat von III lieferte ein Papierchromatogramm mit zwei diskreten Flecken, die — wie sich im weiteren zeigte — tatsächlich von den beiden genannten Heterocyclen herrührten. Nach Zusatz von Pyridin zur absol. äthanol. Lösung des Hydrolysats wurde das kristallisierte Pyridiniumsalz des XIX-Hydrochlorids erhalten, das mit methanol. Natriummethylat die freie Säure XIX und mit einer



⁸⁾ R. HIELSCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 277 [1898].

⁹⁾ S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 517 [1908]; 42, 1246 [1909]; S. GABRIEL, ebenda 42, 1240 [1909].

wäbr. Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat deren Semicarbazidsalz ergab. Die Dicarbonsäure XIX läßt sich über ihr Hydrochlorid in dessen Pyridiniumsalz zurückverwandeln. Dem IR-Spektrum zufolge steht die Doppelbindung bei XIX in Konjugation zur Carboxylgruppe.

Nach Abtrennung des Pyridiniumsalzes aus dem salzsauren Hydrolysat wurde aus der Mutterlauge die erwartete Säure XVIII isoliert. Sie läßt sich durch Kochen mit Salzsäure nicht zur Dicarbonsäure XIX aufspalten und kommt damit nicht als deren Vorstufe in Betracht.

In analoger Weise wird durch saure Hydrolyse des [5.5-Dimethyl-dihydroresorcy-(2)-methyl]-acetaminomalonesters die der Säure XVIII entsprechende 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2), nicht aber die XIX entsprechende Dicarbonsäure erhalten. In Übereinstimmung damit zeigt das Papierchromatogramm des rohen Hydrolysats neben Zersetzungsprodukten nur einen diskreten Fleck. Wie beim Phthalimidomethyl-Derivat (IV) erweist sich auch hier der Dimedonring als hydrolysenbeständiger.

Zur Sicherung der Konstitution wurde die Pyrrolindicarbonsäure XIX katalytisch zur 2-Carboxy-pyrrolidin-buttersäure-(5) (XX) hydriert und zum Pyrrol-Derivat dehydriert. Die Dehydrierung erfolgte in geringem Maße auch während der Hydrierung unter der Wirkung des Katalysators. Auch die Hexahydro-indolon-carbonsäure XVIII und die entspr. 6.6-Dimethyl-Verbindung konnten mit Raney-Nickel dehydriert werden. Alle Dehydrierungsprodukte geben mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd die „Ehrlich-Reaktion“¹⁰⁾ auf Pyrrole, und zwar wegen der besetzten α -Stellung erwartungsgemäß erst in der Hitze.

H. STETTER und K. HOEHNE¹¹⁾ beobachteten kürzlich bei der katalytischen Hydrierung des Michael-Adduktes aus Dihydroresorcin und ω -Nitro-styrol ebenfalls die Bildung eines 2.3.4.5.6.7.-Hexahydro-indolons-(4).

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für finanzielle Hilfe bei dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die großzügige Überlassung von Chemikalien. Herr Dr. E. BIEKERT, Max-Planck-Institut für Biochemie, München, hat uns dankenswerterweise durch Interpretation der Spektren unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Methylen-bis-dihydroresorcin*: Die Lösung von 0.01 Grammatom Natrium in 20ccm absol. Methanol wird mit 0.01 Mol *Dihydroresorcin* und 0.01 Mol 2-*Phthalimidomethyl-dihydroresorcin* (Ia) 8 Stdn. gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wird der Rückstand mit 50ccm Wasser digeriert, das nicht gelöste Phthalimid (1.23 g) abfiltriert und das Filtrat angesäuert, worauf ein blaßgelber Niederschlag ausfällt, der nach Umkristallisieren aus Äthanol 1.9 g (81 % d. Th.) *Methylen-bis-dihydroresorcin* vom Schmp. 133° ergibt. Die analoge Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonamidomethyl-dihydroresorcin (Ib) liefert eine 95-proz. Ausbeute.

In gleicher Weise sind folgende Kondensationsprodukte darstellbar:

¹⁰⁾ FISCHER-ORTH, Die Chemie des Pyrrols, Akademische Verlagsges. m. b. H., Leipzig 1934, Bd. I, S. 69.

¹¹⁾ Chem. Ber. **91**, 1344 [1958].

2. [*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]-acetaminomalonsäure-dimethylester (III): aus *Acetaminomalonsäure-dimethylester*¹²⁾ und *Ia* (82% d. Th.), *Ib* (78% d. Th.) oder 2-Benzolsulfonamido-methyl-dihydroresorcin (80% d. Th.). Verfilzte Härchen (aus Methanol) vom Schmp. 184 bis 185° (Zers.).

$C_{14}H_{19}NO_7$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.43 H 5.92 N 4.49

3. [*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]-acetaminomalonsäure-methylesteramid: aus *Acetaminocyanessigsäure-methylester* und *Ia* (54% d. Th.) bzw. *Ib* (42% d. Th.). Nach Auskochen des Rohprodukts mit Benzol und mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von wenig Methanol derbe Kristalle vom Schmp. 112–114°.

$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.3) Ber. C 52.34 H 6.08 N 9.39 Gef. C 52.51 H 6.17 N 9.47

4. [*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]-benzylmalonsäure-dimethylester: aus *Benzylmalonsäure-diäthylester* (Umesterung!) und *Ia* (20% d. Th.) bzw. *Ib* (45% d. Th.). Schmp. unscharf bei 157° (Methanol/Wasser).

$C_{19}H_{22}O_6$ (346.4) Ber. C 65.88 H 6.40 Gef. C 65.99 H 6.32

5. [*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]-phenylcyanessigsäure-methylester: aus *Phenylcyanessigsäure-äthylester* (Umesterung!) und *Ia* (74% d. Th.) bzw. *Ib* (75% d. Th.). Aus Benzol kleine kristalline Warzen vom Schmp. 127.5–129°.

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68 Gef. C 68.55 H 5.76 N 4.68

6. α -[*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]- α -methyl-acetessigsäure-methylester: aus α -Methyl-acetessigsäure-äthylester (Umesterung!) und *Ia* (47% d. Th.) bzw. *Ib* (60% d. Th.). Schmp. 106–107° (Methanol/Wasser).

$C_{13}H_{18}O_5$ (254.3) Ber. C 61.40 H 7.14 Gef. C 61.57 H 7.12

7. 1-[*Dihydroresorcy*l-(2)-methyl]-1-nitro-cyclohexan: aus Nitrocyclohexan und *Ia* (47% d. Th.) bzw. *Ib* (53% d. Th.). Glitzernde Blättchen vom Schmp. 179–180° (Zers.).

$C_{13}H_{19}NO_4$ (253.3) Ber. C 61.64 H 7.56 N 5.53 Gef. C 61.88 H 7.54 N 5.48

8. [5.5-Dimethyl-dihydroresorcy]l-(2)-methyl]-benzylmalonsäure-dimethylester: aus *Benzylmalonsäure-diäthylester* (Umesterung!) und *Phthalimidomethyl-dimedon* (IV). (Ausb. 33% d. Th.). Schmp. 142–144° (Methanol/Wasser).

$C_{21}H_{26}O_6$ (374.4) Ber. C 67.36 H 7.00 Gef. C 67.47 H 7.02

9. 1-[5.5-Dimethyl-dihydroresorcy]l-(2)-methyl]-1-nitro-cyclohexan: aus Nitrocyclohexan und IV (47% d. Th.). Blättchen aus Methanol/Wasser, Schmp. 192–194° (Zers.).

$C_{15}H_{23}NO_4$ (281.3) Ber. C 64.03 H 8.24 N 4.98 Gef. C 64.21 H 8.38 N 4.69

10. [5.5-Dimethyl-dihydroresorcy]l-(2)-methyl]-acetaminomalonsäure-diäthylester: aus *Acetaminomalonsäure-dimethyl-* oder *-diäthylester* und IV (97% d. Th.) in absol. Äthanol. Schmp. 202–204° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{18}H_{27}NO_7$ (369.4) Ber. C 58.52 H 7.37 N 3.79 Gef. C 58.23 H 7.19 N 3.77

11. [5.5-Dimethyl-dihydroresorcy]l-(2)-methyl]-acetaminomalonsäure-dimethylester: In diesem speziellen Falle wurde außer Methanol auch Dioxan als Lösungsmittel verwendet, weil die Kondensation in absol. Methanol zwar mit 85% Ausb. verlief, das Produkt aber unbefriedigende Analysenwerte ergab. In 20ccm absol. Methanol wurden nacheinander 0.01 Gramm-atom Natrium und 0.01 Mol IV gelöst, darauf das Methanol i. Vak. abgezogen und der gelbe Salzlückstand mit 20ccm absol. Dioxan und 0.01 Mol *Acetaminomalonsäure-dimethylester*

¹²⁾ H. HELLMANN und F. LINGENS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 297, 283 [1954].

10 Stdn. gekocht. Nach Erkalten wurde von nicht umgesetztem IV-Natriumsalz (1 g) abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 30ccm Wasser digeriert. Nach Abfiltrieren ungelösten Phthalimids wurde durch Ansäuern gefällt. Ausb. 47% d. Th. Schmp. 181—184° (Zers.) (aus Methanol).

$C_{16}H_{23}NO_7$ (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 N 4.10 Gef. C 55.58 H 6.87 N 3.83

12. [β -Benzoyl-äthyl]-acetaminomalonsäure-dimethylester (VIII)

a) aus 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan(V) und Acetaminomalonester: 0.01 Mol V und 0.01 Mol Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden, wie bei 1. beschrieben, zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der schmierige Rückstand mit 50ccm Wasser versetzt, worauf sich innerhalb einiger Stdn. 2.8 g Rohprodukt abschieden, aus denen durch fraktionierte Kristallisation mittels Äthanol drei Substanzen isoliert werden konnten: Zuerst schieden sich 0.5 g β -Phthalimido-propiophenon (VII) ab; Schmp. 129—130.5°, keine Depression mit authent. Vergleichspräparat^{4a}). Beim Einengen der Mutterlauge wurde eine kleine Menge Phthalimid isoliert. Auf Zugabe von Wasser wurde schließlich 1 g (31% d. Th.) VIII ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther seidige Nadeln vom Schmp. 127—128°; der Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat nach 12 b) war ohne Depression.

$C_{16}H_{19}NO_6$ (321.3) Ber. C 59.80 H 5.96 N 4.36 Gef. C 60.35 H 6.13 N 4.52

b) aus β -Dimethylamino-propiophenon(IX) und Acetaminomalonester: Die aus 0.01 Mol IX-Hydrochlorid mit Kaliumcarbonat freigesetzte Mannich-Base wurde mit 0.01 Mol Acetaminomalonsäure-dimethylester und 2 g gepulverten Natriumhydroxyd-Plättchen in 30ccm absol. Toluol unter Durchleiten von Stickstoff am Rückflußkühler gekocht. Das beim Erkalten erstarrte Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung von Alkali mit Wasser behandelt. Ausb. 2.2 g (70% d. Th.).

13. [β -Acetyl-äthyl]-acetaminomalonsäure-dimethylester (XII)

a) aus 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan (X) und Acetaminomalonester, analog 1. Die salzsaure Lösung wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt hinterließ nach Eindampfen i. Vak. einen festen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 0.3 g (12% d. Th.) XII ergab. Nadeln vom Schmp. 136.5—137°; der Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat nach 13 b) war ohne Depression.

$C_{11}H_{17}NO_6$ (259.3) Ber. C 50.96 H 6.61 N 5.40 Gef. C 51.14 H 6.61 N 5.44

b) aus 1-Diäthylamino-butanon-(3)-methojodid (XIII) und Acetaminomalonester: 0.01 Mol 1-Diäthylamino-butanon-(3)⁵⁾ und 0.01 Mol Methyljodid wurden unter starker Kühlung vereinigt. Nach 1 Stde. wurde eine Lösung von 0.01 Grammatom Natrium und 0.01 Mol Acetaminomalonsäure-dimethylester in 30 ccm absol. Methanol zugesetzt und das Gemisch unter Durchleiten von Stickstoff 10 Stdn. gekocht. Anschließend wurde heiß filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ccm Wasser behandelt. Ungelöste Anteile wurden abfiltriert, das Filtrat mit 2 n HCl schwach angesäuert und mit Benzol ausgezogen. Weitere Aufarbeitung wie bei 13 a). Ausb. 0.5 g (19% d. Th.).

14. Alkalischer Spaltungsversuch an 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin (Ia): Die Lösung von 0.1 Mol Natriumhydroxyd in 80ccm wäßr. Methanol (1:1) und 0.02 Mol Ia wurden 30 Stdn. gekocht und anschließend durch Destillation i. Vak. vom Methanol befreit. Beim Ansäuern der wäßr. Lösung fiel ein Rohprodukt an (4.6 g), das nach Umkristallisieren aus Aceton 2.35 g (40% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 138—139° ergab. Durch Analyse und IR-Spektrum wurden diese als 2-[o-Carboxy-benzamidomethyl]-dihydroresorcin (XV) identifiziert.

$C_{15}H_{15}NO_5$ (289.3) Ber. C 62.28 H 5.23 N 4.84 Gef. C 62.62 H 5.26 N 4.77

15. *8-Keto- ω -amino- δ -naphthensäure-hydrochlorid (XVI)*: 0.03 Mol *Ia* werden mit 90 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert die abgespaltene Phthalsäure quantitativ aus. Die Mutterlauge wird auf dem Dampfbad bis zur Kristallisation eingeengt, das Kristallisat in wenig absol. Methanol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Man muß das Produkt gut mit Äther waschen und noch Ätherfeucht in den Vakuumexsikkator über P_2O_5 bringen, um sein Zerfließen zu verhindern. Gut getrocknet ist es auch an der Luft beständig. Ausb. 4.1 g (75% d. Th.). Schmp. 116–118°.

$C_7H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (195.6) Ber. C 42.99 H 7.21 Cl 18.12 N 7.16

Gef. C 42.80 H 7.10 Cl 18.27 N 6.93

Semicarbazon: Schmp. 203–204° (Zers.).

$C_8H_{16}N_4O_3 \cdot HCl$ (252.7) Ber. C 38.03 H 6.78 Cl 14.03 N 22.17

Gef. C 38.03 H 6.86 Cl 13.85 N 21.34

16. *Spaltung von [Dihydroresorcyll-(2)-methyl]-acetaminomalonsäure-dimethylester (III)*: 62.6 g (0.2 Mol) III wurden mit 200 ccm halbkonz. Salzsäure 2 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde klar filtriert und in einer Abdampfschale eingeengt. Eine Probe des Rohproduktes zeigte im aufsteigenden Papierchromatogramm (Schleicher & Schüll 2043 b; Fließmittel: Pyridin/Wasser (65:35); Entwickler: methanol. Ninhydrin-Lösung) einen gelben Fleck vom R_F 0.61 und einen rotvioletten vom R_F 0.7. Das Rohprodukt wurde noch warm in 150 ccm absol. Äthanol gelöst, sofort mit 32 ccm (0.4 Mol) trockenem Pyridin versetzt und in den Kühlschrank gestellt. Die erkaltete Lösung schied beim Anreiben das kristallisierte Pyridiniumsalz des 2-Carboxy- Δ^2 -pyrrolin-buttersäure-(5)-(XIX)-hydrochlorids ab. Nach 1 Tag wurde das Salz abgenutscht. Rohausbeute 10 g (16% d. Th.). Schmp. 162–164° (Äthanol/Äther). Die Substanz ist wenig stabil und verliert beim Erwärmen Pyridin. Die Analysenwerte stimmen nur angenähert. Mit Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in wenig Wasser entstand ein *Semicarbazidsalz* vom Schmp. 190–191°.

$C_{10}H_{18}N_4O_5$ (274.3) Ber. C 43.79 H 6.62 N 20.43 Gef. C 43.41 H 6.52 N 20.09

Das Filtrat der Fällung des Pyridiniumsalzes lieferte nach mehrtägigem Verweilen im Kühlschrank eine zweite Kristallfraktion, bestehend aus 8 g (22% d. Th.) 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (XVIII). Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol 208–210° (Zers.).

$C_9H_{11}NO_3$ (181.2) Ber. C 59.66 H 6.12 N 7.73 Gef. C 59.60 H 6.08 N 7.83

Im Papierchromatogramm erwies sich XVIII als identisch mit der im Rohprodukt enthaltenen Substanz vom R_F 0.7.

17. 2-Carboxy- Δ^2 -pyrrolin-buttersäure-(5) (XIX): 80 mg Natrium und 1.1 g des oben beschriebenen Pyridiniumsalzes wurden nacheinander in 10 ccm absol. Methanol kalt gelöst. Im Kühlschrank kristallisierten 0.5 g (72% d. Th.) XIX aus. Schmp. 162–163° (Methanol).

$C_9H_{13}NO_4$ (199.2) Ber. C 54.26 H 6.58 N 7.03

Gef. C 54.44 H 6.53 N 7.18 Mol.-Gew. (nach Rast) 196

Im Papierchromatogramm erwies sich XIX als identisch mit der im Rohprodukt enthaltenen Substanz vom R_F 0.61.

18. XIX-Hydrochlorid: 0.5 g XIX, gelöst in 20 ccm halbkonz. Salzsäure, wurden 2 Stdn. gekocht und anschließend auf dem Dampfbad eingeengt. Es blieb eine spröde, fast farblose Masse zurück, die in wenig Methanol gelöst und mit absol. Äther kristallin gefällt wurde. Schmp. 147–149°. Ausb. 0.53 g (90% d. Th.).

$C_9H_{13}NO_4 \cdot HCl$ (235.7) Ber. C 45.86 H 5.98 Cl 15.04 N 5.94

Gef. C 45.56 H 6.07 Cl 14.95 N 6.23

19. *Pyridiniumsalz des XIX-Hydrochlorids*: Ein Gemisch von 0.1 g XIX-Hydrochlorid, 2 ccm absol. Methanol und 0.2 ccm Pyridin schied innerhalb von 2 Tagen im Kühlschrank Kristalle ab, die mit Äther aus wenig Methanol umgefällt wurden. Schmp. 163–165° (Zers.). Keine Schmp.-Depression mit dem unter 16. beschriebenen Salz. Die Analyse lieferte auch hier nur angenäherte Werte.

20. *Spaltungsversuch am [5.5-Dimethyl-dihydroresorcy-(2)-methyl]-acetaminomalonester (analog III)*: Ein Gemisch von 0.03 Mol des Dimethyl- bzw. Diäthylesters, 60 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Wasser wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Darauf wurde die gelbe Lösung mit Wasser verdünnt, filtriert und auf dem Dampfbad eingeeengt. Der Rückstand erstarrte zu einer hellbraunen Kristallmasse. Eine Probe zeigte im aufsteigenden Papierchromatogramm (vgl. unter 16.) nur einen einzigen rotvioletten Fleck vom R_f 0.75. Das Rohprodukt wurde in wenig absol. Äthanol gelöst und durch Fällung mit Äther fraktioniert. Die ersten Fraktionen lieferten Öle, die mittleren zerfließliche Kristalle und die letzten stabile Kristalle vom Schmp. 178–181° (Zers.). Alle Fraktionen erwiesen sich im Papierchromatogramm als identisch. Zur Analyse gelangten die mittlere und die letzte Fraktion. Die Resultate passen in beiden Fällen nur annähernd auf die für 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2)-hydrochlorid berechneten Werte.

21. *6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (analog XVIII)*: 0.02 Mol des unter 20. erhaltenen, einmal umgefällten Hydrochlorids wurden zu einer Lösung von 0.02 Grammatom Natrium in 20 ccm absol. Methanol gegeben. Nach Entfernung des im Laufe einiger Tage ausgefallenen Natriumchlorids wurde die Lösung bis zur bleibenden Trübung mit Äther versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gebracht. Schmp. 203–205° (Zers.) nach Umfällung aus Äthanol mit Äther.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.27 H 7.37 N 7.01

22. *2-Carboxy-pyrrolidin-buttersäure-(5) (XX)*: 0.01 Mol XIX in 10 ccm Wasser und 40 ccm Methanol nahm mit 4 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur während 24 Stdn. 260 ccm Wasserstoff auf. Die vom Katalysator abfiltrierte blaustichige Lösung wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 157–159°. Ausb. 60% d. Th.

$C_9H_{15}NO_4$ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.38 H 7.36 N 6.81

In der Mutterlauge konnte das Dehydrierungsprodukt von XIX mit Ehrlichs Aldehyd nachgewiesen werden.

23. *Dehydrierungen*: Je 1g XVIII, XIX und der XVIII entsprechenden 6.6-Dimethyl-Verbindung wurde jeweils in 25 ccm absol. Äthanol mit 2 g Raney-Nickel 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, darauf der Katalysator abfiltriert und eine Probe der blauen Filtrate mit Ehrlichs Reagenz versetzt, worauf in der Hitze eine intensive Rotfärbung auftrat. Die Hauptmengen der Filtrate wurden i. Vak. eingedampft. Die dunklen, schmierigen Rückstände konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.