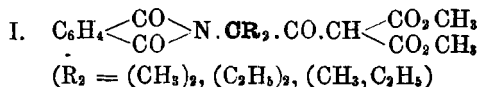


152. S. Gabriel und Bruno Löwenberg: Einwirkung von Acylamino-säurechloriden auf Natrium-malonester. V.

[Aus dem Universitäts-Laboratorium Berlin.]

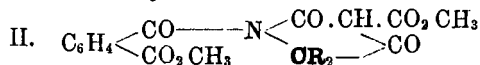
(Eingegangen am 12. Juli 1918.)

In einer Reihe von Arbeiten<sup>1)</sup> wurde ein eigenartiges Verhalten von Phthalimidoacyl-malonestern der Konstitution:



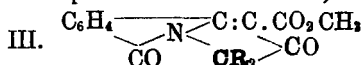
geschildert, welches darin besteht, daß diese Ester

1. durch Natriummethylat in Tetraam säurederivate:



umgelagert werden und

2. durch Natrium resp. Natrium-malonester<sup>2)</sup> zu Pyrrolonderivaten:

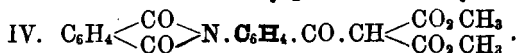


kondensiert werden.

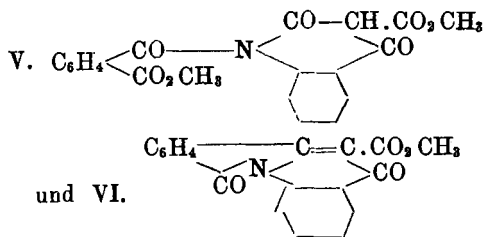
Somit entsteht in beiden Fällen ein neuer Fünfring  $\text{C}_4\text{N}$ .

Es war nun die Frage, wie sich unter gleichen Bedingungen eine dem Ester I entsprechende Verbindung verhalten würde, die statt des Komplexes  $(\text{CR}_2)^{\text{II}}$  die zweiwertige *o*-Phenylengruppe  $(\text{C}_6\text{H}_4)^{\text{II}}$  aufweist, d. i. der

[*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonmethylester,



Bei analogem Reaktionsverlauf wären die den Verbindungen II und III entsprechenden Körper mit neu entstandenem Sechsring (Pyrrolidinring):



zu erwarten.

<sup>1)</sup> Siehe die früheren Arbeiten S. Gabriels, B. 46, 1319 [1913]; 47, 2922 [1914]; E. Pfähler, B. 46, 1702 [1913]; E. Immendorfer, B. 48, 605 [1915].

<sup>2)</sup> Auch durch Kochen der Natriumverbindung des Esters I mit Wasser (B. 48, 616 [1915]) ist dieselbe Kondensation zu erreichen.

Im Folgenden wird die Darstellung des Esters IV beschrieben und sodann gezeigt, daß er

1. durch Natriumalkoholat nicht umgelagert, sondern aufgespalten wird, und

2. durch Natrium nicht in erwarteter Weise verändert wird.

Auch noch in anderer Richtung zeigten sich bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Estern I und IV:

Zwar werden beide durch Kochen mit Chlorwasserstoff aufgespalten zu Aminoketonen:

I gibt  $\text{NH}_2 \cdot \text{CR}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , (Amino-dialkylaceton);

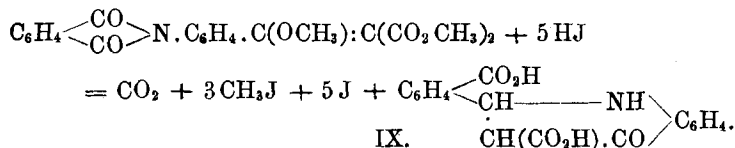
IV gibt  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$  (*o*-Amino-acetophenon);

wenn man aber die Natriumsalze von I und IV mit Jodmethyl behandelt, entsteht

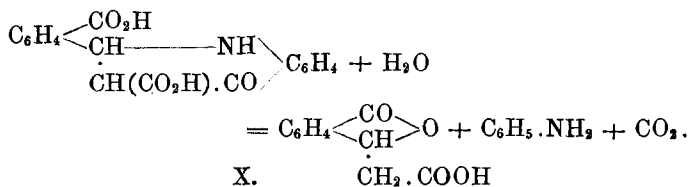
aus I ein *C*-Methylderivat,  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 : \text{N} \cdot \text{CR}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{CH}_3)$  VII.

aus IV ein *O*-Methylderivat,  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{C}(\text{OCH}_3) : \text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$  VIII.

Bei der Behandlung des letzteren (VIII.) mit Jodwasserstoffsäure werden nämlich 3 Methylgruppen abgespalten. Während dieser Entmethylierung vollzieht sich ferner gleichzeitig eine Reduktion zu einer Verbindung  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ ; in ihr liegt offenbar ein Chinolinderivat IX vor, dessen Bildung wie folgt zu versinnlichen ist:



Diese Formulierung des Körpers IX stützt sich darauf, daß er bei der Hydrolyse in Kohlensäure, Anilin und Phthalidyl-essigsäure<sup>1)</sup> (X.) zerlegt wird, ein Vorgang, der folgendermaßen ausgedrückt werden kann:



Nachstehend die experimentellen Einzelheiten.

<sup>1)</sup> Früher (B. 10, 2201 [1878] als »inneres Anhydrid der Benzhydryl-essig-*o*-carbonsäure« bezeichnet. Der neue Name ist gewählt, weil man jetzt unter Benzhydryl den Rest  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot$  des Benzhydrols  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{OH}$  versteht.

*o*-Phthalimido-benzoylchlorid,  $C_8H_4O_2:N.C_6H_4.CO.Cl$ .

Man erhitzt eine Mischung von 50 g fein gepulverter *o*-Phthalimido-benzoesäure<sup>1)</sup> in einem Fraktionierkolben mit 38.5 g Phosphor-pentachlorid über freier Flamme so lange, bis alles verflüssigt ist. Dann wird das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum bei 100° abdestilliert. Das Säurechlorid, ein fester Kuchen, wird in 3 Tln. trockenem Benzol auf dem Wasserbade gelöst und event. filtriert. Aus der Lösung krystallisiert *o*-Phthalimido-benzoylchlorid in prächtig ausgebildeten, derben Säulen vom Schmp. 152—153°.

0.3008 g Sbst.: 0.1557 g AgCl.

$C_{15}H_{18}O_3NCl$ . Ber. Cl 12.44. Gef. Cl 12.80.

[*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonmethylester,  
 $C_8H_4O_2:N.C_6H_4.CO.CH(CO_2CH_3)_2$ .

In eine benzolische Aufschlammung von Natrium-malondimethylester, die man aus 4.6 g Natriumpulver<sup>2)</sup>, 37 ccm Malonester und 200 ccm Benzol durch Stehenlassen über Nacht bereitet hat, wird eine heiße Lösung von 28.5 g *o*-Phthalimido-benzoylchlorid in 90 ccm Benzol eingegossen. Es tritt zuerst eine klare, gelbe Lösung ein, aus der sich jedoch bald ein gelbes Krystallpulver abscheidet. Nach mehrstündigem Stehen wird es abgesaugt und auf Ton getrocknet.

Der freie Ester fällt aus einer Lösung dieses Natriumsalzes (30 g) in 360 ccm Wasser durch Kohlensäure als eine weiße, harzige Masse (12 g). Das Filtrat gibt mit Salzsäure ein zweites, weniger reines Produkt (7 g). Die erste Fällung liefert aus 45 ccm Aceton 7 g des reinen Esters. Er schießt aus Aceton in kurzen, flachen Prismen an, die den Schmp. 159—161° besitzen. Sowohl in Aceton als auch in Methylalkohol ist er schwer löslich. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid eine kirschrote Färbung.

0.1542 g Sbst.: 0.3571 g  $CO_2$ , 0.0613 g  $H_2O$ . — 0.1581 g Sbst.: 5.05 ccm N (21°, 766 mm).

$C_{20}H_{15}NO_7$ . Ber. C 62.99, H 3.94, N 3.67.  
 Gef. » 63.16, » 4.44, » 3.67.

*Spaltung des [*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonmethylesters mit Jodwasserstoffsäure.*

2 g Methylester wurden mit 8 ccm Jodwasserstoffsäure am Rückflußkühler  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht. Es entwichen Jodmethyl und Kohlen-

<sup>1)</sup> B. 11, 2261 [1878]. Das durch Zusammenschmelzen äquimolekularer Mengen Phthalsäure-anhydrid und Anthranilsäure unter allmählicher Steigerung auf 220° erhältliche Produkt kann direkt benutzt werden.

<sup>2)</sup> Nach Brühl durch Schütteln unter siedendheißem Xylol hergestellt.

säure. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, die ausgeschiedene Phthalsäure abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit kaltem Wasser aufgenommen und eingedampft. Es verbleibt das Jodhydrat des *o*-Aminoacetophenons, das sich bei 150° zersetzt.

0.1081 g Sbst.: 0.0959 g AgJ.

$C_8H_{10}NOJ$ . Ber. J 48.44. Gef. J 47.95.

Das daraus bereitete [Benzoyl-*o*-amino]-acetophenon zeigte, wie in der Literatur angegeben, den Schmp. 98°.

*[o-Phthalimido-benzoyl]-malonester und Natriummethylat.*

2 g fein pulverisierter Ester, mit 15 ccm Methylalkohol und mit 3 ccm 4-proz. Natriummethylat übergossen, gibt zuerst eine gelbe Lösung, aus der aber sehr bald ein Krystallpulver ausfällt. Die zarten, gelblichweißen Nadeln liefern eine neutrale, wäßrige Lösung. Sie bestehen aus dem Natriumsalz des Esters.

0.7966 g Sbst.: 0.1112 g NaCl.

$C_{20}H_{14}NO_7Na$ . Ber. Na 5.46. Gef. Na 5.50.

Bleibt das Natriumsalz mit der gelben Mutterlauge stehen, so erhält man nach einigen Stunden eine fast farblose Lösung. Schneller vollzieht sich die Entfärbung beim Erwärmen. Die klare Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Reibt man den harzigen Rückstand mit 100 ccm Wasser an, so bleiben ca. 0.5 g einer farblosen Substanz (A) zurück, während eine andere in Lösung geht. Beim Ansäuern derselben mit Essigsäure fällt eine Emulsion aus, die bald zu zarten Krystallen erstarrt (B).

Substanz A schießt aus ziemlich viel Holzgeist in derben, rhomboederartigen Krystallen an. Die Verbindung löst sich nicht in Säuren und Alkalien, schmilzt bei 160—162° und besteht aus *o*-Phthalimido-benzoesäure-methylester,  $C_8H_4O_2:N.C_6H_4.CO_2CH_3$ .

0.1626 g Sbst.: 0.4068 g  $CO_2$ , 0.0598 g  $H_2O$ .

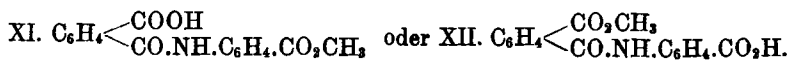
$C_{16}H_{11}NO_4$ . Ber. C 68.32, H 3.95.

Gef. > 68.23, > 4.11.

Er kann auch durch Erwärmen von 2 g *o*-Phthalimido-benzoylchlorid mit 5 ccm Methylalkohol und 4.5 ccm 4-proz. Natriummethylatlösung hergestellt werden.

Substanz B schießt aus wenig Holzgeist in flachen Blättern vom Schmp. 145—146° an. Sie löst sich in Alkalien und wird durch Säuren wieder ausgefällt. Mit Eisenchlorid gibt der Körper keine

Rotfärbung. Wie die Analyse zeigte, ist es um  $H_2O$  reicher als Phthalimido-benzoesäure-methylester, besitzt also eine der folgenden Formeln:



Anthranilmethylester-  
phthaloylsäure.

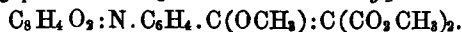
0.1524 g Sbst.: 0.3600 g  $CO_2$ , 0.0647 g  $H_2O$ . — 0.1568 g Sbst.: 6.8 ccm N (21°, 744 mm).

$C_{16}H_{13}NO_5$ . Ber. C 64.21, H 4.34, N 4.68.

Gef. » 64.43, » 4.75, » 4.97.

Um die Konstitution dieser Verbindung nachzuweisen, wurden 0.5 g Anthranilsäure-methylester mit 0.5 g Phthalsäure-anhydrid über freier Flamme vorsichtig so lange verschmolzen, bis eine klare Schmelze entstanden war. Ihre Lösung in 3 ccm heißem Holzgeist erstarrte beim Erkalten zu einem Brei blättriger Krystalle. Schmp. 145—147° unter vorheriger Sinterung. Ebenso schmolz die Mischprobe mit der zuvor beschriebenen Substanz. Sie besitzt also die Formel XI.

*Methylierungsprodukt des [o-Phthalimido-benzoyl]-malonmethylesters,*



5 g reines, aus dem Ester bereitetes Natriumsalz wurde mit 20 ccm Aceton und 2 ccm Methyljodid im Rohr im Schüttelbade auf 100° erhitzt. Bereits nach 1 Stde. war klare Lösung eingetreten. Sie wurde auf dem Wasserbade eingedunstet, das zurückbleibende Öl zuerst mit Wasser, dann mit 50-proz. Essigsäure verrieben, wozu es krystallinisch erstarrte. Beim Umkrystallisieren aus etwa 6 Tln. siedendem Holzgeist schießt der Körper in derben, flachen Säulen resp. rhomboeder-ähnlichen Krystallen vom Schmp. 148—149° an. Später wurde das weiter oben beschriebene rohe, mit Natriumchlorid verunreinigte Natriumsalz des Esters benutzt. Hierbei erhitzte man zweckmäßig länger (5 Stdn.). 5 g rohes Natriumsalz ergaben 2 g Methylkörper. Mit Eisenchlorid zeigt er keine Rotfärbung mehr.

0.1505 g Sbst.: 0.3546 g  $CO_2$ , 0.0619 g  $H_2O$ . — 0.1500 g Sbst.: 4.35 ccm N (24°, 764 mm).

$C_{21}H_{17}NO_7$ . Ber. C 63.80, H 4.30, N 3.54.

Gef. » 64.25, » 4.60, » 3.24.

Daß die vorliegende Verbindung im Sinne obiger Formel drei Methoxyle enthält, wurde durch folgende Methoxybestimmungen erwiesen:

0.2130 g Sbst.: 0.3554 g AgJ. — 0.2050 g Sbst.: 0.3592 g AgJ.

$C_{18}H_{13}NO_4(OCH_3)_3$ . Ber.  $(OCH_3)$  23.55. Gef.  $(OCH_3)$  23.11.

Die Spaltung der Methylverbindung mit Halogenwasserstoff verlief verschieden, je nachdem Chlor- und Brom- oder Jod-

wasserstoff benutzt wurde. Bei mehrstündigem Kochen der Verbindung mit Salzsäure oder Bromwasserstoff am Rückflußkühler wurden nämlich als Spaltungsprodukte Phthalsäure und Anthranilsäure nachgewiesen. Dagegen wirkte Jodwasserstoffsäure in anderer Weise: 2 g des Esters wurden mit 10 ccm farbloser Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei schied sich ein dunkles Öl ab, und die Flüssigkeit nahm durch frei gewordenes Jod Braunfärbung an, welche man immer wieder durch Zusatz von Jodphosphonium zum Verschwinden brachte. Nachdem man etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt hat, ist eine fast farblose Lösung entstanden. Dann kocht man noch gelinde 2 Stdn. weiter, wobei Jodalkyl und Kohlensäure entweichen. Schließlich wird die Jodwasserstoffsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt ein gelbes Harz, das in ca. 60 ccm Wasser durch längeres Kochen sich löst. Das beim Erkalten wieder Ausgeschiedene krystallisiert man aus der dreifachen Menge siedender 50-proz. Essigsäure um. Die neue Verbindung schießt in flachen, durchsichtigen Nadeln und sechsseitigen Tafeln (1.2 g) an; sie schmilzt bei  $248^{\circ}$  unter Gasentwicklung und Grünfärbung, ist schwer, resp. nicht löslich in Aceton und Essigäther, leicht löslich in heißem Alkohol. Aus viel heißem Wasser scheidet sie sich beim langsamen Erkalten in sternchenförmigen Krystallen aus. Aus der Lösung in Alkalien ist sie durch Säuren wieder fällbar. Selbst im Vakuum destilliert sie nicht unverändert, sondern zersetzt sich unter Dunkelfärbung. Nach der Analyse besitzt sie die Bruttoformel  $C_{17}H_{13}NO_5$ .

0.1441 g Sbst.: 0.3445 g  $CO_2$ , 0.0546 g  $H_2O$ . — 0.1249 g Sbst.: 5.5 ccm N ( $26^{\circ}$ , 755 mm).

$C_{17}H_{13}NO_5$ . Ber. C 65.58, H 4.18, N 4.50,  
Gef. » 65.19, » 4.24, » 4.88.

Über ihre Konstitution vergl. die Einleitung.

Sowohl die Titration als auch die hergestellten Salze erwiesen den Körper als eine zweibasische Säure.

0.6020 g Sbst., in Wasser aufgeschlämmt, unter Schütteln mit  $\frac{1}{10}$ -NaOH titriert: Verbraucht 38.5 ccm NaOH.

Ber. für zweibasische Säure  $C_{17}H_{13}NO_5$  38.62 ccm.

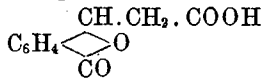
Indicator: Lackmus. Die entstandene Lösung gibt mit Silbernitratlösung ein fast weißes Silbersalz, mit Kupfersulfatlösung ein hellblaues Kupfersalz.

0.1531 g Cu-Salz: 0.0333 g CuO.

$C_{17}H_{11}NO_5Cu$ . Ber. Cu 17.09. Gef. Cu 17.38.

Zur Aufspaltung wurde die Verbindung (2.5 g) mit 25 ccm rauchender Salzsäure 3 Stdn. lang im Einschlußrohr auf  $180^{\circ}$  erhitzt. Bei Öffnen des Rohres entwich Kohlensäure. Der Rohrinhalt

schied mit Wasser etwas Harz ab, wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand gab an wenig Wasser salzsaures Anilin ab, während eine weiße, krystallinische Masse zurückblieb. Letztere wurde aus etwas Wasser umkrystallisiert. Durch den Schmp. 151°, Mischprobe und Überführbarkeit in Zimt-*o*-carbonsäure erwies sich das Spaltungsprodukt als Phthalidyl-essigsäure<sup>1)</sup>,



Während im Vorangehenden Abkömmlinge des Malonsäure-dimethylesters etwas eingehender beschrieben sind, geben wir im Folgenden nur eine kurze Übersicht über die entsprechenden Abkömmlinge des Malonsäure-diäthylesters, da sie ganz analog sich be-reiten lassen:

[*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonäthylester,  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2:\text{N}$ .  $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , krystallisiert aus Methylalkohol oder Äthylalkohol, Essigäther oder Eisessig in schönen Prismen vom Schmp. 101—107°, die bei 94° zu sintern beginnen. Der Ester gibt mit Eisenchloridlösung eine kirschrote Färbung.

0.1672 g Sbst.: 0.3937 g  $\text{CO}_2$ , 0.0710 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1567 g Sbst.: 5.1 ccm N (21°, 764 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ . Ber. C 64.55, H 4.65, N 3.42.

Gef. » 64.22, » 4.75, » 3.72.

Er wird durch Jodwasserstoffsäure in Phthalsäure und *o*-Aminoacetophenon gespalten und gibt bei der Behandlung mit Natrium-methylatlösung

1. *o*-Phthalimido-benzoessäure-äthylester,  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2:\text{N}$ .  $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , in derben Prismen vom Schmp. 108—109°. Im Vakuum ist er ohne Zersetzung destillierbar.

0.1648 g Sbst.: 0.4152 g  $\text{CO}_2$ , 0.0677 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1727 g Sbst.: 7.2 ccm N (14°, 751 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Ber. C 69.15, H 4.41, N 4.74.

Gef. » 68.71, » 4.59, » 4.84.

2. Anthraniläthylester-phthaloylsäure,  $\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}$ .  $\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , krystallisiert aus Äthylalkohol oder Essigäther in breiten Nadeln vom Schmp. 114—116°. Im Vakuum ist er ohne Zersetzung destillierbar. Die Verbindung ist alkalilöslich.

<sup>1)</sup> Vergl. Gabriel und Michael, B. 10, 2203 [1877]. Siehe auch die Einleitung.

0.1561 g Sbst.: 0.3704 g CO<sub>2</sub>, 0.0686 g H<sub>2</sub>O. — 0.1612 g Sbst.: 6.5 ccm N (18°, 758 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 65.18, H 4.83, N 4.47.

Gef. » 64.71, » 4.91, » 4.64.

Äthylierter [*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonäthylester,  
C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>):C(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

Aus dem Natriumsalz des Äthylesters mit Jodäthyl + Aceton im Rohr bei 100° erhältlich. Krystallisiert aus wenig Alkohol in Säulen und schmilzt bei 89—90°.

0.1437 g Sbst.: 0.3461 g CO<sub>2</sub>, 0.0691 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>. Ber. C 65.91, H 5.80.

Gef. » 65.69, » 5.38.

Methylierter [*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonäthylester,  
C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.C(OCH<sub>3</sub>):C(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

schießt in kurzen, derben Prismen von rhomboeder-artigem Habitus an und schmilzt bei 104—106°.

0.1441 g Sbst.: 0.3450 g CO<sub>2</sub>, 0.0611 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>. Ber. C 65.25, H 5.00.

Gef. » 65.30, » 4.74.

Beim Kochen des Körpers mit der 5-fachen Menge farbloser Jodwasserstoffsäure entsteht, wie vorauszusehen, unter Verseifung und Reduktion die oben (S. 1498) beschriebene Dicarbonsäure C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> vom Schmp. 248°.

### 158. S. Gabriel: Zur Kenntnis einiger Chinolin-Abkömmlinge.

[Aus dem Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 12. Juli 1918.)

In der voranstehenden Arbeit von Gabriel und Löwenberg ist gezeigt worden, daß [*o*-Phthalimido-benzoyl]-malonester (I.) durch Säuren eine Spaltung zum *o*-Amino-acetophenon (II.) erfährt:

I. C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CO.CH(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>.

II. H<sub>2</sub>N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CO.CH<sub>3</sub>.

Es wurde jetzt der dem Malonesterderivat (I.) entsprechende Abkömmling (III) des Cyan-essigesters hergestellt, um zu prüfen, ob er bei entsprechender Behandlung ω-Cyan-*o*-amino-acetophenon (IV.) ergeben würde:

III. C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CO.CH(CN).CO<sub>2</sub>R.

IV. H<sub>2</sub>N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CO.CH<sub>2</sub>.CN.