

HERMANN STETTER und KLAUS HOEHNE

Über *N*-Acyl- und *N*-Arylsulfonyl-Verbindungen des 2-Amino-dihydroresorcins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 14. März 1958)

Ausgehend von 2-Nitro-resorcin wurden 2-Acetylamino-, 2-Benzoylamino- und 2-*p*-Toluolsulfonylamino-dihydroresorcin dargestellt. Die Einwirkung von salpetriger Säure auf 2-Acetylamino- und 2-Benzoylamino-dihydroresorcin führte unter Ringspaltung und anschließender Kondensation unter Wasserabspaltung zu δ -Ketocarbonsäuren der 1.2.4-Oxdiazol-Reihe.

Vor kurzem haben A. TREIBS und R. ZINSMEISTER¹⁾ die Herstellung des 2-Acetylamino-dihydroresorcins (IV) durch hydrierende Spaltung von 2-Benzolazo-dihydroresorcin in Eisessig/Acetanhydrid beschrieben. Die gleiche Verbindung wurde von uns, ausgehend von käuflichem 2-Nitro-resorcin, hergestellt.

2-Nitro-resorcin wurde in Eisessig/Acetanhydrid mit Palladium auf Kohle als Katalysator hydriert. Dabei wurde 2-Acetylamino-resorcin-monoacetat (I) glatt erhalten. Hydriert man diese Verbindung mit Raney-Nickel als Katalysator in Gegenwart von Alkali, so gelangt man unter gleichzeitiger Verseifung der Esterbindung in 88-proz. Ausbeute zu 2-Acetylamino-dihydroresorcin (IV).

Zum 2-Benzoylamino-dihydroresorcin (V) führt entsprechend die katalytische Hydrierung von 2-Benzoylamino-resorcin (II). Die Herstellung von II erfolgte durch Benzoylierung von 2-Amino-resorcin mit Hilfe von Dibenzoylsulfid, das sich bereits früher²⁾ für die Benzoylierung von Aminophenolen bewährt hat.

Als weitere Verbindung dieser Reihe wurde 2-*p*-Toluolsulfonylamino-dihydroresorcin (VI) dargestellt. Die Herstellung erfolgte auch hier durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Alkali des durch Tosylierung von 2-Amino-resorcin erhältlichen 2-*p*-Toluolsulfonylamino-resorcins (III).



I: R = R' = -CO·CH₃

II: R = -CO·C₆H₅, R' = H

III: R = -SO₂·C₆H₄·CH₃(*p*), R' = H

IV: R = -CO·CH₃

V: R = -CO·C₆H₅

VI: R = -SO₂·C₆H₄·CH₃(*p*)

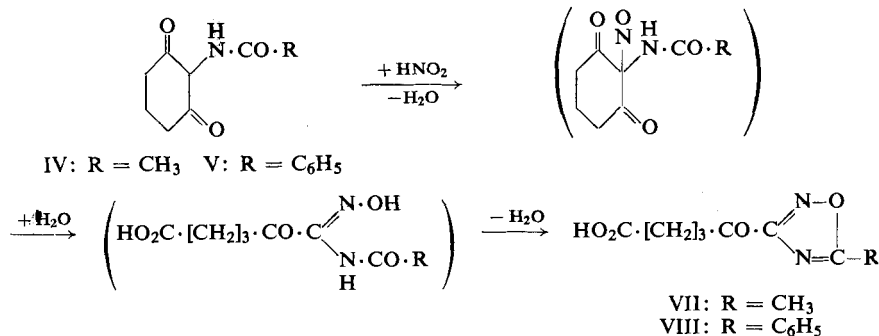
Während bei der Einwirkung von Alkali auf IV und V Zersetzung unter Dunkel-
färbung der Lösung eintrat, ohne daß es gelang, einheitliche Reaktionsprodukte zu
isolieren, wurde bei der Einwirkung von Alkali auf VI quantitativ *p*-Toluolsulfinsäure

¹⁾ Chem. Ber. **90**, 85 [1957].

²⁾ M. BERGMANN, R. ULPTS und F. COMACHO, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2805 [1922].

abgespalten. Diese Reaktionsweise wurde bereits früher³⁾ bei den Sulfonamiden von α -Aminoketonen beobachtet. Auch in diesem Falle gelang es allerdings nicht, ein weiteres einheitliches Spaltprodukt zu isolieren.

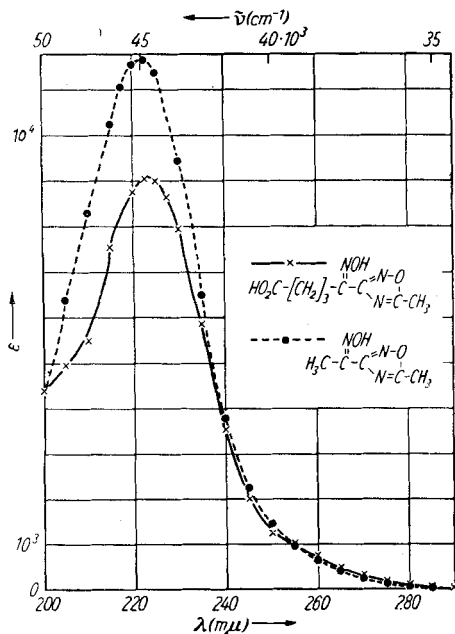
Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf das durch Verseifen von IV erhaltene 2-Amino-dihydroresorcine-hydrochlorid wurde 2-Diazo-dihydroresorcine gewonnen.



Überraschend war dagegen das Ergebnis der Einwirkung von salpetriger Säure auf die 2-Acylamino-dihydroresorcine IV und V. In beiden Fällen wurden gut kristallisierte Verbindungen erhalten, deren Analysenwerte für den Eintritt einer Nitroso-Gruppe in die ursprünglichen Verbindungen sprachen. Bei diesen Verbindungen handelt es sich aber um 5-Methyl-3-[1-oxo-4-carboxy-butyl]-1,2,4-oxdiazol (VII) und 5-Phenyl-3-[1-oxo-4-carboxy-butyl]-1,2,4-oxdiazol (VIII), die ihre Bildung der nitrosierenden Ringspaltung und der sich daran anschließenden Cyclisierung unter Wasserabspaltung verdanken.

Für die Struktur der Verbindungen VII und VIII sprechen folgende Befunde:

1. Die Nachweisreaktionen für Nitroso-Gruppen sind negativ.
2. Die Verbindungen geben im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen keine Enol-Reaktion.



UV-Spektren von
5-Methyl-3-[1-oximino-4-carboxy-butyl]-
1,2,4-oxdiazol (—) und von 5-Methyl-3-[α -oximino-äthyl]-
1,2,4-oxdiazol (---)

³⁾ M. O. FORSTER und E. KUNZ, J. chem. Soc. [London] **105**, 1718 [1914].

3. Beide Verbindungen bilden ein Monoxim und ein Monophenylhydrazon.
4. Die Wolff-Kishner-Reduktion ergibt unter gleichzeitiger, hydrolytischer Spaltung des Heterocyclus Adipinsäure und Essigsäure bzw. Benzoesäure.
5. Es wurden die UV-Spektren des Oxims von VII verglichen mit dem UV-Spektrum des in der Literatur⁴⁾ beschriebenen 5-Methyl-3-[α -oximino-äthyl]-1.2.4-oxdiazols. Beide Verbindungen besitzen das gleiche chromophore System. Die UV-Spektren zeigen den gleichen Verlauf der Absorption mit einem Maximum bei 222.5 μ .

Wir sind den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung einer größeren Menge von 2-Nitro-resorcin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Acetamino-resorcin-monoacetat (I): 23.4 g (0.15 Mol) *2-Nitro-resorcin* werden in einem Gemisch von 300 ccm frisch dest. Eisessig und 100 ccm frisch dest. *Acetanhydrid* unter Zusatz von 2 g Palladium auf Kohle⁵⁾ bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur bis zur Aufnahme von 11 l *Wasserstoff* hydriert. Es wird sofort vom Katalysator abgenutscht, evtl. ausgefallenes Reaktionsprodukt wird mit Alkohol aus dem Katalysator herausgelöst und dem Filtrat hinzugefügt. Das Filtrat wird darauf i. Vak. unter Verwendung eines Wasserbades von 35° bis auf 100 ccm eingeeengt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Aus dem Filtrat erhält man durch Einengen noch eine weitere Fraktion. Das Rohprodukt zeigt einen Schmp. von 178–183° und kann in dieser Form für die Weiterverarbeitung verwendet werden. Zur Reinigung wird in wenig Äthanol gelöst und mit Ligroin (40–80°) versetzt. Ausb. 24 g (77 % d. Th.), Schmp. 182.5–183.5°. Löslich in Wasser, Äthanol, Eisessig, Tetrahydrofuran und Dioxan; wenig löslich in Xylol; unlöslich in Ligroin, Benzol, Kohlenstofftetrachlorid und Chloroform.

$C_{10}H_{11}NO_4$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Gef. C 57.70 H 5.46 N 6.81

2-Acetamino-dihydroresorcin (IV): 20.9 g (0.1 Mol) *I* werden in einer Lösung von 5.0 g Natriumhydroxyd in 125 ccm Wasser unter Zusatz von Raney-Nickel bei 50° und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme der berechneten Menge *Wasserstoff* (2.2 l) hydriert (2–3 Stdn.). Nach dem Erkalten unter *Wasserstoff* säuert man mit Salzsäure bis p_H 3 an und saugt sofort den Katalysator ab. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird solange mit 600 ccm Ligroin (Sdp. 50 bis 80°) unter Rückfluß erhitzt, bis alles in Lösung ist (ca. 3 Stdn.). Über Nacht kristallisiert die Verbindung in Form farbloser Nadeln aus. Dieses Produkt zeigt einen Schmp. von 68°. Es kann für die weiteren Umsetzungen benutzt werden. Zur weiteren Reinigung wird aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 88 % d. Th., Schmp. 70–71°. Die Eigenschaften stimmen mit den Angaben der Lit.¹⁾ überein.

2-Benzoylamino-resorcin (II): 31 g (0.2 Mol) *2-Nitro-resorcin* werden in 200 ccm Äthanol gelöst, mit 20 ccm 37-proz. Salzsäure (p.a.) versetzt und unter Zusatz von Palladium auf Kohle⁵⁾ bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert, bis 13.5 l *Wasserstoff* aufgenommen sind. Nach dem Abtrennen des Katalysators gibt man die Lösung in einen Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler versehen ist. Nach Zugabe von 16 g Natriumhydrogencarbonat und 26 g *Dibenzoylsulfid*⁶⁾ erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluß. Die noch heiße

⁴⁾ G. PONZIO und L. AVOGADRO, Gazz. chim. ital. **53**, 323 [1923].

⁵⁾ Herst.: R. MOZINGO, Org. Syntheses **26**, 77 [1946].

⁶⁾ Herst.: E. FROMM und PH. SCHMOLDT, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2862 [1907].

Lösung wird zur Abtrennung von ausgeschiedenem Natriumchlorid filtriert und mit Tierkohle erhitzt. Das Filtrat wird zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Tags darauf trennt man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Die Mutterlauge wird mit der gleichen Menge Wasser versetzt, mit Tierkohle erhitzt und erneut in den Kühlschrank gestellt, wobei noch eine weitere Kristallfraktion erhalten wird. Zur weiteren Reinigung wird aus Wasser/Äthanol unter Kohlezusatz umkristallisiert. Ausb. 36.5 g (81% d. Th.), Schmp. 187–188°. Die Verbindung stimmt in ihren Eigenschaften mit den Lit.-Angaben⁷⁾ überein.

2-Benzoylamino-dihydroresorcin (V): 22.9 g (0.1 Mol) *II* und 4.4 g Natriumhydroxyd werden in 200 ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von Raney-Nickel bei 50° und Normaldruck hydriert, bis 2.2 l *Wasserstoff* aufgenommen sind (ca. 3 Stdn.). Man läßt in der Wasserstoffatmosphäre erkalten, nutschts den Katalysator ab und säuert mit konz. Salzsäure bis p_H 3 an. Das Reaktionsprodukt scheidet sich hierbei als Öl oder in Flocken ab. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Chloroform vollständig i. Vak. Der Rückstand wird mit 1000 ccm Ligroin (Sdp. 40–80°) bis zur völligen Lösung unter Rückfluß erhitzt (3–4 Stdn.). Dabei bleibt eine kleine Menge eines kristallinen Rückstandes vom Schmp. 143–145°, der nicht näher untersucht wurde. Die filtrierte Ligroinlösung wird im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Man erhält 11 g Kristalle vom Schmp. 58–59°. Durch Einengen des Filtrates erhält man noch weitere 6 g vom gleichen Schmelzpunkt. Durch weiteres Umkristallisieren aus Ligroin ändert sich dieser Schmp. nicht mehr. Gesamtausb. 73% d. Th.

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231.2) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.68 H 5.63 N 6.07

2-p-Toluolsulfonylamino-resorcin (III): 46.2 g (0.3 Mol) *2-Nitro-resorcin* werden in 125 ccm Äthanol und 125 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 30 ccm 37-proz. Salzsäure (p. a.) versetzt. Nach Zugabe von 2 g Palladium auf Kohle⁵⁾ hydriert man bei Raumtemperatur und Normaldruck, bis die berechnete Menge *Wasserstoff* aufgenommen ist. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators gibt man die Lösung zu 30 g Natriumacetat und 30 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ccm Wasser, die sich in einem Dreihalskolben befinden, der mit Rührer und Rückflußkühler versehen ist. Nach Zugabe von 63 g *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, gelöst in 250 ccm Äther, rührt man 36 Stdn. bei Raumtemp. Die dunkelgefärbte Ätherschicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht nochmals mit 50 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es bleibt eine dunkle kristalline Masse, die in 500 ccm Wasser aufgeschlämmt und in der Siedehitze mit soviel Äthanol versetzt wird, bis die Lösung bei 85–90° siedet. Man filtriert vom Ungelösten ab und behandelt das Filtrat in der Siedehitze mit Tierkohle. Aus dem Filtrat kristallisiert die Verbindung in Form von gelblichen Blättchen vom Schmp. 178–181° aus. Das Filtrat wird wieder zum Lösen des noch ungelösten Rückstandes verwandt, wieder vom Ungelösten abfiltriert, mit Kohle gekocht und filtriert. Diese Operation wird solange (ca. 5–6 mal) wiederholt, bis der gesamte Ätherrückstand umkristallisiert ist. Aus den Kohlerückständen läßt sich durch Extraktion noch ein weiterer Anteil erhalten. Man erhält auf diese Weise 37 g (45% d. Th.) Substanz vom Schmp. 178–181°, die für die anschließende Hydrierung ohne weiteres verwendet werden kann. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Äthanol/Wasser um. Schmp. 180–183°. Bei sehr langsamem Erhitzen unter dem Schmelzpunktmikroskop zeigt die Substanz bei 178° einen Umwandelungspunkt.

$C_{13}H_{13}NO_4S$ (279.2) Ber. C 55.91 H 4.70 N 5.02 Gef. C 56.05 H 4.84 N 5.08

2-p-Toluolsulfonylamino-dihydroresorcin (VI): Zu einer Lösung von 4 g (0.1 Mol) Natriumhydroxyd in 125 ccm Wasser gibt man 14 g (0.05 Mol) *III* und hydriert unter Zusatz

⁷⁾ H. KAUFFMANN und E. DE PAY, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 323 [1906].

von Raney-Nickel sofort bei Normaldruck und 50–60° bis zur Aufnahme von 1100 ccm Wasserstoff (ca. 1 Stde.). Man läßt unter Wasserstoff erkalten und neutralisiert sofort nach dem Öffnen des Hydriergefäßes mit konz. Salzsäure. Dabei fällt eine geringe Menge Substanz aus, die mit dem Katalysator abgenutscht und verworfen wird. Das Filtrat wird durch Zusatz von konz. Salzsäure auf einen p_H -Wert von 2 eingestellt und im Kühlschränk aufgehoben. Über Nacht kristallisiert die Verbindung in schönen farblosen Kristallen aus. Sie kann aus einem Äthanol/Petroläther-Gemisch umkristallisiert werden. Ausb. 8 g (58 % d. Th.), Schmp. 175° (Zers.).

$C_{13}H_{15}NO_4S$ (281.3) Ber. C 55.51 H 5.38 N 4.98 Gef. C 55.45 H 5.36 N 4.84

Bei 6stdg. Erhitzen mit 2*n* NaOH in Wasserstoffatmosphäre und Ansäuern mit konz. Salzsäure wurde *p*-Toluolsulfinsäure in fast quantitativer Ausbeute isoliert.

2-Diazo-dihydroresorcin: 0.9 g *2-Amino-dihydroresorcin-hydrochlorid*¹⁾ werden in 4 ccm Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0.4 ccm konz. Salzsäure kühlt man mit Eis/Kochsalz-Mischung und läßt unter Rühren eine Lösung von 0.3 g *Natriumnitrit* in 3 ccm Wasser hinzutropfen. Die Lösung färbt sich gelb und wird nach Beendigung der Reaktion (bleibende Reaktion mit Kaliumjodid-Stärke-Papier) mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers bleibt ein Rückstand, der aus Petroläther umkristallisiert wird. Man erhält 0.4 g gelber Nadeln vom Schmp. 47–49°.

$C_6H_6N_2O_2$ (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.40 H 4.58 N 20.19

5-Methyl-3-[1-oxo-4-carboxy-butyl]-1,2,4-oxdiazol (VII): 33.8 g *2-Acetamino-dihydroresorcin (IV)* werden zu einer Lösung von 20 ccm konz. Salzsäure in 100 ccm Wasser gegeben. Unter Kühlung mit einer Eis/Kochsalz-Mischung und intensivem Rühren läßt man nun eine Lösung von 15 g *Natriumnitrit* in 40 ccm Wasser so langsam zutropfen, daß die Temperatur nicht über +5° steigt. Die nicht gelöste Substanz geht dabei vollständig in Lösung. Zugleich färbt sich die Lösung rosa. Gegen Ende der Zugabe scheiden sich rote Kristalle ab. Zur Vervollständigung der Kristallisation läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschränk. Die Kristalle werden isoliert und aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, bis die Färbung verschwunden ist. Man erhält die Substanz in Form von farblosen Blättchen vom Schmp. 105.5–107°. Ausb. 35 g (87 % d. Th.). Löslich in Methanol, Äthanol, Dioxan, wäßrigem Alkali und wäßrigen Säuren; wenig löslich in Chloroform, Äther und Wasser. Sie läßt sich auch aus Wasser umkristallisieren.

Die Verbindung zeigt keine Enol-Reaktion. Ferner ist die Liebermann-Probe auf Nitroso-Gruppen sowie die Nachweisreaktion für *N*-Nitroso-Gruppen nach LEHMSTEDT⁸⁾ negativ.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.60 H 5.39 N 13.89

Phenylhydrazon von VII: 1 g *VII* wird in 10 ccm 50-proz. Essigsäure mit 1 ccm *Phenylhydrazin* versetzt. Es fällt sofort ein farbloser, kristalliner Niederschlag, der abfiltriert und aus viel Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 165–167°.

$C_{14}H_{16}N_4O_3$ (288.3) Ber. C 58.32 H 5.59 N 19.44 Gef. C 58.66 H 5.76 N 19.38

Oxim von VII: 1 g *VII* wird mit 1 g Natriumcarbonat in 20 ccm Wasser gelöst und mit 3 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* versetzt. Nach 3 Stdn. lassen sich 0.7 g des ausgefallenen, kristallinen Oxims isolieren, die aus Äther/Methanol umkristallisiert werden können. Schmp. 140–142°.

$C_8H_{11}N_3O_4$ (213.2) Ber. N 19.71 Gef. N 19.68

⁸⁾ K. LEHMSTEDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1910 [1927]; E. C. S. JONES und J. KENNER, J. chem. Soc. [London] 1932, 711.

Wolff-Kishner-Reduktion von VII: 2 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden unter schwachem Erwärmen in 35 ccm Diäthylenglykol gelöst. Nach Zugabe von 5 g VII und 4 ccm 85-proz. Hydrazin erhitzt man das Reaktionsgemisch 12 Stdn. unter Rückfluß, wobei man die Temperatur der siedenden Lösung durch Zugabe von kleinen Mengen Methanol auf ca. 125° einstellt. Darauf destilliert man Methanol, überschüssiges Hydrazin und gebildetes Wasser ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung 195° erreicht hat. Bei dieser Temperatur kocht man nochmals 12 Stdn. unter Rückfluß, wobei sich die Kristallausscheidung vermehrt. Nach dem Erkälten verdünnt man mit der dreifachen Menge Wasser, wobei der Niederschlag in Lösung geht, und säuert mit konz. Salzsäure an. Die Lösung wird mit Äther perforiert. Der Ätherextrakt wird getrocknet und eingeeengt. Im Rückstand läßt sich *Essigsäure* nachweisen. Ferner werden 2.3 g Kristalle vom Schmp. 148–150° erhalten, die als *Adipinsäure* identifiziert werden konnten.

5-Phenyl-3-[1-oxo-4-carboxy-butyl]-1.2.4-oxdiazol (VIII): 11.5 g (0.05 Mol) V werden in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ccm konz. Salzsäure versetzt und im Kältebad unter Rühren allmählich mit einer Lösung von 3.5 g (0.05 Mol) *Natriumnitrit* in 25 ccm Wasser versetzt, wobei die Temperatur +2° nicht überschreiten darf. Die Zutropfzeit beträgt ca. 30 Min. Man rührt dann noch weitere 3 Stdn. das nunmehr aus zwei Phasen bestehende Reaktionsgemisch. Tetrahydrofuran und ein Teil des Wassers werden i. Vak. abdestilliert. Bei Zugabe von 100 ccm Äther und Schütteln der sich bildenden Emulsion scheiden sich farblose Kristalle ab, die abgenutzt werden. Das Filtrat wird noch dreimal mit je 100 ccm Äther geschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat erhält man aus diesen Extrakten nach dem Einengen auf 20 ccm nochmals eine kleine Kristallfraktion. Ausb. 6.5 g (50 % d. Th.) vom Schmp. 108–109° (aus Benzol).

$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (260.2) Ber. C 59.99 H 4.65 N 10.77 Gef. C 59.81 H 4.83 N 10.84

Durch Anwendung der Wolff-Kishner-Reduktion in der vorstehend beschriebenen Weise auf diese Verbindung wurde ein Kristallgemisch erhalten, aus dem *Adipinsäure* und *Benzoessäure* abgetrennt werden konnten.