

## WILHELM FLITSCH

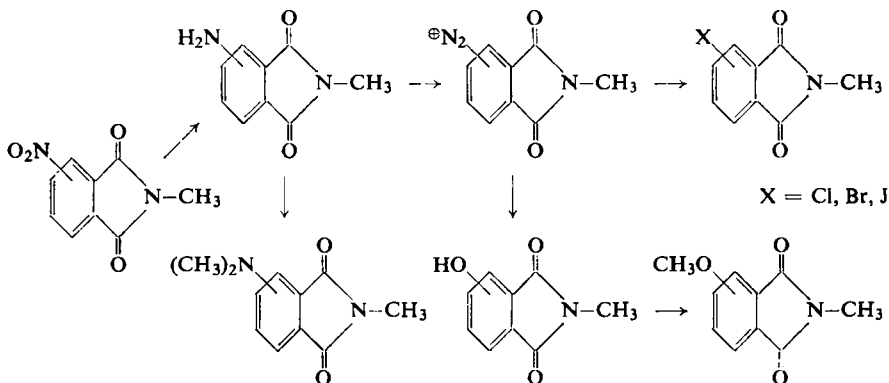
Zur Hydrolyse substituierter *N*-Methyl-phthalimide

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 18. März 1961)

Die Darstellung einiger in 3- und 4-Stellung substituierter *N*-Methyl-phthalimide wird beschrieben. Die IR-Spektren der Verbindungen zeigen einen Zusammenhang zwischen der Lage der CO-Banden und den Hammettschen Substituentenkonstanten. Die Hydrolysegeschwindigkeit (alkalisch) der Imide zu den entsprechenden Amidsäuren wurde bei 25° in Wasser/Tetrahydrofuran (101 : 1) bestimmt. Die Reaktion ist 2. Ordnung. Aus den Geschwindigkeitskonstanten folgt, bei Anwendung einer von TAFT modifizierten Hammett-Gleichung<sup>1)</sup>, eine starke Abschwächung des Ortho-Effektes sowie ein zusätzlicher Resonanzeffekt.

Zur Darstellung der untersuchten *N*-Methyl-phthalimide wurden 3-Nitro-<sup>2)</sup> und 4-Nitro-phthalsäure<sup>2,3)</sup> über die Anhydride in die Amidsäuren übergeführt. Diese ergaben unter Wasserabspaltung die Imide. Versuche zu deren Herstellung durch Erhitzen der Methylammoniumsalze der Säuren führten zu schwer zu reinigenden Produkten. Weitere Imide wurden aus den Nitro-*N*-methyl-phthalimiden entsprechend folgendem Schema erhalten:



Zur Reinigung wurden die Imide an Aluminiumoxyd chromatographiert. Für die folgenden Versuche fanden lediglich die mittleren Fraktionen (ca. 50% der eingesetzten Menge) Verwendung.

Die IR-Spektren der Imide zeigen allgemein zwei Banden bei 1790–1720/cm und 1720 bis 1670/cm<sup>4)</sup>. Substituenten im *N*-Methyl-phthalimid beeinflussen die Lage beider Banden in gleicher Weise. Die Wellenzahlen der Banden zeigen Abhängigkeit von den Hammettschen

<sup>1)</sup> R. W. TAFT in M. S. Newman, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 556, J. Wiley & Sons Inc. N. Y. 1956.

<sup>2)</sup> Org. Syntheses Coll. Vol. I, 408 [1948].

<sup>3)</sup> H. K. DREW und F. H. PEARMAN, J. chem. Soc. [London] 1937, 28.

<sup>4)</sup> H. K. HALL und R. ZBINDEN, J. Amer. chem. Soc. 80, 6428 [1958].

$\sigma$ -Werten<sup>5)</sup>; einem höheren  $\sigma$ -Wert ist eine höhere Wellenzahl zuzuordnen. Die Änderung der Wellenzahl pro  $\sigma$ -Einheit beträgt im Einklang mit früheren Befunden<sup>6)</sup> ca. 20/cm.

Tab. 1. CO-Banden substituierter *N*-Methyl-phthalimide. Wellenzahlen in  $\text{cm}^{-1}$ .  
Aufgenommen als KBr-Preßlinge

X	CO <sub>I</sub>	CO <sub>II</sub>	$\sigma_m$ <sup>5)</sup>	$\sigma_p$ <sup>5)</sup>	CO <sub>I</sub> —CO <sub>II</sub>
H	1755	1720	0	0	35
3-NO <sub>2</sub>	1775	1710	0.71	0.78	65
4-NO <sub>2</sub>	1770	1720	0.71	0.78	50
		1705			65
3-Cl	1766	1705	0.37	0.23	61
4-Cl	1765	1705	0.37	0.23	60
3-Br	1760	1706	0.39	0.23	54
4-Br	1760	1707	0.39	0.23	53
3-J	1762	1705	0.35	0.28	57
4-J	1762	1700	0.35	0.28	62
3-OH	1760	1700	0.10	-0.36	60
		1690			70
4-OH	1760	1685	0.10	-0.36	75
3-OCH <sub>3</sub>	1760	1700	0.12	-0.27	60
4-OCH <sub>3</sub>	1765	1700	0.12	-0.27	65
3-NH <sub>2</sub>	1744	1690	-0.16	-0.66	54
4-NH <sub>2</sub>	1750	1690	-0.16	-0.66	60
3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1755	1685	-0.21	-0.60	70
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1755	1697	-0.21	-0.60	58

Der Abstand der beiden CO-Frequenzen beträgt in den oben angegebenen Fällen ca. 60/cm. Er ist beim *N*-Methyl-phthalimid deutlich kleiner. Deshalb ordnet sich diese Verbindung schlecht in das angegebene Schema ein. Ursache hierfür könnte eine Schwingungskopplung sein, wie sie kürzlich<sup>4)</sup> bei anderen symmetrischen Imiden beschrieben wurde.

Die Kinetik der alkalischen Hydrolyse von Imiden wurde mehrfach bearbeitet<sup>7-9)</sup>. Für die Reaktion 2. Ordnung wurde ein B<sub>AC2</sub>-Mechanismus<sup>10)</sup> vorgeschlagen<sup>7)</sup>. Die Hydrolyse von am Stickstoff nicht substituierten Imiden verläuft wegen der erhöhten NH-Acidität komplizierter<sup>7,9)</sup>.

Die konduktometrische Verfolgung der Reaktion ergab, daß sie unter den unten angegebenen Bedingungen im Bereich von 20–100-proz. Umsatz streng der 2. Ordnung folgt. Eine früher beschriebene<sup>8)</sup> Abnahme der  $k_2$ -Werte gegen Ende der Reaktion konnten wir bei den Phthalimiden immer dann beobachten, wenn die Reaktionslösung noch CO<sub>2</sub> enthielt.

Die Verseifung führt lediglich zu den Amidsäuren. Dies ergibt sich aus dem titrimetrisch ermittelten Alkaliverbrauch. Eine präparative Aufarbeitung ergab Ausbeuten von über 90% d. Th. an den Amidsäuren. Die  $k_2$ -Werte liegen im Bereich von 0.1–500  $l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ .

5) H. H. JAFFÉ, Chem. Reviews **53**, 191 [1953].

6) M. S. C. FLETT, Trans. Faraday Soc. **44**, 767 [1948]; N. FUSON, M. L. JOSIEN und E. M. SHELTON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2526 [1954]; H. A. STAAB, W. OTTING und A. ÜBERLE, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. **61**, 1000 [1957].

7) J. TIROUFLET und Mitarbb., Bull. Soc. chim. France [5] **1957**, 534, 565.

8) H. K. HALL, M. K. BRANDT und R. M. MASON, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6420 [1958].

9) J. T. EDWARD und K. A. TERRY, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3527.

10) C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 754, Cornell Univ. Press, N. Y. 1953.

Die Hydrolysenkonstanten der entstehenden Amidsäuren sind bei etwa  $10^{-6} l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  zu erwarten, so daß diese Reaktion die Messung der Imidhydrolyse nicht stört.

Die Messungen wurden bei  $25 \pm 0.1^\circ$  in Leitfähigkeitswasser/Tetrahydrofuran (101:1) unter  $\text{CO}_2$ -freiem Stickstoff durchgeführt. Der mittlere Fehler der  $k_2$ -Werte einer Meßreihe betrug stets weniger als 3%. Von jeder Substanz wurden mindestens 2 Messungen durchgeführt. Die so erhaltenen  $k_2$ -Werte zeigt Tab. 2.

Tab. 2. Hydrolysenkonstanten der alkalischen Verseifung substituierter *N*-Methyl-phthalimide in  $l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  (Wasser/Tetrahydrofuran 100:1;  $25^\circ$ )

X	$k_2$	$k_2^{7)}$	$\rho_{\text{Gl. 2}}$	$\rho_{\text{Gl. 3}}$	$\psi_{o,p}$	$\psi_m$
H	30.0	32.3	—	—	—	—
3-NO <sub>2</sub>	449	—	1.60	1.55	0.42	0.38
4-NO <sub>2</sub>	242	479	1.26	1.21	0.15	0.14
3-Cl	60.0	82.5	1.14	1.03	—	—
4-Cl	60.5	83.7	1.12	1.00	—	—
3-Br	66.3	—	1.25	1.11	—	—
4-Br	65.3	—	1.19	1.07	—	—
3-J	52.6	—	1.01	0.88	—	—
4-J	64.3	—	1.09	1.05	—	—
3-OCH <sub>3</sub>	12.5	—	2.33	—	—	—
4-OCH <sub>3</sub>	19.2	—	1.09	—	—	—
3-NH <sub>2</sub>	3.71	—	2.14	5.30	-2.82	-0.70
4-NH <sub>2</sub>	8.65	8.2	1.24	1.82	-0.52	-0.13
3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.70	—	3.96	7.30	-3.18	-1.12
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5.95	—	1.66	2.19	-0.70	-0.25
3-O <sup>⊖</sup>	0.1	—	—	—	—	—
4-O <sup>⊖</sup>	0.8	—	—	—	—	—

In Tab. 2 sind zum Vergleich die  $k_2$ -Werte der von TIROUFLET und Mitarbb.<sup>7)</sup> gemessenen Imide angegeben worden. Diese Werte sind mit unseren nicht vergleichbar, da die Hydrolyse in Wasser/Äthanol (9:1) in Gegenwart größerer Puffermengen gemessen wurde.

Bei den  $k_2$ -Werten der halogensubstituierten *N*-Methyl-phthalimide fällt der geringe Unterschied zwischen den 3- und 4-substituierten Verbindungen auf. Bei der alkalischen Hydrolyse substituierter Benzoesäureester findet man vergleichsweise, daß die  $k_2$ -Werte *o*-substituierter Verbindungen bedeutend kleiner sind als die der entsprechenden *m*- und *p*-substituierten Benzoesäureester. Besonders ausgeprägt ist der Unterschied im Falle der Nitroderivate. *o*-Nitro-benzoesäureester zeigen eine viel kleinere Hydrolysenkonstante als die beiden anderen Isomeren, während die Hydrolyse des 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimids schneller verläuft, als die des 4-Isomeren. Sie findet bevorzugt in *o*-Stellung zur Nitrogruppe statt (s. unten). Als Maß für die Abweichungen *o*-substituierter Benzoesäureester, die allgemein sterischen Ursachen zugeschrieben werden<sup>1)</sup>, wurde das Verhältnis  $k_p/k_o$  vorgeschlagen<sup>11)</sup>.

Eine Trennung der bei der Hydrolyse entstehenden isomeren Phthalamidsäuren gelingt durch Papierchromatographie. Die Hydrolyse des 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimids führt danach in überwiegendem Maße zum 3-Nitro-phthalsäure-1-methylamid. Dieses konnte durch Umsetzung von 3-Nitro-phthalsäure-1-methylester<sup>12)</sup> mit Methylamin in guter Ausbeute erhalten werden. 3-Nitro-phthalimid verhält sich bei der Hydrolyse ähnlich<sup>13)</sup>. Die bei

<sup>11)</sup> R. W. TAFT, M. S. NEWMAN und F. H. VERHOEK, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4511 [1950].

<sup>12)</sup> B. H. CHASE und D. H. HEY, J. chem. Soc. [London] **1952**, 564.

<sup>13)</sup> C. M. MOSER und T. GOMPF, J. org. Chemistry **15**, 583 [1950].

der Hydrolyse des 4-Nitro-*N*-methyl-phthalimids sowie der Halogenphthalimide entstehenden isomeren Amidsäuren liegen in vergleichbaren Konzentrationen vor. In keinem Fall gelang eine quantitative Analyse der betreffenden Amidsäuren.

Geht man von den cyclischen Phthalimiden zu den offenkettigen Phthalsäurederivaten über, so findet man ähnliche Verhältnisse wie bei *o*-substituierten Benzoessäurederivaten. So führt z. B. die saure Veresterung der 3-Nitro-phthalsäure lediglich zum 3-Nitro-phthalsäure-1-methylester<sup>12)</sup>. 3-Nitro-phthalsäure-2-methylester gibt mit Methylamin unter den üblichen Bedingungen kein Amid.

3-Jod-*N*-methyl-phthalimid zeigt eine kleinere Hydrolysenkonstante als das 4-Isomere. Hier findet man wieder die den substituierten Benzoessäureestern analogen Verhältnisse. Auch das 3-Dimethylamino-Derivat wird wesentlich langsamer hydrolysiert als das 4-Isomere; die isomeren Methoxy- und Amino-Verbindungen reagieren annähernd gleich schnell.

Die Abwesenheit eines sterischen Effektes bedeutet nicht, daß sich die benachbarten Gruppen im Grundzustand nicht beeinflussen. Für eine derartige Wechselwirkung sprechen im Falle der Nitro-*N*-methyl-phthalimide die Spektren. Das IR-Spektrum des 4-Nitro-*N*-methyl-phthalimids zeigt eine der NO<sub>2</sub>-Gruppe zugeordnete Bande bei 1348/cm, welche beim 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimid nach 1370/cm verschoben ist. Das deutet auf eine starke Beeinflussung der NO<sub>2</sub>-Gruppe durch die benachbarte CO-Gruppe<sup>14)</sup>. Umgekehrt wird eine Beeinflussung der CO-Gruppe durch die benachbarte NO<sub>2</sub>-Gruppe durch das UV-Spektrum nahegelegt<sup>15)</sup>.

3-Nitro-*N*-methyl-phthalimid:  $\lambda = 239 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 18200$

4-Nitro-*N*-methyl-phthalimid:  $\lambda = 242 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 22800$

Der scheinbare Widerspruch zwischen der Reaktivität des 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimids und diesen Befunden löst sich, wenn man den Übergangszustand der Reaktion<sup>10)</sup> betrachtet. Durch die Addition eines OH-Ions an die Doppelbindung der CO-Gruppe wird diese, ursprünglich planar zum Ring angeordnet, in eine tetraedrische Anordnung gebracht, die — bei Abwesenheit freier Drehbarkeit — weniger stark gehindert ist als der Ausgangszustand.

Der Versuch der Behandlung der Reaktion mittels der Hammett-Gleichung<sup>5)</sup> wurde schon früher unternommen<sup>7)</sup>. Hierbei wurde unter der vereinfachenden Annahme, daß die Mengen der beiden bei der Hydrolyse entstandenen Isomeren gleich sind, aus der Hammett-Gleichung

$$\lg k/k_H = \sigma \cdot \rho \quad (1)$$

die Beziehung:

$$\lg k/k_H = \frac{\sigma_m + \sigma_{o,p}}{2} \cdot \rho \quad \text{für } k_m = k_{o,p} \quad (2)$$

abgeleitet.

Im folgenden wird zur Unterscheidung der beiden Konkurrenzreaktionen die Stellung der betrachteten CO-Gruppe stets auf den Substituenten bezogen.  $k_m$  bedeutet dann die Geschwindigkeitskonstante der Hydrolyse an der Carbonylgruppe in *m*-Stellung zum Substituenten,  $k_{o,p}$ , daß bei Substitution in 3-Stellung die *o*-CO-Gruppe, bei solcher in 4-Stellung die *p*-CO-Gruppe indiziert ist.

<sup>14)</sup> A. VAN VEEN, P. E. VERKADE und B. M. WEPSTER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **76**, 801 [1957].

<sup>15)</sup> E. A. WALKER und J. R. YOUNG, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2041.

Unter der allgemeinen Voraussetzung, daß  $k_m \neq k_{o,p}$ , folgt aus Gl. (1):

$$k_{o,p} = \left( \frac{k_H}{2} \right)^{1 - \frac{\sigma_{o,p}}{\sigma_m}} \left( k - k_{o,p} \right)^{\frac{\sigma_{o,p}}{\sigma_m}} \quad (3)$$

wobei wir an Stelle von  $\sigma_o$ -Werten die  $\sigma^*$ -Werte von TAFT<sup>1)</sup> verwenden.

Die nach Gl. (2) und (3) berechneten  $\rho$ -Werte sind in Tab. 2. aufgeführt. Sie zeigen eine Gültigkeit von Gl. (1) lediglich im Falle der halogen-substituierten *N*-Methyl-phthalimide an. Bei Anwendung von Gl. (2) scheint in einigen zusätzlichen Fällen Gültigkeit der Hammett-Gleichung zu bestehen, jedoch entfällt diese, wenn man auf die Voraussetzung  $k_m = k_{o,p}$  verzichtet. Die Methoxy-*N*-methyl-phthalimide sind dann mittels der Hammett-Gleichung nicht mehr fäßbar.

Die Abweichungen von der Hammett-Gleichung ergeben sich entsprechend der von TAFT vorgeschlagenen Gl. (4):

$$\lg k/k_H = \rho\sigma + \psi \quad (4)$$

aus den  $\psi$ -Werten (siehe Tab. 2). Jedoch erscheint eine theoretische Behandlung mittels dieser Werte erst nach der experimentellen Ermittlung des Verhältnisses der Spaltungswege erfolgreich.

Herrn Prof. Dr. F. MICHEEL danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit. Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT bin ich für eine Sachbeihilfe sehr verbunden. Die IR-Spektren wurden auf einem Herrn Prof. Dr. F. MICHEEL von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT zur Verfügung gestellten Spektrographen vom Typ Perkin-Elmer (Mod. 21) durch Herrn Dipl.-Chem. V. HÜHNE aufgenommen, wofür ich sehr zu Dank verpflichtet bin.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Reinheit aller hier beschriebenen Imide wurde durch konduktometrische Titration mit  $n/10$  NaOH geprüft.

*3-Nitro-N-methyl-phthalimid*<sup>16)</sup>: 127 g *3-Nitro-phthalsäure-anhydrid*<sup>2)</sup> werden unter Kühlen und Rühren in 250 ccm 16.5-proz. wäßr. *Methylaminlösung* eingetragen. Anschließend wird gerührt, bis alles in Lösung ist. Die Lösung reagiert noch schwach alkalisch. Dann wird unter weiterer Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert, nach einiger Zeit abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Schmp. 126° (unter Wasserabspaltung). Die rohe trockene Amidsäure wird auf 125° erhitzt. Die Badtemperatur wird langsam auf 145° erhöht und so lange dort gehalten, bis kein Wasser mehr entweicht. Ausb. 123 g (89% d. Th.), Schmp. 115° (aus Äthanol).

*4-Nitro-N-methyl-phthalimid*<sup>16)</sup>: Die Amidsäure wird analog der für das 3-Isomere gegebenen Vorschrift aus *4-Nitro-phthalsäure*<sup>3)</sup> dargestellt. Die Umsetzung zum Imid, die durch Erhitzen zu unreinen Produkten führt, erfolgt besser derart, daß 1 Mol Amidsäure mit 2 Mol Acetanhydrid 5 Min. zum Sieden erhitzt werden. Anschließend kann das Imid mit Alkohol gefällt werden. Ausb. 56% d. Th., Schmp. 178° (aus Eisessig).

*3- und 4-Amino-N-methyl-phthalimid* werden durch Reduktion der Nitro-*N*-methyl-phthalimide mit  $\text{SnCl}_2$  in Salzsäure, entspr. einer Vorschrift von L. F. LEVY und H. STEPHEN<sup>17)</sup>, erhalten. Umkristallisiert wird aus Tetrahydrofuran.

*3-Amino-N-methyl-phthalimid*: Schmp. 202°, *4-Amino-N-methyl-phthalimid*: Schmp. 247°. Die Ausbeuten sind fast quantitativ.

<sup>16)</sup> J. TIROUFLET und R. DABARD, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **242**, 916 [1956].

<sup>17)</sup> J. chem. Soc. [London] **1931**, 79.

*Halogenierte N-Methyl-phthalimide* (Tab. 3): Die Amino-*N*-methyl-phthalimide werden in der üblichen Weise diazotiert und nach SANDMEYER umgesetzt. Die in Benzol gelösten trockenen Rohprodukte werden an Aluminiumoxyd (Woelm, neutral) chromatographiert.

Tab. 3. Dargestellte *N*-Methyl-phthalimide

<i>N</i> -Methyl-phthalimide	3-Cl	4-Cl	3-Br	4-Br	3-J	4-J
Schmp. °C	104.5	157	117	148	144	143
Ausb. in % d. Th.	65	60	50	55	40	32

Die Jod-*N*-methyl-phthalimide sind sehr lichtempfindlich, unter Lichtausschluß aber gut haltbar. Teilweise zersetzte Produkte können durch Chromatographie gereinigt werden.

*3- und 4-Hydroxy-N-methyl-phthalimid*: Die Amino-*N*-methyl-phthalimide werden in Schwefelsäure diazotiert und in der üblichen Weise verkocht. Die Rohprodukte werden im Säbelkolben destilliert.

*3-Hydroxy-N-methyl-phthalimid*: Ausb. 43% d. Th., Schmp. 169° (aus Wasser).

*4-Hydroxy-N-methyl-phthalimid*: Ausb. 37% d. Th., Schmp. 250° (aus Wasser/Äthanol).

*3-Methoxy-N-methyl-phthalimid*: 1 g *3-Hydroxy-N-methyl-phthalimid* wird, in 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit überschüssiger äther. *Diazomethanlösung* umgesetzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, das Rohprodukt 2 mal aus Äthanol umkristallisiert und in der oben beschriebenen Weise durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Ausb. 0.70 g (65% d. Th.), Schmp. 147°.

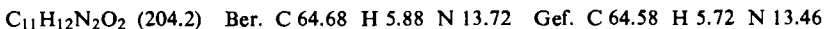


Die Substanz verfärbt sich unter Lichteinwirkung.

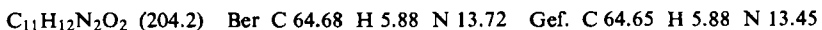
*4-Methoxy-N-methyl-phthalimid* wird analog dem 3-Isomeren dargestellt. Ausb. 0.78 g (72% d. Th.), Schmp. 153°.



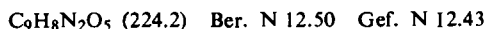
*3-Dimethylamino-N-methyl-phthalimid*: 1 g *3-Amino-N-methyl-phthalimid* wird mit 2 ccm frisch dest. *Dimethylsulfat*  $\frac{1}{2}$  Stde. im Ölbad erhitzt (Badtemperatur 160°). Anschließend wird in Wasser eingegossen und mit Natriumcarbonatlösung versetzt, bis sich das Reaktionsprodukt abzuscheiden beginnt. Die Lösung reagiert noch sauer. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und, nach dem Trocknen, an Aluminiumoxyd chromatographiert. Ausb. 0.77 g (66% d. Th.), Schmp. 102°.



*4-Dimethylamino-N-methyl-phthalimid* kann in gleicher Weise, wie das 3-Isomere, erhalten und gereinigt werden. Ausb. 50% d. Th., Schmp. 184°.



*3-Nitro-phthalsäure-1-methylamid*: 1.5 g *3-Nitro-phthalsäure-1-methylester*<sup>12)</sup> werden in 5 ccm 33-proz. *Methylaminlösung* 3 Tage stehengelassen. Anschließend wird mit 5 ccm Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt kristallisiert und kann nach einiger Zeit abgesaugt werden. Gewaschen wird mit Wasser. Zum Trocknen darf die Säure nicht erhitzt werden, da sie leicht unter Wasserabspaltung in das Imid übergeht. Am besten hat sich Trocknen i. Vak. über Natronlauge bewährt. Ausb. 1.25 g (84.5% d. Th.), Schmp. 167–168° unter Wasserabspaltung.



3-Nitro-phthalsäure-2-methylester setzt sich unter den gleichen Bedingungen nicht mit Methylamin um. Das Ausgangsprodukt wurde in 93-proz. Ausb. zurückgewonnen.

3-Nitro-phthalsäure-2-methylamid: 10 g 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid<sup>2)</sup> werden portionsweise in 80 ccm 10-proz. Methylaminlösung eingetragen. Wenn alles gelöst ist, wird mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Amidsäure wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Natronlauge getrocknet. Ausb. 10.1 g (86% d. Th.), Schmp. 149° unter Wasserabspaltung. Versuche zur Reinigung durch Lösen in verd. Natronlauge und Fällen mit Salzsäure führten zu keiner Änderung des Schmp. und der Zusammensetzung. Die Reinheit der beiden isomeren Amidsäuren kann durch Chromatographie bestimmt werden.

Die Trennung gelingt an Äthyleniminpapier<sup>18)</sup> (3% N) mit sek.-Butanol/Ameisensäure/Wasser (75:15:10). Die Substanzen fluoreszieren im UV-Licht.

3-Nitro-phthalsäure-1-methylamid:  $R_F$  0.10

3-Nitro-phthalsäure-2-methylamid:  $R_F$  0.42

Das durch Aminolyse von 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid erhaltene 3-Nitro-phthalsäure-2-methylamid zeigt einen schwachen Fleck vom  $R_F$  0.10, ist also durch geringe Mengen der isomeren Amidsäure verunreinigt.

3-Nitro-*N*-methyl-phthalimid wandert unter den hier angegebenen Bedingungen praktisch mit der Front ( $R_F$  0.95) und ist durch seine intensive Fluoreszenz im UV-Licht auch in geringen Mengen gut nachweisbar.

Hydrolyse des 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimids: Die Lösung von 1.05 g (0.0051 Mol) 3-Nitro-*N*-methyl-phthalimid in 5 ccm Tetrahydrofuran wird in 46.6 ccm Wasser gegeben und mit 3.4 ccm 1.66 *n* NaOH versetzt. Nach 1/2 Stde. wird i. Vak. auf 5 ccm eingengt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Amidsäure wird 2 mal mit Wasser gewaschen und, wie oben angegeben, getrocknet.

Ausb. 1.03 g (95% d. Th.), Schmp. 165–166° unter Wasserabspaltung. Entsprechend dem Schmp. besteht das Produkt zum größten Teil aus 3-Nitro-phthalsäure-1-methylamid. Dementsprechend zeigt das Papierchromatogramm 2 Flecken:  $R_F$  0.10 (stark) und 0.42 (schwach).

Das Produkt konnte nach der oben gegebenen Vorschrift in 93% Ausb. zum Imid umgesetzt werden.

Die Zusammensetzung der Hydrolysenprodukte ist bei höheren Konzentrationen eine andere als bei niedrigeren. Bei einem Ansatz, bei dem die Konzentration des Imids 1.5 *m*, die der Natronlauge 1.6 *n* war, schmolz das Amidsäuregemisch bei 153–154° (unter Wasserabspaltung). Eine Änderung der Zusammensetzung wurde auch durch das Papierchromatogramm angezeigt. Ansätze mit kleineren Konzentrationen als 0.5 *n* ergeben Produkte gleicher Zusammensetzung.

Die Aufarbeitung der Hydrolysenansätze der restlichen Imide erfolgt entsprechend. Die Ausb. an Amidsäuren liegen in jedem Falle über 90% d. Th.

Ausführung der kinetischen Messungen: Die konduktometrischen Messungen wurden unter CO<sub>2</sub>-freiem Stickstoff in frischem Leitfähigkeitswasser durchgeführt. Die Anwesenheit von CO<sub>2</sub> in der Reaktionslösung verursacht stets einen Gang der  $k_2$ -Werte einer Meßreihe. Es wurden nur Meßreihen ausgewertet, die keinen Gang aufwiesen. Von jeder Substanz wurden mindestens zwei Meßreihen durchgeführt. Die Temperatur der Reaktionslösung betrug 25.0 ± 0.1°. Die Konzentration der Reaktionspartner wurde so gewählt, daß die Reaktionsdauer (8–10fache Halbwertszeit) zwischen 0.5 und 1.5 Stdn. lag. Die Imidkonzentrationen betragen 0.002–0.00002 *m*, Alkali war stets im Überschuß vorhanden.

<sup>18)</sup> F. MICHEEL und W. SCHMINKE, Chem. Ber. 91, 984 [1958].

Zur Messung wurde das Imid, in Tetrahydrofuran gelöst, zur Alkalilösung gegeben. Die Reaktion wurde im Bereich 20–100% Umsatz verfolgt, die Endpunkte wurden konduktometrisch bestimmt.

Das Tetrahydrofuran wurde, nach Entfernung der Peroxyde mit Eisen(II)-sulfat, 3 mal über Natrium destilliert und über Natrium aufbewahrt.

Der mittlere Fehler einer Meßreihe lag stets unter 3%. Die Abweichungen der Mittelwerte verschiedener Meßreihen waren kleiner als 5%.

## LORÁND FARKAS und JÓZSEF VÁRADY

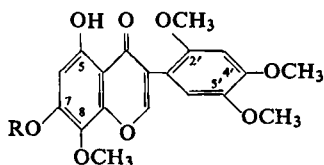
### Über die Ringisomerisierung von Isoflavonen, VI<sup>1)</sup>

#### Synthese des Caviunins\*)

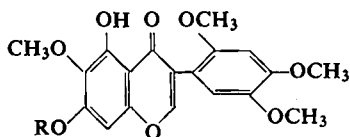
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest  
(Eingegangen am 21. März 1961)

Das aus Isocaviunin gewonnene 7-Benzylderivat wurde mittels Kaliumäthylats zum 7-Benzylderivat des Caviunins isomerisiert und aus diesem durch Hydrogenolyse Caviunin dargestellt, das mit dem Naturprodukt aus *Dalbergia nigra* identisch ist.

Vor kurzem gelang es O. R. GOTTLIEB und M. T. MAGALHAES<sup>2)</sup>, aus dem Holz von *Dalbergia nigra* Fr. Allem. Caviunin (II) zu isolieren und dessen Struktur aufzuklären.



I: R = H  
III: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>



II: R = H  
IV: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

Wie wir an anderer Stelle<sup>1)</sup> bereits beschrieben haben, konnten wir *Isocaviunin* (I) als alleiniges Produkt der partiellen Entmethylierung des leicht darstellbaren 7-Hydroxy-5.8.2'.4'.5'-pentamethoxy-isoflavons gewinnen. Die Benzilylierung von I führte in guter Ausbeute (92% d. Th.) zu III. III wurde durch Einwirkung von Kaliumäthylat<sup>3)</sup> in 87-proz. Ausbeute zum 5-Hydroxy-6.2'.4'.5'-tetramethoxy-7-benzilyloxy-isoflavon (IV) isomerisiert. Die Entbenzilylierung zu II geschah auf katalytischem Wege.

\*) Vorläuf. Mitteilung in Tetrahedron Letters [London] Nr. 6, 197–198 [1961].

1) V. Mittel.: L. FARKAS und J. VÁRADY, Acta chim. Acad. Sci. hung., im Druck.

2) J. org. Chemistry, im Druck. Privatmitteilung von Dr. O. R. GOTTLIEB, 1. März 1961.

3) T. R. SESHADRI und H. L. DHAR, Tetrahedron [London] 7, 77 [1959]; L. FARKAS und J. VÁRADY, Chem. Ber. 93, 1269 [1960].