

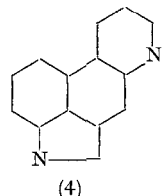
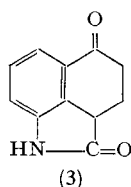
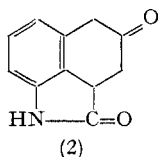
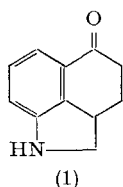
206. Synthese des 5-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphtostyrls Benz[cd]indol-Reihe

10. Mitteilung

von C. A. Grob und O. Weissbach¹⁾

(25. VIII. 61)

In früheren Mitteilungen ist die Herstellung von 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol (1)²⁾ und von 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphtostyrl (2)³⁾ beschrieben worden, beides Ketone, welche zum Aufbau von Verbindungen mit Ergolin-Gerüst (4) vorgesehen waren. Diese Mitteilung befasst sich mit der Synthese eines Isomeren des Ketons (2), dem bisher unbekanntem 5-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphtostyrl (3). Bei dieser Verbindung war die für Arylketone übliche Reaktivität der Ketogruppe zu erwarten, welche zwischen der des unkonjugierten Ketons (2) und der des durch Mesomerie entarteten Ketons (1)⁴⁾ liegen sollte. Als bequemste Bildungsmöglichkeit wurde zunächst der Ringschluss der β -(Oxindol-3-yl)-propionsäure (5)⁵⁾ angesehen, deren Synthese auf neuem Wege, wie folgt, gelang.



2-Nitro-phenylessigsäure (6a), über deren verbesserte Herstellung in einer weiteren Mitteilung berichtet wird⁶⁾, wurde nach Überführung in den Methylester (6b) mit Acrylnitril zu 2-(2-Nitro-phenyl)-4-cyan-buttersäure-methylester (7) kondensiert⁷⁾. Saure Hydrolyse lieferte die bekannte α -(2-Nitro-phenyl)-glutarsäure (8)⁸⁾, welche durch Reduktion mit ammoniakalischem Eisen(II)-hydroxid in β -(Oxindol-3-yl)-propionsäure (5) überging. Diese Säure entsteht auch durch Hydrolyse des entsprechenden Nitrils (9), welches durch analoge Reduktion des 2-(2-Nitro-phenyl)-4-cyan-buttersäure-methylesters (7) gewonnen wurde.

¹⁾ Vgl. Dissertation OSKAR WEISSBACH, Basel 1959. – 9. Mitteilung: H. KAPPELER & E. RENK, Helv. 44, 1541 (1961).

²⁾ a) C. A. GROB & J. VOLTZ, Helv. 33, 1796 (1950); C. A. GROB & B. HOFER, Helv. 35, 2095 (1952). – b) Das Keton (1) wurde erstmals von F. C. UHLE, J. Amer. chem. Soc. 71, 761 (1949), beschrieben.

³⁾ C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, Helv. 44, 1517 (1961).

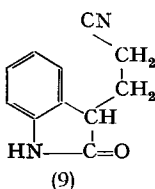
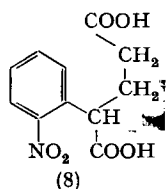
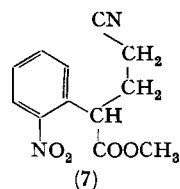
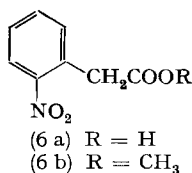
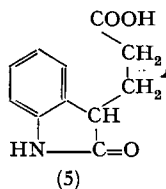
⁴⁾ C. A. GROB & P. PAYOT, Helv. 36, 839 (1953); C. A. GROB & B. HOFER, Helv. 36, 847 (1953).

⁵⁾ Vgl. P. L. JULIAN & H. C. PRINTY, J. Amer. chem. Soc. 75, 5301 (1953); ferner W. B. LAWSON & B. WITKOP, J. org. Chemistry 26, 263 (1961).

⁶⁾ Vgl. eine folgende Mitteilung.

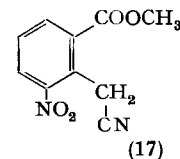
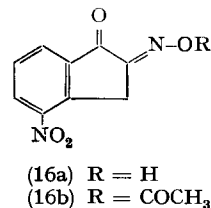
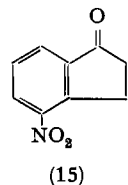
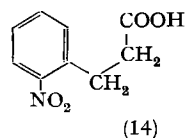
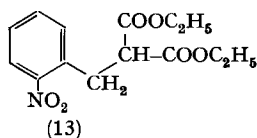
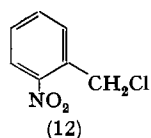
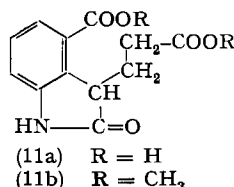
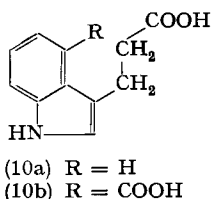
⁷⁾ Bei Temperaturen oberhalb 70° werden zwei Molekeln Acrylnitril angelagert.

⁸⁾ M. KOTAKE, T. SAKAN & T. MIWA, J. Amer. chem. Soc. 72, 5085 (1950), sowie A. ROMEO, A. CORRODI & E. HARDEGGER, Helv. 38, 463 (1955).



Wider Erwarten führte weder die Behandlung der Säure (5) mit Polyphosphorsäure⁹⁾ noch die des entsprechenden Säurechlorids mit Aluminiumchlorid zum gewünschten Keton (3). Auch unter Bedingungen, bei welchen noch Ausgangsmaterial vorhanden war, wurden nur amorphe, unsublimierbare Produkte erhalten¹⁰⁾.

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass Ringschlussversuche mit β -(Indol-3-yl)-propionsäure (10a) ebenfalls erfolglos verliefen¹¹⁾. Hingegen gelang die Bildung des tricyclischen Ketons (1) ausgehend vom entsprechenden 4-Carboxy-

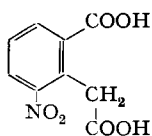


⁹⁾ F. UHLIG, *Angew. Chem.* 66, 435 (1954).

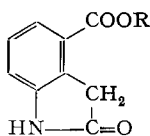
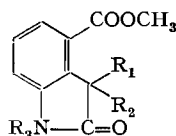
¹⁰⁾ Die intramolekulare Acylierung in meta-Stellung zu ortho-para-dirigierenden Substituenten ist zwar erschwert (vgl. W. S. JOHNSON in «Organic Reactions», Vol. II, S. 119, J. Wiley & Sons Inc., New York 1944). Sie erfolgt aber im Falle der Cyclisierung des Säurechlorids der β -(N-Benzoyl-2,3-dihydro-indol-3-yl)-propionsäure noch glatt, vgl. E. C. KORNFELD *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3087 (1956).

¹¹⁾ K. F. JENNINGS, *J. chem. Soc.* 1957, 497; F. G. MANN & A. J. TETLOW, *ibid.* 1957, 3352.

Derivat (10b)^{2b)}. Deshalb wurde die Synthese des 4-Carboxy-Derivates (11a) der β -(Oxindol-3-yl)-propionsäure (5) als aussichtsreichere Vorstufe der Herstellung des tricyclischen Ketons (3) in Angriff genommen.



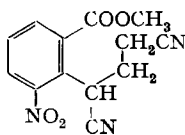
(18)

(19a) R = H
(19b) R = CH₃(20a) R₁ = R₃ = H
R₂ = CH₂CH₂CN
(20b) R₁ = R₂ = CH₂CH₂CN
R₃ = H
(20c) R₁ = R₂ = R₃ = CH₂CH₂CN

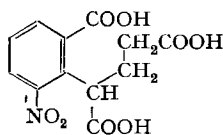
Als Ausgangsmaterial diente das bekannte 4-Nitro-1-indanon (15)¹²⁾, dessen Herstellung aus 2-Nitrobenzylchlorid (12) und Malonsäureester über die Stufen (13) und (14)¹³⁾ verbessert wurde. Die direkte Oxydation des Nitroindanons (15) zur noch unbekanntenen 6-Nitro-2-carboxy-phenylessigsäure (3-Nitrohomophthalsäure) (18) mit Chromtrioxyd-Schwefelsäure¹⁴⁾ oder mit Chromtrioxyd in Eisessig¹⁾ lieferte ein unreines Produkt in unbefriedigender Ausbeute. Die Öffnung des Cyclopentanringes in (15) wurde daher mittels einer BECKMANN-Reaktion zweiter Art versucht.

Zu diesem Zwecke wurde (15) in 2-Stellung nitrosiert und die Hydroxylgruppe des erhaltenen 4-Nitro-2-oximino-indanons (16a) acetyliert. Das resultierende Oximacetat (16b) erlitt bei der Methanolyse in Gegenwart von Natriumcarbonat eine spontane Fragmentierung unter Bildung von (6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-acetonitril (17). Dieses ging bei der sauren Hydrolyse in 3-Nitrohomophthalsäure (18) über. Reduktion dieser Säure mit ammoniakalischem Eisen(II)-hydroxid lieferte Oxindol-4-carbonsäure (19a)¹⁵⁾.

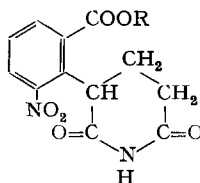
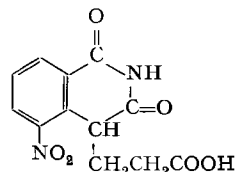
Es lag nahe, die direkte Bildung von β -(4-Carbomethoxy-oxindol-3-yl)-propionsäurenitril (20a) durch Anlagerung von einer Molekel Acrylnitril an die 3-ständige Methylengruppe des Esters (19b) zu versuchen. Hydrolyse hätte die gewünschte β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a) ergeben. Doch lieferte die Umsetzung von (19b) mit Acrylnitril in Gegenwart von Natriummethylat lediglich die di- und



(21)



(22)

(23a) R = H
(23b) R = CH₃

(24)

¹²⁾ H. HOYER, J. prakt. Chem. [2] 139, 94 (1934).

¹³⁾ A. REISSER, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 633 (1896); A. JAENISCH, *ibid.* 56, 2448 (1923).

¹⁴⁾ Vgl. die analoge Oxydation von 6-Nitro-indanon durch C. K. INGOLD & H. A. PIGGOT, J. chem. Soc. 123, 1469, 1497 (1923).

¹⁵⁾ Diese Säure war bisher nur durch Reduktion unreiner Isatin-4-carbonsäure erhalten worden, J. v. BRAUN & G. HAHN, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 2343 (1923).

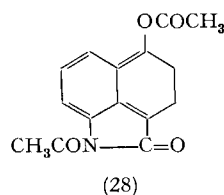
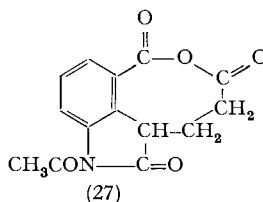
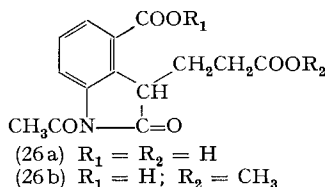
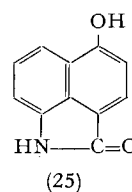
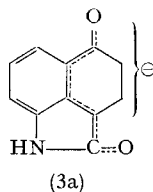
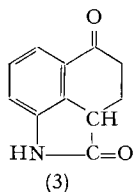
tri-cyanäthylierten Produkte (20b) bzw. (20c) neben einer geringen Menge Ausgangsmaterial.

Aus diesem Grunde wurde 6-Nitro-2-carbomethoxy-phenylacetonitril (17), dessen aktivierte Methylengruppe durch die beiden ortho-ständigen Substituenten sterisch abgeschirmt ist und das mit warmer verd. Natronlauge ein violett gefärbtes Anion liefert, mit Acrylnitril umgesetzt. Dabei entstand das *mono*-cyanäthylierte Produkt (21), welches sich in warmer verd. Natronlauge unter allmählicher Blaufärbung löst.

Die saure Hydrolyse des Dinitrils (21) ergab neben der α -(6-Nitro-2-carboxy-phenyl)-glutarsäure (22) eine erhebliche Menge einer weiteren Säure der Zusammensetzung $C_{12}H_{10}O_6N_2$, welche als Glutarsäureimid-Derivat (23a) formuliert wird. Gegen die ebenfalls in Betracht zu ziehende Formulierung (24) spricht der Befund, dass bei kürzerer Hydrolysedauer ein konjugierter Ester $C_{13}H_{12}O_6N_2$ entsteht, für welchen nur die Struktur (23b) in Frage kommt. Da die Imidsäure (23a) unter den angewandten Hydrolysebedingungen nur sehr langsam weiterhydrolysiert wird, dürfte sie kaum ein Zwischenprodukt bei der Bildung der Tricarbonsäure (22) aus (21) darstellen.

Rascher verläuft die Hydrolyse der Imidsäure (23a) mit Natronlauge, doch tritt dabei erhebliche Verharzung auf. Wird aber gleichzeitig die Reduktion der Nitrogruppe vorgenommen, so gelangt man mit befriedigender Ausbeute zur β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a), welche bei der Reduktion der Tricarbonsäure (22) in nahezu quantitativer Ausbeute entsteht.

Für den Ringschluss der β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a) zum 5-Keto-tetrahydronaphtostyryl (3) kommt eine DIECKMANN-Kondensation des entsprechenden Dimethylesters (11b) mit Natriummethylat infolge der hohen Acidität des 3-ständigen Wasserstoffatoms sowie der Alkali-Labilität der Verbindung (RETRO-MICHAEL-Reaktion) nicht in Frage. Nachdem auch die Pyrolyse des Bariumsalses der Säure (11a) erfolglos verlief, wurde in Anlehnung an die Cyclisierung des entsprechenden Indol-Derivates (10b) zum Keton (1) durch UHLE^{2b)} 16) die Dicarbon-



¹⁶⁾ In einer kürzlich erschienenen Arbeit haben F. C. UHLE und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 82, 1200 (1960), diese Cyclisierung erneut untersucht und anstelle des früher gebrauchten Kaliumcyanids ^{2b)} ebenfalls Kalium- oder Natriumacetat verwendet. Auch nach ihren Befunden ist die Anwesenheit einer Base für die Ketonbildung unerlässlich.

säure (11a) mit siedendem Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat behandelt. Dabei entstand das gesuchte Keton (3) in 20- bis 30-proz. Ausbeute.

Das Keton (3) ist fast farblos, löst sich aber als vinyloge β -Dicarbonylverbindung in verd. Natronlauge in Form des zinnberroten mesomeren Anions (3a). Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter Luftzutritt geht es unter Dehydrierung in 5-Hydroxy-naphtostyryl (25) über. Die UV.- und IR.-Spektren sind in Fig. 1 und 2 abgebildet.

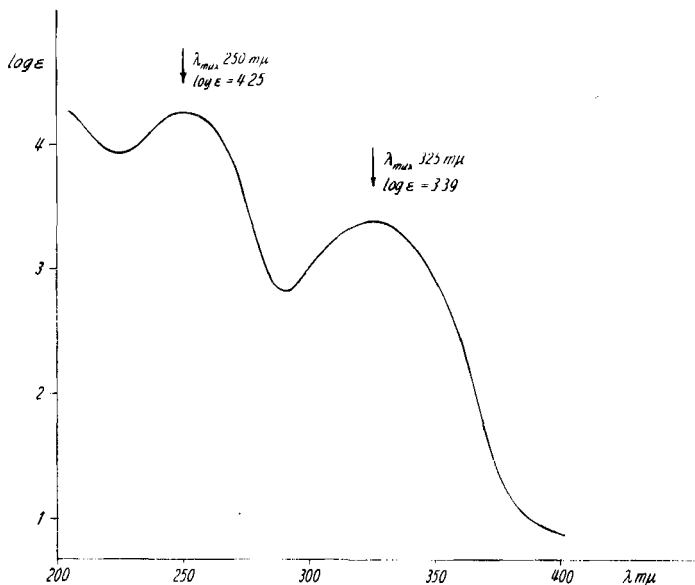


Fig. 1. UV.-Spektrum von 5-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphtostyryl-(3) in Äthanol



Fig. 2. IR.-Spektrum von 5-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphtostyryl-(3) in CH_2Cl_2

Um Einblick in den Verlauf der Ringschluss- und Neben-Reaktionen zu erhalten, wurde die Dicarbonsäure (11a) mit siedendem Acetanhydrid ohne Zusatz von Acetat-Ionen behandelt. Aus dem resultierenden Gemisch konnte ein Acetylderivat der

Säure (11a) abgetrennt werden, welches durch Hydrolyse in diese zurückverwandelt wird und auf Grund des IR.-Spektrums das N-Acetyl-Derivat (26a) darstellt. Die Hauptmenge des Gemisches bestand aber aus neutralen Substanzen, deren Carboxylgruppen durch Anhydrid-Bildung maskiert waren. Als Komponenten des Anhydridgemisches kommen, ausser dem cyclischen Anhydrid (27), intermolekulare Anhydride sowie gemischte Anhydride mit Essigsäure in Frage, denn bei ihrer Behandlung mit Wasser bzw. Methanol entstanden die erwähnte N-Acetylsäure (26a) bzw. deren Halbester (26b). Bei der Behandlung mit methanolischer Salzsäure wurde unter Abspaltung der N-Acetyl-Gruppe¹⁷⁾ der Dimethylester (11b) der Ausgangssäure (11a) erhalten. Da in keinem Fall das tricyclische Keton (3) isoliert werden konnte, scheint zu dessen Bildung die Anwesenheit einer Base, wie Acetat-Ion, erforderlichlich zu sein¹⁶⁾.

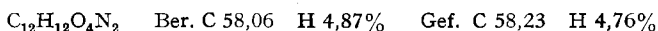
Die leichte N-Acetylierung von Oxindol-Derivaten beim Erhitzen mit Acetanhydrid liess erwarten, dass auch das Keton (3) in acetylierter Form anfallen würde. Tatsächlich konnte aus dem Rohprodukt eines Cyclisierungsversuches ein Diacetyl-derivat des Ketons (3) isoliert werden, welches bei der sauren Methanolyse in dieses übergeht und dessen IR.-Spektrum mit der N-Acetyl-enoläther-Struktur (28) vereinbar ist. Die Cyclisierungsprodukte wurden daher zur Isolierung des Ketons (3) jeweils mit methanolischer Salzsäure behandelt.

Die mässige Ausbeute der Cyclisierung der Säure (11a) ist in Anbetracht der Acidität des Wasserstoffatoms in 3-Stellung, welches mit den α -ständigen Wasserstoffatomen des Propionsäurerestes um das basische Acetat-Ion konkurriert, verständlich. Durch genaueres Studium der Ringschluss- und Neben-Reaktionen dürfte sich die Ausbeute jedoch verbessern lassen.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$, oberhalb $200^\circ \pm 3^\circ$. Reaktionsprodukte wurden in der Regel durch Ausäthern isoliert, die Ätherextrakte wie angegeben gewaschen, zuletzt mit deionisiertem Wasser, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

2-(2-Nitro-phenyl)-4-cyan-buttersäure-methylester (7). 31,0 g (0,159 Mol) frisch dest. 2-Nitrophenylessigsäure-methylester (6b)¹⁸⁾ wurden in 17,0 g (0,321 Mol) Acrylnitril (*puriss.*) gelöst und unter Umschütteln mit 0,3 ml 40-proz. wässriger Triton-B-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich unter Farbumschlag von Violett nach Braun auf 34° . Nach Zugabe von weiteren 1,2 ml Triton-B-Lösung stieg die Temperatur bis zum gelinden Sieden des Acrylnitrils. Nach dem Abkühlen wurde die Hauptmenge des überschüssigen Acrylnitrils im Vakuum entfernt, der Rückstand bis zur schwach kongosauren Reaktion mit 0,1N HCl versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit 2N KHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, dann wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt, 35,8 g rotbraunes Öl, ergab bei der Destillation unter 0,5 Torr 13,5 g Vorlauf, welcher grösstenteils unverändertes Ausgangsmaterial enthielt und einer neuen Cyanäthylierung zugesetzt wurde. Die Hauptfraktion, 17,0 g, Sdp. $170\text{--}180^\circ$, stellte nahezu reiner Ester (7) dar, Ausbeute 43% bezogen auf eingesetztes, 76% bezogen auf umgesetztes (6b). Redestillation bei 10 Torr. ergab reines (7) als orangefarbenes Öl, Sdp. $221\text{--}223^\circ$, $n_D^{27} = 1,5385$. Beim Erwärmen mit 2N NaOH trat eine Blaufärbung auf.



¹⁷⁾ Die Bildung von N-Acetyl-oxindol-Derivaten mit Acetanhydrid sowie die Desacetylierung durch Alkoholyse ist in der 6. Mitteilung³⁾ beschrieben.

¹⁸⁾ Aus der Säure durch übliche Veresterung mit methanolischer Schwefelsäure, Sdp. $158\text{--}162^\circ$ bei 10 Torr.

Aus dem Vorlauf obiger Destillation schieden sich bei mehrtägigem Stehen Nadeln von 2-Cyan-4-carbomethoxy-chinolin aus. Aus Methanol 0,6 g (1,8%) farblose Nadeln, Smp. 132–133°.

$C_{12}H_8O_2N_2$ Ber. C 67,92 H 3,80 N 13,20% Gef. C 68,20 H 3,80 N 13,17%

Hydrolyse mit konz. Salzsäure ergab Chinolin-2,4-dicarbonsäure, Smp. 246° u. Zers. (Lit.¹⁰) 246° u. Zers.).

α -(2-Nitro-phenyl)-glutarsäure (8). 15,8 g des Nitrils (7) wurden mit 160 ml eines Gemisches aus gleichen Teilen Eisessig und 20-proz. Salzsäure 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum, zuletzt bei 80°, wurde zwischen Äther und 2N $KHCO_3$ -Lösung verteilt. Aus dem Hydrogencarbonat-Auszug wurden durch Ansäuern und Ausäthern 15,1 g (93%) rohe Säure (8) isoliert. Aus verd. Essigsäure farblose, körnige Kristalle, Smp. 148–150° (Lit.⁸) Smp. 150,5°.

$C_{11}H_{11}O_6N$ Ber. C 52,17 H 4,38 O 37,91% Gef. C 52,20 H 4,33 O 38,09%

β -(Oxindol-3-yl)-propionitril (9). Eine Lösung von 12,8 g des Nitrils (7) in 150 ml Methanol wurde in eine 50° warme Eisen(II)-hydroxid-Suspension eingerührt, die unmittelbar zuvor aus einer heissen Lösung von 86 g (0,31 Mol) $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ in 200 ml Wasser und 70 ml 34-proz. Ammoniak-Lösung bereitet worden war. Nach 20minütigem Erwärmen auf 60° unter gelegentlichem Schütteln wurde vom Niederschlag abfiltriert und dieser mehrmals mit heissem Methanol und etwas verd. Ammoniaklösung gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Methanol befreit, mit verd. Salzsäure auf pH 5 gebracht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2N $KHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, und wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieben 6,6 g (69,5%) Nitril (9). Aus Äthylacetat-Petroläther schwach gelbliche Nadeln, Smp. 115–116°, nach Sublimation bei 0,2 Torr und 120–130° farblose Kristalle.

$C_{11}H_{10}ON_2$ Ber. C 70,99 H 5,26 O 8,73 N 15,16%
Gef. „ 70,95 „ 5,41 „ 8,59 „ 15,05%

β -(Oxindol-3-yl)-propionsäure (5). – a) Aus (8). 13 g (51,4 mMol) α -(2-Nitrophenyl)-glutarsäure (8) wurden in 250 ml 10-proz. wässrigem Ammoniak gelöst und mit einer frisch bereiteten, ca. 60° warmen Lösung von 86 g (310 mMol) $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ in 250 ml Wasser versetzt. Der entstandene dunkelbraune Brei wurde nach kräftigem Umschütteln 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und filtriert. Der Rückstand wurde zweimal mit heissem, verd. Ammoniak digeriert und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden auf ca. 250 ml eingeeengt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wurde nach 12stündigem Stehen bei 5° abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen 9,5 g (90%) ziemlich reine Säure (5). Aus Aceton-Wasser farblose Nadeln, Smp. 168–170° (Lit.⁵) 169–170°.

$C_{11}H_{11}O_3N$ Ber. C 64,38 H 5,40 O 23,39% Gef. C 64,40 H 5,57 O 23,35%

Aus einer verd. Lösung in wässrigem Methanol kristallisierte ein Hydrat der Säure (5), Smp. 50°.

b) Aus (9). Durch Hydrolyse des Nitrils (9) wie bei (8) mit Eisessig-20-proz. Salzsäure entstand reine β -(Oxindol-3-yl)-propionsäure (5) in 91-proz. Ausbeute. Aus Äthylacetat-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 166–168°.

Anilid der Säure (5). Beim Erhitzen mit überschüssigem Thionylchlorid auf dem Dampfbad wird das kristallisierte Chlorid der Säure (5) erhalten, das mit Anilin in Benzol ein Anilid liefert. Aus verd. Methanol farblose Nadeln, Smp. 195–198°.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 72,84 H 5,75 N 9,99% Gef. C 73,12 H 5,89 N 10,27%

3-(2-Nitro-phenyl)-propionsäure (14). In einem 1,5-l-Kolben wurden 35,0 g (1,44 Mol) Magnesiumspäne mit 50 ml abs. Äthanol überschichtet und mit 3 ml CCl_4 versetzt. Nachdem die Wasserstoffentwicklung lebhaft geworden war (ca. 30 Min.), wurden weitere 450 ml abs. Äthanol zugegeben. In die sodann mechanisch gerührte und unter Rückfluss erhitzte Suspension wurden allmählich 232 g (1,45 Mol) frisch dest. Malonsäure-diäthylester zugetropft. Das Sieden wurde bis zur völligen Auflösung des Magnesiums fortgesetzt (12–24 Std.). Nachdem etwas abgekühlt war, wurde eine Lösung von 205 g (1,20 Mol) 2-Nitrobenzylchlorid (*puriss.*) in 300 ml heissem abs. Äthanol auf einmal zugegeben und die Lösung 40 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit einer Lösung von 150 ml konz. Schwefelsäure in 1 l Wasser wurde

¹⁰) W. PFITZINGER, J. prakt. Chem. [2] 56, 308 (1897).

es mit Wasserdampf destilliert, wobei nach Entfernung des Äthanols noch ca. 1 l wässriges Destillat aufgefangen wurde. Der Destillationsrückstand wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden wie üblich aufgearbeitet. Der als braungelbes Öl erhaltene rohe Ester (13) wurde mit einem Gemisch aus je 1 l Eisessig und 20-proz. Salzsäure 16 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit je 500 ml Äther und 2 N KHCO_3 -Lösung digeriert und filtriert. Dabei blieben 30,2 g verunreinigter Bis-(2-nitrobenzyl)-malonsäure-diäthylester als schwarzer Rückstand. Die beiden Schichten des Filtrats wurden getrennt und die wässrige Phase mit konz. Salzsäure bis zum Umschlag von Kongorot angesäuert. Durch Filtration des ausfallenden Niederschlags und Ausäthern des Filtrats wurden insgesamt 184 g rohe 3-(2-Nitro-phenyl)-propionsäure (14) gewonnen.

Die ätherische Schicht des obigen Filtrats wurde eingedampft und das zurückbleibende braune Öl (19,5 g) nochmals einer analogen Hydrolyse unterworfen. Dabei wurden weitere 7,7 g Säure (14), insgesamt also 192 g (82%), und weitere 4 g des Bis-(2-nitrobenzyl)-malonesters erhalten. Aus Methanol kristallisierte letzterer in Form dicker gelblicher Prismen, Smp. 97–98° (Lit.²⁰) Smp. 97°).

Zur Reinigung wurde die rohe Säure (14) mit methanolischer Schwefelsäure in den Methyl-ester übergeführt, bei 0,03 Torr Sdp. 107–116°, Ausbeute 71%, bezogen auf (12). Durch Erwärmen mit Eisessig und konz. Salzsäure wurde daraus die reine Säure (14), Smp. 111–114° (Lit.^{13a}) 113°) in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

4-Nitro-1-indanon (15). In einem 2,5-l-Kolben wurden 89,5 g (0,46 Mol) reine 3-(2-Nitro-phenyl)-propionsäure (14) in 70 ml (0,59 Mol) Thionylchlorid gelöst und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wurden 400 ml über Aluminiumchlorid destillierter Schwefelkohlenstoff zugegeben. Die erhaltene hellgelbe Lösung wurde unter heftigem Rühren mit 125 g (0,95 Mol)²¹) fein pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt. Nach 7 Std. Sieden unter Rückfluss wurde die Hauptmenge des CS_2 abdestilliert, der Kolbenrückstand in raschem Guss mit einer frisch aus 1400 g Eis und 220 ml konz. Schwefelsäure bereiteten Lösung überschichtet und nach Zusatz von 400 ml Benzol unter heftigem Rühren gelöst. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, zweimal ausgeäthert und die Ätherphasen mit der Benzolphase vereinigt. Nach Waschen mit 2 N KHCO_3 -Lösung und Wasser wurde wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieben 60 g (74%) rohes 4-Nitro-indanon (15). Aus dem Hydrogencarbonat-Auszug wurden 22,6 g (25,3%) schwach verunreinigtes Ausgangsmaterial isoliert.

Zur Reinigung wurde das rohe (15) bei 0,05 Torr und 120–130° sublimiert²²). Das Sublimat lieferte aus Methanol 55 g (67%) reines (15), farblose Blättchen, Smp. 101–102° (Lit.¹²) 104–105°).

4-Nitro-2-oximino-1-indanon (16a). Die Lösung von 21,1 g (119 mMol) 4-Nitro-indanon (15) in 130 ml siedendem abs. Äthanol wurde nach Abkühlen auf ca. 60° mit 21,5 g (188 mMol) frisch dest. Isoamylnitrit versetzt. Durch den Rückflusskühler wurden unter Schütteln 3 ml konz. Salzsäure zugegeben, wobei die Reaktion unter lebhaftem Sieden einsetzte und nach 3 Min. abklang. Nach 1stdg. Stehen bei 0° wurde der entstandene Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit kaltem Methanol gewaschen, mit 50 ml heissem Benzol digeriert und erneut abgenutscht. Das hellgelbe Oxim (16a), 20,7 g (84%), ist zur Weiterverwendung rein genug. Aus Aceton hellgelbe, körnige Kristalle, Smp. 224–228° u. Zers.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 52,43 H 2,93 N 13,59% Gef. C 52,58 H 3,14 N 13,55%

4-Nitro-2-acetoximino-indanon (16b). 91 g (0,432 Mol) 4-Nitro-2-oximino-indanon (16a) wurden in 700 ml Acetanhydrid 40 Min. auf 60° erwärmt. Die nunmehr klare Lösung wurde auf 0° gekühlt. Die ausgeschiedenen bräunlichen Kristalle, 85,5 g (78%), wurden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Eindampfen des Filtrates und Kristallisation des braunen Rückstandes aus Aceton lieferten weitere 15,0 g (13,7%) (16b). Aus Aceton hellgelbe Nadeln Smp. 164–167° u. Zers.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_2$ Ber. C 53,23 H 3,25 N 11,29% Gef. C 53,45 H 3,48 N 11,05%

²⁰) E. LELLMANN & C. SCHLEICH, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, 440 (1887).

²¹) Bei Verwendung von 0,25 Mol Aluminiumchlorid gemäss H. HOYER¹²) wurde 4-Nitro-indanon in nur 50-proz. Ausbeute neben 45% Ausgangsmaterial erhalten.

²²) Bei höherer Temperatur treten Verluste durch Verharzung auf.

Nur sehr reine Proben der licht- und wärmeempfindlichen Substanz können längere Zeit unverändert aufbewahrt werden.

(6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-acetonitril (17). 39,5 g (0,159 Mol) weitgehend reines 4-Nitro-2-acetoximino-indanon (16b) wurden in 200 ml 50°-warmem Methanol teilweise gelöst. Zur Suspension wurden unter Rühren allmählich 10 g (0,094 Mol) wasserfreies Natriumcarbonat gegeben. Im Verlauf der einsetzenden, exothermen CO_2 -Entwicklung löste sich das restliche (16b). Nach Zugabe der Soda, welche nicht völlig in Lösung ging, wurde noch 10 Min. bei 50° gerührt. Dann wurde die Hauptmenge des Methanols im Vakuum entfernt. Der erhaltene Kristallbrei wurde zwischen 1 l Benzol und 300 ml eiskalter 0,5N Natronlauge verteilt. Die wässrige Phase wurde von etwas rötlichem Niederschlag abfiltriert und zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Benzol- und Ätherphasen wurden nochmals mit wenig 0,5N Natronlauge und anschließend mit etwas Wasser ausgeschüttelt. Eindampfen der organischen Phasen lieferte 26,7 g (76%) etwas verunreinigtes Nitril (17). Aus den vereinigten Natronlauge-Auszügen schieden sich beim Ansäuern 1,3 g (4%) stark verunreinigtes 2-Oximino-indanon (16a) in braunen Flocken aus. Aus der orangefarbenen Lösung des obigen rötlichen Niederschlags (vermutlich das Natriumsalz des Oxims (16a)) in 100 ml siedendem Wasser schieden sich beim Ansäuern mit konz. Salzsäure 3,0 g (9%) reines Oximinoketon (16a) als bräunlicher, feinkristalliner Niederschlag aus.

Eine Lösung des Nitrils (17) in Methanol (1 g in 6 ml) wurde mit Aktivkohle erwärmt und filtriert, worauf farblose Nadeln, Smp. 95,5–96°, auskristallisierten. Das Nitril (17) löst sich in heisser 2N Natronlauge mit violetter Farbe.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 54,55 H 3,66 N 12,72% Gef. C 54,78 H 3,86 N 12,42%

3-Nitrohomophthalsäure (18). 2,0 g (6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-acetonitril (17) wurden 12 Std. mit je 15 ml Eisessig und 20-proz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Das im Vakuum bei zuletzt 90° eingedampfte Reaktionsgemisch wurde in 2N KHCO_3 -Lösung aufgenommen und ausgeäthert. Der Hydrogencarbonat-Auszug lieferte nach Ansäuern mit konz. Salzsäure und Ausäthern 2,0 g (98%) (18) in Form dicker, hellgelber Kristalle. Aus wenig Wasser schwach gelbliche Nadeln, Smp. 154–161° unter Sublimation und teilweiser Anhydrid-Bildung.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 48,01 H 3,13 N 6,22% Gef. C 48,22 H 3,20 N 6,22%

Dimethylester von 3-Nitrohomophthalsäure (18): aus Methanol-Wasser Nadeln, Smp. 51–52°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 52,17 H 4,38 N 5,53% Gef. C 52,21 H 4,18 N 5,63%

Oxindol-4-carbonsäure-methylester (19b). 1,2 g (5,3 mMol) rohe 3-Nitrohomophthalsäure (18) wurden in 20 ml 10-proz. wässrigem Ammoniak gelöst, mit der 70°-warmen Lösung von 9 g (32 mMol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 25 ml Wasser versetzt und wie bei der Reduktion von (5) weiter verarbeitet. Es wurde 0,7 g (74%) Oxindol-4-carbonsäure (19a) als feinkristalliner Niederschlag erhalten. Im Gegensatz zur Literatur¹⁵⁾, wo ein Zersetzungspunkt oberhalb 280° angegeben ist, trat bis 310° (geschl. Kapillare) weder Zersetzung noch Schmelzen ein. Die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer lösliche Säure wurde direkt in den Methylester (19b) verwandelt. Obige 0,7 g (19a) wurden in 30 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0,4 ml konz. Schwefelsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach 7 Std. war die Säure vollständig in Lösung und es begann sich der Methylester (19b) in Nadeln auszuschcheiden. Nach einer weiteren Stunde wurde auf 0° gekühlt, die Kristalle abfiltriert und mit Methanol, 2N KHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen. Der Methylester (19b), 0,7 g (93%), wurde durch Sublimation bei 11 Torr und 200° gereinigt. Aus Methanol farblose Prismen, Smp. 226–227°. Der Ester löst sich in kalter 2N Natronlauge mit gelber Farbe, welche beim Erwärmen rasch verschwindet.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 62,82 H 4,75 N 7,33% Gef. C 62,98 H 4,72 N 7,44%

3,3-Bis-(2-cyan-äthyl)-4-carbomethoxy-oxindol (20b) und 1,3,3-Tris-(2-cyan-äthyl)-4-carbomethoxy-oxindol (20c). 0,65 g (3,4 mMol) 4-Carbomethoxy-oxindol (19b) und 2 ml Acrylnitril (30 mMol) wurden in einer Lösung von 9 mg (0,4 mMol) Natrium in 32 ml abs. Methanol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 0,1 ml konz. Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äther und 2N KHCO_3 -Lösung verteilt. Die Ätherlösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand, 1,1 g eines braunen Öls, wurde zwischen 50-proz. wässrigem Methanol und Benzol verteilt. Durch Eindampfen der Benzollösung

wurde das Trinitril (20c) (ca. 35%) erhalten. Aus Methanol hexagonale Prismen, Smp. 111–112°. $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 5,82 μ (Lactam-carbonyl); 4,48 μ (Nitril).

$C_{19}H_{18}O_3N_4$ Ber. C 65,13 H 5,18 N 15,99% Gef. C 65,29 H 5,17 N 15,70%

Aus der obigen methanolisch-wässrigen Lösung wurde das Dinitril (20b) in ca. 35-proz. Ausbeute isoliert. Aus Methanol farblose Nadeln, Smp. 159–160°. $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 2,95 μ (N–H); 4,46 μ (Nitril); 5,78 μ (Lactam-carbonyl).

$C_{16}H_{16}O_3N_3$ Ber. C 64,63 H 5,09 N 14,14% Gef. C 64,64 H 5,07 N 14,14%

α -(6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-glutarsäure-dinitril (21). Eine Lösung von 9,7 g (44 mMol) (6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-acetonitril (17), 20 ml Acrylnitril (*puriss.*) und 20 ml Methanol wurde unter kräftigem Schütteln bei 35° in Abständen von je 3 Min. mit 3 Portionen von je 0,5 ml 40-proz. wässriger Triton-B-Lösung versetzt, wobei die Temperatur auf ca. 50° anstieg. Anschliessend wurde die Lösung mit einigen Tropfen 1N Salzsäure bis zum Umschlag der grünbraunen Farbe der Lösung nach Rotbraun versetzt und bei 30° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und nacheinander mit 2N $KHCO_3$ -Lösung und eisgekühlter 1N Natronlauge extrahiert. Die neutral gewaschene und getrocknete Benzollösung hinterliess beim Eindampfen 10,8 g neutrales Rohprodukt als braunes Öl.

Aus der Lösung dieses Öls in 45 ml Methanol kristallisierten nach 12stündigem Stehen bei 22° 5,7 g (47%) Nitril (21). Die Mutterlauge wurde abgedampft und das zurückbleibende Öl (5,1 g) einer analogen Cyanäthylierung unterworfen, bei der 2,6 g Nitril (21) anfielen. Das aus der Mutterlauge erneut erhaltene Öl lieferte bei nochmaliger Cyanäthylierung weitere 0,7 g Nitril (21), wodurch sich die Ausbeute auf 9,0 g (72%) erhöhte. Zur weiteren Reinigung wurde das Nitril (21) aus Methanol umkristallisiert: farblose dicke Nadeln, Smp. 88–89°. Die Substanz (21) kristallisiert, solange unrein, äusserst langsam. Von 2N Natronlauge wird sie beim Erwärmen mit blauer Farbe gelöst.

$C_{13}H_{11}O_4N_3$ Ber. C 57,14 H 4,06 O 23,42 N 15,38%
Gef. „ 57,42 „ 4,09 „ 23,60 „ 15,18%

α -(6-Nitro-2-carboxy-phenyl)-glutarsäure (22) und α -(6-Nitro-2-carboxy-phenyl)-glutarsäureimid (23a). 7,8 g α -(6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-glutarsäure-dinitril (21) wurden 23 Std. mit einem Gemisch aus je 60 ml Eisessig, konz. Salzsäure und Wasser unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bei 60–80° eingedampft. Der Rückstand wurde in 2N $KHCO_3$ -Lösung aufgenommen, die Lösung von wenig harzigen Verunreinigungen filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Der als Öl ausfallende, bald kristallisierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen: 3,5 g (44%) (23a). Aus Aceton-Wasser lange farblose Nadeln, Smp. 190–194°.

$C_{12}H_{10}O_6N_2$ Ber. C 51,80 H 3,62 N 10,07% Gef. C 51,62 H 3,81 N 9,81%

Vor dem Abtrennen des Carboxy-imids (23a) soll nicht gekühlt werden, da sonst auch ein Teil der Tricarbonsäure (22) ausfällt.

Aus dem Filtrat des obigen Carboxy-imids (23a) wurden durch kontinuierliche Extraktion mit Äther 4,5 g (54%) der sehr gut wasserlöslichen Tricarbonsäure (22) isoliert. Aus Aceton-Benzol oder aus wenig Wasser schwach gelbliche Nadeln, Smp. 154–164° (unter teilweiser Anhydridbildung).

$C_{12}H_{11}O_8N$ Ber. C 48,49 H 3,73 N 4,71% Gef. C 48,73 H 3,98 N 4,68%

Bei einer analog ausgeführten Hydrolyse des Dinitrils (21), bei der nur 6 Std. gekocht wurde, entstand das Carboxy-imid (23a) in 50% Ausbeute, die Tricarbonsäure (22) in 44% Ausbeute.

(23a) löst sich in Hydrogencarbonatlösung mit hellgelber Farbe, in 2N Natronlauge mit tiefvioletter Farbe. Bei einstündigem Erwärmen mit 2N Natronlauge auf 60° entsteht daraus die Tricarbonsäure (22) in 42% Ausbeute; das restliche Material verharzt. Bei 24stündigem Kochen mit Eisessig-Salzsäure entstand die Tricarbonsäure (22) in 20% Ausbeute. 75% des eingesetzten Carboxy-imids (23a) blieben dabei unverändert.

α -(6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-glutarsäureimid (23b). 0,9 g α -(6-Nitro-2-carbomethoxy-phenyl)-glutarsäure-dinitril (21) wurden 1 Std. mit der Mischung von je 5 ml Eisessig, konz. Salzsäure und Wasser unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Eindampfen im Vakuum bei zuletzt 70° erhaltene Rückstand löste sich nur teilweise in 2N $KHCO_3$ -Lösung. Der ungelöste

Anteil, der sich auch in Äther nicht löste, wurde abfiltriert und mit Äther und Wasser gewaschen. Er bestand aus 0,3 g (31%) rohem Carboxymethoxyimid (23b). Aus Methanol (mit Aktivkohle) farblose Kristalle, Smp. 196–198°. λ_{max}^{KBr} 3,15 und 3,25 μ (N–H); 5,79 und 5,92 μ (–CONHCO–); 5,81 μ (konj. Ester).

$C_{13}H_{12}O_6N_2$ Ber. C 53,43 H 4,14 N 9,59% Gef. C 53,31 H 4,36 N 9,50%

Der Ester löst sich mit gelber Farbe in 2N Natronlauge. Aus dem Hydrogencarbonat-löslichen Teil des obigen Hydrolyse-Produktes wurden 0,35 g (36%) Tricarbonsäure (22) und 0,25 g (27%) Carboxyimid (23a) isoliert.

β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a). – a) Aus (22). 4,4 g (13,5 mMol) rohe α -(6-Nitro-2-carboxy-phenyl)-glutarsäure (22) wurden in 60 ml 10-proz. wässrigem Ammoniak gelöst, in eine 60°-warme Lösung von 23,5 g (84,5 mMol) $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ in 90 ml Wasser eingetragen und wie bei (5) beschrieben weiterverarbeitet; 3,6 g (91%) bräunliche Kristalle. Aus 25-proz. Essigsäure (mit Aktivkohle) wird das Monohydrat von (11a) erhalten, farblose Prismen, die bei 106–108° unter Abgabe von Kristallwasser schmelzen. Beim Weiterheizen kristallisiert aus der Schmelze die wasserfreie Säure (11a), Smp. 244–245°. Diese wird auch durch 14stündiges Trocknen des Hydrates bei 0,001 Torr und 80° erhalten.

$C_{12}H_{11}O_2N$ Ber. C 57,83 H 4,45 N 5,63% Gef. C 58,09 H 4,68 N 5,54%

b) Aus (23a). In eine 60°-warme Lösung von 15,3 g (55 mMol) $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ in 50 ml Wasser wurden nacheinander die Lösung von 16 g (400 mMol) NaOH in 50 ml Wasser und von 2,5 g (9 mMol) (23a) in der äquivalenten Menge 2N $KHCO_3$ -Lösung unter gutem Rühren eingetragen. Der entstandene Brei wurde 2 Std. auf dem Dampfbad erwärmt, wobei etwas Ammoniak entwich. Dann wurde vom Eisen(III)-hydroxid abfiltriert und dieses mehrfach mit heissem Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf dem Dampfbad auf ca. 80 ml eingengt und heiss angesäuert. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde nach 12stündigem Stehen abfiltriert: 1,6 g (67%) rohes Monohydrat der Säure (11a). Auch Gemische der Säuren (22) und (23a) wurden auf diese Weise reduziert.

5-Keto-2a,3,4,5-tetrahydro-naphostyryl (3). 540 mg (2 mMol) Monohydrat von β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a) wurden mit 7 ml frisch dest. Acetanhydrid unter Zusatz von 120 mg (2,1 mMol) wasserfreiem Natriumacetat 2 Std. unter Stickstoff und Rückfluss erhitzt. Das anschließend im Vakuum bei zuletzt 80° eingedampfte Reaktionsgemisch wurde zwischen Äthylacetat und 2N $KHCO_3$ -Lösung verteilt. Eindampfen der vereinigten Äthylacetat-Lösungen ergab 550 mg hellbraunes, zähes Öl, welches 40 Min. mit 20 ml Methanol und 0,5 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht wurde. Nach dem Eindampfen im Vakuum, zuletzt bei 70°, verblieben 430 mg orangebraunes Öl. Bei 180–240°/11 Torr sublimierten daraus gelbliche Kristalle des Ketonen (3). Aus Methanol 100 mg (27%) schwach gelbliche glänzende Blättchen, Smp. in evak. Kapillare 248–249° unter Rotfärbung (Kupferblock). $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 2,93 μ (N–H); 5,76 μ (Lactam-CO); 5,91 μ (konj. Keton); 6,18 μ (Aryl).

$C_{11}H_9O_2N$ Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48% Gef. C 70,66 H 5,00 N 7,45%

Beim Erhitzen mit der berechneten Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 8 ml Methanol und 0,1 ml konz. Salzsäure entstand quantitativ das in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ausserordentlich schwer lösliche 2,4-Dinitrophenylhydrazon von (3). Aus Eisessig (ca. 150 ml pro 100 mg Substanz) orangerote Blättchen, die sich auf dem KOFLER-Block oberhalb 230° in gelbbraune, bei 325° noch nicht geschmolzene Nadeln umwandeln.

$C_{17}H_{13}O_5N_5$ Ber. C 55,59 H 3,57 N 19,07% Gef. C 55,67 H 3,76 N 19,43%

Beim Erhitzen des Ketonen (3) in einem offenen Reagenzglas auf 250° sublimierten aus der dunklen Schmelze hellgelbe Nadeln von 5-Hydroxynaphostyryl (25), identisch mit der authentischen Substanz²³⁾.

Ein Versuch, bei dem 2,0 g (8 mMol) wasserfreie Säure (11a) 4 Std. mit 700 mg wasserfreiem Natriumacetat in 20 ml Acetanhydrid unter Stickstoff gekocht wurden, lieferte nach gleicher Aufarbeitung des Rohproduktes 700 mg (22%) sublimiertes Keton (3).

²³⁾ C. A. GROB & HJ. U. SCHMID, Helv. 33, 1955 (1950).

Diacetyl-Derivat des Ketones (3). 0,7 g Hydrat der Säure (11a) wurde mit 0,25 g wasserfreiem Natriumacetat in 10 ml Acetanhydrid 14 Std. unter Stickstoff und Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bei zuletzt 80° eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und 2N KHCO₃-Lösung verteilt. Der beim Eindampfen der Äthylacetat-Lösung verbliebene Rückstand (0,7 g) löste sich bis auf einen Rest von ca. 100 mg in 20 ml siedendem Methanol. Die filtrierte Lösung wurde auf 5 ml eingeeengt, wonach sich beim allmählichen Abkühlen 100 mg Kristalle ausschieden. Diese wurden abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Nach Sublimation bei 11 Torr und 180° und Kristallisation aus Methanol Prismen, Smp. 184–186°. $\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$ 227,5 m μ (log ϵ 4,32); 313,5 m μ (log ϵ 3,31). $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 5,65 μ und 5,88 μ (N-Acetyl und Lactam-C=O); 5,67 μ und 8,30 μ (Enolacetat-C=O bzw. C-O).

C₁₅H₁₃O₄N Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16% Gef. C 66,19 H 4,67 N 5,05%

Im Gegensatz zum Keton (3) löst sich dessen Diacetyl-Derivat nicht in 2N Natronlauge. Bei 30minütigem Kochen mit methanolischer Salzsäure entsteht quantitativ das Keton (3).

Reaktion der β -(4-Carboxy-oxindol-3-yl)-propionsäure (11a) mit Acetanhydrid. 460 mg Monohydrat der Säure (11a) wurden 2 Std. mit 5 ml Acetanhydrid unter Rückfluss in Stickstoffatmosphäre gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum, zuletzt bei 80°, wurde der amorphe Rückstand zwischen Äthylacetat und 2N KHCO₃-Lösung verteilt. Aus dem Hydrogencarbonat-Extrakt fielen beim Ansäuern 160 mg N-Acetylsäure (26a) aus. Aus Aceton-Wasser Nadeln Smp. 225–232°. λ_{max}^{Nujol} 5,68 μ (N-Acetyl); 5,85 μ (Laktam-C=O); 5,80 μ (-COOH); 5,95 μ (Aryl-COOH).

C₁₄H₁₃O₆N Ber. C 57,73 H 4,50 O 32,96% Gef. C 57,61 H 4,55 O 33,04%

Nach mehrtägigem Stehen der wässrigen Mutterlauge von (26a) kann daraus wieder die Säure (11a) isoliert werden.

Durch Eindampfen des Äthylacetat-Extraktes wurden 333 mg eines kristallinen, Hydrogencarbonat-unlöslichen Rückstandes erhalten. 80 mg dieses Materials wurden in warmem, wässrigem Aceton gelöst, wobei beim Abkühlen die obige N-Acetylsäure (26a) auskristallisierte. Der Rest des obigen Hydrogencarbonat-unlöslichen Materials wurde in heissem Methanol gelöst. Nach dem Eindampfen der Lösung fielen blättrige Nadeln des Halbesters (26b) aus. Nach Sublimation bei 11 Torr und 200°, Smp. 173–177°. λ_{max}^{Nujol} 5,66 μ (N-Acetyl); 5,86 μ (Lactam-C=O); 5,75 μ (unkonj. Ester); 5,91 μ (konj. Säure).

C₁₅H₁₅O₆N Ber. C 59,01 H 4,95 N 4,59% Gef. C 59,00 H 5,09 N 4,80%

Der in einem weiteren Versuch erhaltene Hydrogencarbonat-unlösliche Rückstand wurde 3 Std. mit methanolischer Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde zwischen Äthylacetat und 2N KHCO₃-Lösung verteilt. Übliche Aufarbeitung des Äthylacetat-Extraktes lieferte den Dimethylester (11b) der Säure (11a). Aus Methanol farblose Nadeln, Smp. 151,5–153°.

C₁₄H₁₅O₅N Ber. C 60,64 H 5,45 N 5,05% Gef. C 60,44 H 5,61 N 5,07%

(11b) entsteht auch aus dem N-Acetyl-halbesters (26b) bei analoger Behandlung mit methanolischer Salzsäure.

Die Analysen wurden teils von Herren E. THOMMEN, teils im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel (Leitung Herr Dr. H. GYSEL), ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of 5-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (3) via 4-nitro-indanone is described.

Institut für organische Chemie der Universität Basel