

264. Über Pyrrolizidinchemie

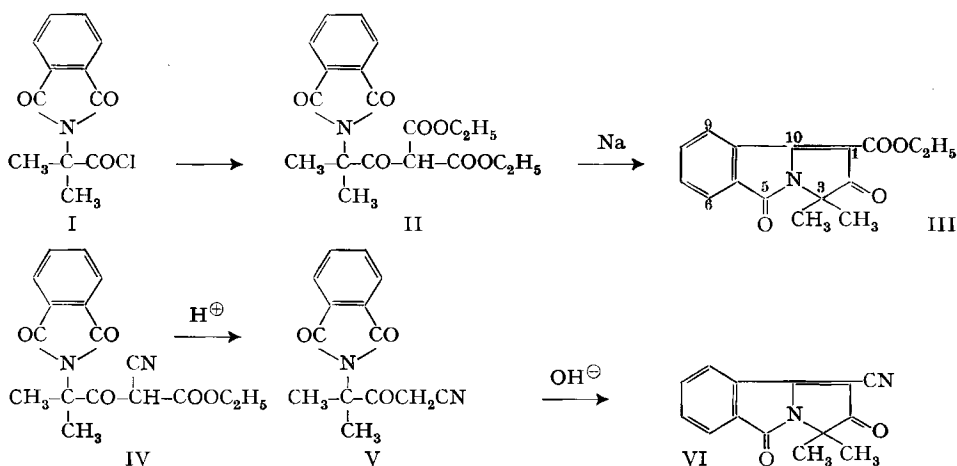
2. Mitteilung¹⁾Darstellung substituierter 2,5(3*H*)-Dioxo-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isindole

von K. Adank, H. A. Pfenninger, W. G. Stoll und M. Viscontini

(5. X. 61)

Für die von GABRIEL²⁾ erstmals als Benzoylen-pyrrolone³⁾ beschriebenen Tricyclen hat VISCONTINI¹⁾ eine neue Darstellungsmethode gefunden. Die Eigenschaften dieser Verbindungen haben uns veranlasst, weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der Pyrrolo[2,1-*a*]isindole³⁾ durchzuführen.

GABRIEL²⁾ erhielt bei der Kondensation von α -Phtalimido-isobutyrylchlorid (I) mit einem Überschuss an Natriummalonester, sowie bei der Behandlung des Malonesterderivates II mit Natrium in Benzol das Pyrroloisindol III. GABRIEL zog aus seinen Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass nur diejenigen (α -Phtalimido-acyl)-Derivate, die in α -Stellung eine gem. Dialkylgruppe tragen, einer solchen cyclisierenden Kondensation fähig sind. Wie IMMENDÖRFER⁴⁾ später zeigte, erfolgt dieser Ringschluss auch schon durch Erwärmen von II in Wasser. Ein analoger Ringschluss aus dem Cyanessigesterderivat IV gelang GABRIEL⁵⁾ nicht, jedoch konnte das (α -Phtalimidoisobutyryl)-acetonitril (V), das durch saure Hydrolyse erhältlich ist, unter dem Einfluss von wässrigen Laugen in die tricyclische Verbindung VI übergeführt werden.



1) 1. Mitteilung, M. VISCONTINI, *Helv.* **44**, 631 (1961).

2) S. GABRIEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **44**, 70 (1911).

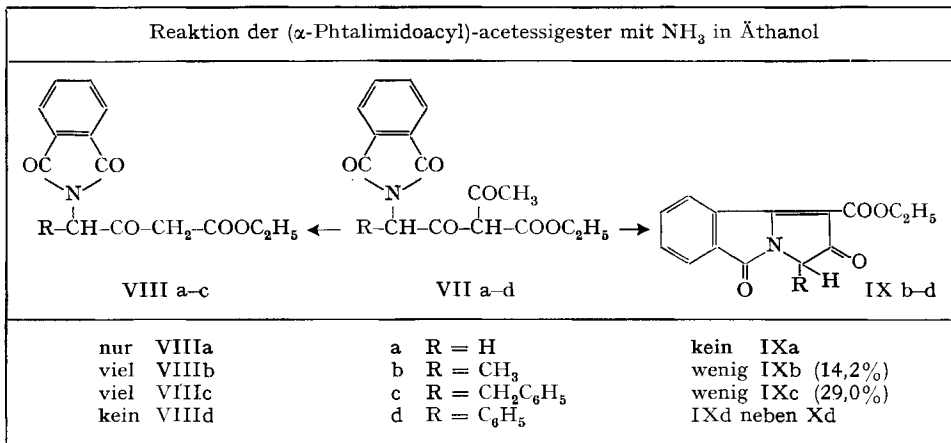
3) In dieser und den folgenden Veröffentlichungen verwenden wir die Ringindexnomenklatur (A. M. PATTERSON, L. T. CAPELL & D. F. WALKER, *THE RING INDEX*, Amer. chem. Soc. 1960).

4) E. IMMENDÖRFER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **48**, 615 (1915).

5) S. GABRIEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **46**, 1319 (1913).

Werden Acylacetessigester-Derivate schonend mit Ammoniak behandelt, so entstehen β -Dicarbonylverbindungen, wobei in der Regel der Acetylrest abgespalten wird⁶⁾. Auch aus den (α -Phtalimidoacyl)-acetessigestern VII a–d wird mit Ammoniak der Acetylrest als Acetamid abgespalten, jedoch kann neben dem normalen Abbau zu VIII a–c auch Ringschluss zu Pyrrolo[2,1-*a*]isoindolen IX b–d erfolgen. Wie aus Schema 1 zu entnehmen ist, werden Art und Menge des Reaktionsproduktes durch die Natur des Substituenten R beeinflusst. Der Ringschluss von VIII a–c zu den Pyrroloisoindolen IX a–c ist uns unter keinen der untersuchten Bedingungen gelungen.

Schema 1

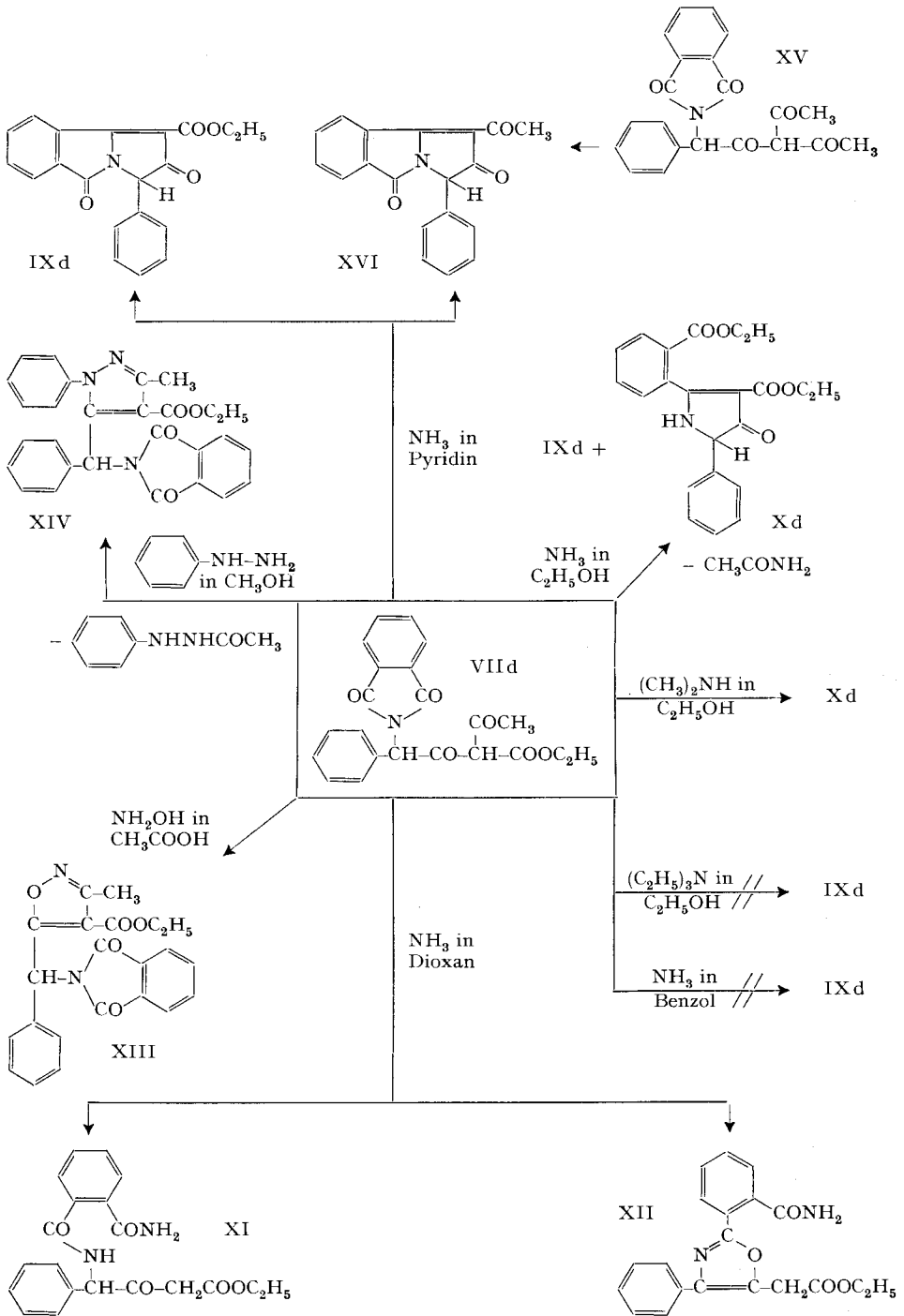


Der (α -Phtalimidophenylacetyl)-acetessigester (VII d) nimmt unter den oben aufgeführten Verbindungen eine Sonderstellung ein. Sein Verhalten gegenüber Basen in verschiedenen Lösungsmitteln ist aus dem Schema 2 ersichtlich (vgl. 1)). Bei der Einwirkung von Ammoniak auf VII d in alkoholischer Lösung kann die Alkohololyse des entstandenen IX d nicht vollständig vermieden werden. Als Nebenprodukt entsteht das Pyrrolonderivat X d. Wird die Reaktion in Gegenwart von Luft ausgeführt, so treten auch Oxydationsprodukte auf, über die wir später berichten werden. In nicht polaren Lösungsmitteln tritt kein Ringschluss zu IX d ein. Aus diesen Gründen wurde Pyridin, das bei ähnlichen Kondensationsreaktionen Verwendung fand⁷⁾, als Lösungsmittel eingesetzt. Bei der Einwirkung von Ammoniak auf VII d in Pyridin bei 80° erhielten wir ein Gemisch von zwei Substanzen. Die in roten Nadeln angefallene Verbindung vom Smp. 172–174° war identisch mit der schon früher isolierten Substanz IX d, während die gelbe Verbindung vom Smp. 183–184° das aus XV mit Ammoniak in Äthanol ausserordentlich schwierig herstellbare 1-Acetyl-3-phenyl-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-2,5(3*H*)-dion (XVI) darstellte. Da unter dem Einfluss von Ammoniak nur eine Desacetylierung mit Ringschluss zu

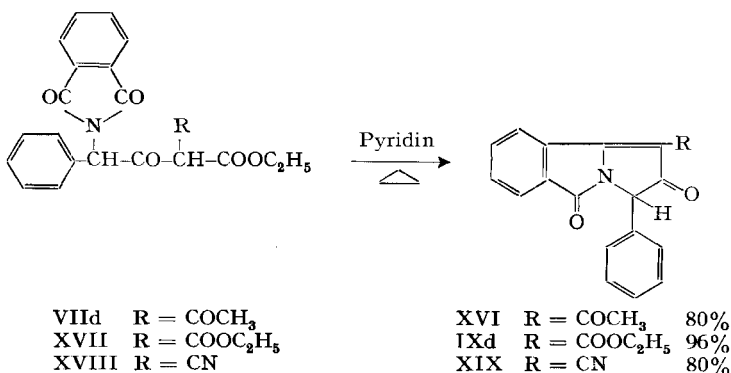
⁶⁾ H. HENECKA, *Chemie der β -Dicarbonylverbindungen*, Springer Verlag, Berlin 1950, S. 135.

⁷⁾ O. LIEBERMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 28, 1441 (1895); O. DOEBNER, *ibid.* 33, 2140 (1900); S. DUTT, *J. Indian chem. Soc.* 7, 297 (1925); weitere Literaturangaben vgl. HOUBEN-WEIL, Bd. 8, S. 450ff, 4. Auflage, Leipzig 1952.

Schema 2

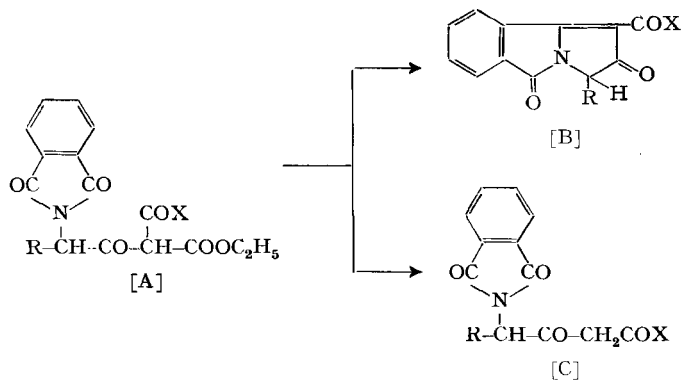


IXd zu erwarten war, lag es nahe, das Pyridin allein für die cyclisierende Decarbäthoxylierung verantwortlich zu machen. Die weiteren Versuche haben diese Annahme bestätigt. Beim Kochen von VIIId in abs. Pyridin erhielten wir XVI. Diese selektive Decarbäthoxylierung ist nicht auf VIIId beschränkt, sondern tritt auch bei Strukturanalogen ein. Beim Kochen von (α -Phtalimidophenylacetyl)-malonester (XVII) in Pyridin wurde ausschliesslich IXd gebildet, während aus dem (α -Phtalimidophenylacetyl)-cyanessigester (XVIII) das entsprechende Nitril XIX erhalten wurde.



Ein drittes von uns untersuchtes Kondensationsmittel¹⁾ ist das Natriumacetat, das schon bei andern basenkatalysierten Kondensationen Pyridin ersetzt hat⁸⁾. Bei den Acetessigesterderivaten wird in der Acetatschmelze der Acetylrest (aus VIIc entsteht XXVII), bei den Malonestern eine Carbäthoxygruppe abgespalten (XVII \rightarrow IXd). Während nach der Methode von GABRIEL²⁾ nur wenige, in 3-Stellung di-

Tabelle 1.
Erhaltene
Produkte



substituierte Pyrrolo[2,1-*a*]isoindole zugänglich waren, gelang uns die Herstellung einer Reihe 3-monosubstituierter Pyrrolo[2,1-*a*]isoindole. So lassen sich die 3-Aryl-Derivate, wie auch die von GABRIEL⁴⁾ beschriebenen disubstituierten Verbindungen nach allen drei von uns ausgearbeiteten Methoden darstellen, während die in 3-Stellung unsubstituierten oder alkylsubstituierten Verbindungen erst mit Hilfe der

⁸⁾ H. STOERMER & H. STROH, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 2112 (1935), J. A. KING & F. H. McMILLAN, J. Amer. chem. Soc. 73, 4911 (1951).

Pyridinmethode gut zugänglich wurden. Bei all diesen Phtalimidderivaten, die unter Ringschluss Tricyclen bilden können, verlaufen die Reaktionen auch in absolutem Pyridin⁹⁾, wobei äquimolare Mengen CO₂ auftreten. Acyl- β -dicarbonylverbindungen, die keinen Ringschluss eingehen können, wie z. B. Isobutyrylacetyl-essigsäure-äthylester, reagieren in wasserfreiem Pyridin nicht. Erst nach Zugabe von Wasser erfolgt die CO₂-Entwicklung, wobei die β -Dicarbonylverbindungen entstehen (z. B. Isobutyrylaceton). Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die mit Hilfe der neu beschriebenen Darstellungsmethoden ausgeführten Synthesen.

[A]			Methode	[B]			[C]		
Nr.	R =	X =		Nr.	R =	X =	Nr.	R =	X =
VII a	H	CH ₃	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin				VIII a	H	OC ₂ H ₅
VII b	CH ₃	CH ₃	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin	IX a	H	CH ₃			
XXII	CH ₃	OC ₂ H ₅	Pyridin	XXI	CH ₃	CH ₃			
XXIII	CH(CH ₃) ₂	OC ₂ H ₅	Pyridin	IX b	CH ₃	OC ₂ H ₅	a)		
VII c	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin; Na- triumacetat	IX c	CH ₂ C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅		VIII b	CH ₃
XXVI	CH ₂ C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	Pyridin	XXV	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃		VIII c	CH ₂ C ₆ H ₅
VII d	C ₆ H ₅	CH ₃	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin	IX d	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	a)		OC ₂ H ₅
XVII	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	Pyridin; Na- triumacetat	XVI	C ₆ H ₅	CH ₃			
XXVII	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin	IX d	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅			
XXIX	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH ₄ OH in C ₂ H ₅ OH Pyridin	XXVIII	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇			
				IX d	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅			
				XXX	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅			

a) [C] konnte nicht nachgewiesen werden.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

I. Di-*d*,1-*N*-Phtalylaminosäuren wurden nach BILLMANN & HARTING¹¹⁾ oder nach NEFKENS *et al.*¹²⁾ hergestellt. Diese ergaben mit SOCl₂¹³⁾ die Säurechloride, auf deren Isolierung in den meisten Fällen verzichtet wurde.

⁹⁾ Bei unseren Versuchen konnte die Anwesenheit von Wasser in katalytischen Mengen nicht vermieden werden.

¹⁰⁾ Die Smp. sind unkorrigiert und wurden unter dem Mikroskop oder im offenen Röhrchen auf dem Kupferblock bestimmt.

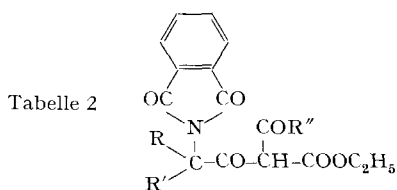
¹¹⁾ J. H. BILLMANN & W. F. HARTING, J. Amer. chem. Soc. 70, 1473 (1948).

¹²⁾ G. H. L. NEFKENS, G. I. TESSER & R. I. F. NIVARD, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 688 (1960).

¹³⁾ A. MCKENZIE & F. BARROW, J. chem. Soc. 103, 1331 (1913).

II. *d,l*-Phtalimidoacyl- β -dicarbonylverbindungen. Diese wurden in Anlehnung an LUND¹⁴⁾ nach folgender allgemeinen Methode hergestellt: In einem 1-*l*-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler mit CaCl₂-Röhrchen wurden 3 g (0,125-g-Atom) Magnesiumspäne mit 20 ml abs. Äthanol überdeckt und mit 0,2 ml CCl₄ zur Reaktion gebracht. Bei Nachlassen der Reaktion wurden 50 ml abs. Äther zugefügt, worauf man unter gelegentlichem Umrühren vollständig ausreagieren liess. Nun tropfte man unter Eiskühlung bei 0–5° 0,125 Mol β -Dicarbonylverbindung, gelöst in 50 ml Äther, zu. Nach 2–4 Std. gab man zur klaren Lösung des Magnesium-äthoxy-Derivates portionenweise bei 0–10° 0,1 Mol des *d,l*-N-Phtalylaminosäurechlorides, gelöst (oder aufgeschlämmt) in 150 ml abs. Benzol. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit Eis und 2N H₂SO₄ versetzt, bis die wässrige Schicht sauer reagierte. Die Benzol-Äther-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Lösung mehrmals extrahiert. Die vereinigten Benzol-Äther-Lösungen wurden mit wenig Wasser neutralgewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und kristallisierte nach Anreiben in den meisten Fällen aus der kalten Lösung.

Die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.



Nr.	R	R'	R''	Smp.	Ausb. %	Lit. Smp. oder Analyse
VIIa	H	H	CH ₃	135–137°	94	Smp. 135–136° ¹⁵⁾
VIIb	CH ₃	H	CH ₃	75–76°	78	Ber. C 61,60 H 5,17 N 4,23% Gef. „ 61,51 „ 5,16 „ 4,23%
XXII	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	73–74°	86	Smp. 73–74° ¹⁶⁾
XXIII	CH(CH ₃) ₂	H	OC ₂ H ₅	Öl ¹⁷⁾	—	
VIIc	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	100–102°	68	Ber. C 67,86 H 5,20 N 3,44% Gef. „ 68,17 „ 5,16 „ 3,53%
XXVI	CH ₂ C ₆ H ₅	H	OC ₂ H ₅	Öl ¹⁷⁾	—	
VII d	C ₆ H ₅	H	CH ₃	114–115°	82	Smp. 115° ¹⁾
XVII	C ₆ H ₅	H	OC ₂ H ₅	105–106°	65	Smp. 104–105° ¹⁸⁾
XXVII	C ₆ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	118–120°	66	Ber. C 68,40 H 5,50 N 3,33% Gef. „ 68,69 „ 5,64 „ 3,29%
XXIX	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	180–182°	67	Ber. C 71,20 H 4,65 N 3,08% Gef. „ 71,36 „ 4,77 „ 3,03%
II	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	73–74°	68	Smp. 76–77,5° ¹⁹⁾

III. *Behandlung des d, l-(α -Phtalimido-phenylacetyl)-acetessigesters (VII d) mit Basen.* —
a) *Ammoniak in Äthanol*: 39,3 g (0,1 Mol) *Ketoester VII d* wurden in 500 ml 96-proz. Äthanol bei 80° gelöst. Darauf wurden unter Rühren und Überleiten von Stickstoff 10 ml konz. Ammoniak

¹⁴⁾ H. LUND, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 935 (1934), cf. Chem. Abstr. 28, 2333 (1934); G. A. REYNOLDS & C. R. HAUSER, Org. Synthesis 30, 70 (1950); D. S. TARBELL & J. A. PRICE, J. org. Chemistry 22, 245 (1957); M. VISCONTINI & K. ADANK, Helv. 35, 1342 (1952); M. VISCONTINI & N. MERCKLING, Helv. 35, 2280 (1952).

¹⁵⁾ J. SCHEIBER, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 1442 (1909).

¹⁶⁾ S. GABRIEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 1344 (1913).

¹⁷⁾ Diese Verbindungen wurden als Rohprodukte weiterverarbeitet.

¹⁸⁾ E. PFÄHLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 1705 (1913).

¹⁹⁾ S. GABRIEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 63 (1911).

in einer Portion zugefügt, wobei die Lösung sich sofort rot färbte. Nach 3 Min. Kochen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch ohne Rühren unter Stickstoffatmosphäre mit Hilfe eines Eisbades gekühlt und nach etwa 20 Min. abgesaugt, wobei 20–22 g IXd erhalten wurden. Das hellrote Filtrat wurde mit weiteren 2 ml konz. NH_4OH versetzt und über Nacht im Eiskasten unter Stickstoff stehen gelassen, wobei weitere 6,5–7,8 g IXd ausfielen. Totalausbeute: 27,8–28,5 g (83,5–85%), Smp. 165–167°¹⁾. Aus dem Filtrat wurden nach Einengen auf ca. 30 ml 4,25 g gelbe Kristalle vom Smp. 136–138° erhalten, deren Analyse auf das Pyrrolonderivat Xd stimmt. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 5,82, 5,99 (C=O), 6,20 μ (C=C) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 69,64	H 5,58	N 3,69	OC_2H_5 23,78%	M.-G. 379,4
	Gef. „ 69,64	„ 5,49	„ 3,90	„ 23,84%	„ 394

b) *Dimethylamin in Äthanol*: 7,86 g ($1/50$ Mol) *Ketoester VII d* wurde in 80 ml abs. Äthanol gelöst, mit 4 ml 25-proz. äthanolischer Dimethylamin-Lösung versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Äthanol verblieben 8,4 g Öl, das aus Methanol kristallisierte: 4,2 g (55%) gelbe Kristalle, Smp. 136–138°, identisch mit dem Pyrrolonderivat Xd. Dasselbe Produkt wurde auch erhalten beim Kochen des Pyrrolo[2,1-a]isoindols IXd in Äthanol mit wenig Piperidin (Ausb. 81%).

c) *Triäthylamin in Äthanol*: 7,86 g *Ketoester VII d* wurden in 80 ml abs. Äthanol mit 2,2 g Triäthylamin versetzt und in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der blassroten Reaktionslösung wurde das Ausgangsmaterial wiedergewonnen. Ein analoger Versuch in abs. Benzol mit benzolischem NH_3 ergab ebenfalls keine Umsetzung.

d) *Phenylhydrazin in Methanol*: 3,93 g (1,100 Mol) *Ketoester VII d* wurden mit 2,20 g ($1/50$ Mol) Phenylhydrazin in 70 ml abs. Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein klebriger, rötlicher Rückstand. Wurde dieser in wenig Benzol aufgenommen, so fielen farblose Kristalle aus, die nach Umkristallisation aus Wasser bei 127–129° schmolzen und Acetylphenylhydrazin darstellten (Lit.²⁰) Smp. 128°. Das benzolische Filtrat wurde an Al_2O_3 chromatographiert und ergab, neben weiterem Acetylphenylhydrazin, eine neue farblose Substanz vom Smp. 134–136° (aus abs. Äthanol), die vermutlich das Pyrazolderivat XIV darstellt.

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_3$ (465,49)	Ber. C 72,24	H 4,98	N 9,03%	Gef. C 72,21	H 4,94	N 9,08%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

e) *Ammoniak in Dioxan*: 7,85 g ($1/50$ Mol) *Ketoester VII d* wurden in 80 ml abs. Dioxan gelöst. In diese Lösung wurde bei Siedetemperatur ein schwacher Strom von trockenem Ammoniak geleitet. Nach 30 Min. liess man erkalten, wobei aus der tiefroten Lösung ein farbloses Produkt ausfiel. Nach Umkristallisation aus Äthanol Smp. 166–167°. Im IR.-Spektrum (Nujolverreibung) Banden bei 2,92, 3,00, 3,15 (NH), 5,75, 5,81, 6,05 und 6,12 μ (CO), die mit der vorgeschlagenen Struktur XI verträglich sind.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ (368,38)	Ber. C 65,21	H 5,47	N 7,61%	Gef. C 65,19	H 5,14	N 7,64%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Nach vollständigem Abdampfen des Dioxans verblieb ein gelbroter Rückstand, der aus Äthanol hellgelbe Prismen lieferte, Smp. 205–207°, die das Oxazol XII darstellen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ (350,36)	Ber. C 68,56	H 5,18	N 8,00%	Gef. C 68,61	H 5,25	N 8,00%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

f) *Hydroxylamin in Eisessig*: 3,93 g ($1/100$ Mol) *Ketoester VII d*, 1,4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 4 g Natriumacetat wurden in Eisessig (70 ml) 3 Std. auf 95–100° erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgefallene NaCl abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt, wobei 3,82 g gelbliche Kristalle zurückblieben, die aus Äthanol umkristallisiert einen Smp. von 135–137° aufwiesen. Vermutlich stellen sie das Isooxazol XIII dar.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 67,68	H 4,65	N 7,18	OC_2H_5 11,52%
(390,38)	Gef. „ 67,86	„ 4,68	„ 7,26	„ 11,49%

g) *Ammoniak in Pyridin*: 3,93 g ($1/100$ Mol) *Ketoester VII d* wurden in 25 ml Pyridin auf 80° erwärmt, mit 1 ml konz. Ammoniak versetzt und unter Stickstoff 30 Min. auf 80–85° erwärmt. Nach Erkalten wurde Eiswasser zugefügt und mit konz. HCl angesäuert (pH ca. 2). Die saure wässrige Lösung wurde abdekantiert, die zurückbleibende gelbrote Schmiere mit Wasser neutralgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, wobei IXd in roten Nadeln vom Smp. 165–167°, neben XVI, aufiel. Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation konnte XVI rein erhalten wer-

²⁰⁾ E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. 190, 130 (1878).

den. Die gelben Blättchen schmolzen bei 180–181°. Dieselbe gelbe Verbindung wurde schon früher aus dem Acetylacetonderivat XV durch Behandeln mit Ammoniak in Äthanol bei 0–5° in mässiger Ausbeute erhalten.

h) *Pyridin*: 39,3 g ($1/10$ Mol) *Ketoester VII d* wurden in 250 ml abs. Pyridin unter Rückfluss gekocht, bis kein CO₂ mehr entwich (14 Std.). Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit konz. HCl angesäuert (pH ca. 2) und der entstandene gelbrote Kristallbrei aus Äthanol umkristallisiert: 25,2 g (83%) XVI, gelbe Blättchen vom Smp. 182–183°. Das IR.-Spektrum wies in CH₂Cl₂ folgende charakteristische Banden auf: 5,75, 5,82, 5,96 (C=O) und 6,34 μ (C=C).

C₁₉H₁₃O₃N (303,30) Ber. C 75,24 H 4,32 N 4,62% Gef. C 75,06 H 4,23 N 4,69%

Aus dem Filtrat wurden nach Einengen 1,5 g (5%) IX d vom Smp. 165–167° erhalten.

IV. *Behandlung der andern α -Phthalimidoacyl- β -dicarbonylverbindungen mit Basen.* – a) (α -*Phthalimidoacetyl*)-*acetessigester (VII a)*: 3,17 g *Ketoester VII a* wurden in 25 ml Äthanol bei 80° gelöst und unter Rühren und Überleiten von Stickstoff mit 1 ml konz. Ammoniak versetzt. Nach 10 Min. liess man erkalten und sog die ausgefallenen Kristalle ab: 2,27 g (82,5%) VIII a. Aus Äthanol lange farblose Nadeln vom Smp. 111–112°. Lit.²¹⁾ Smp. 110°.

3,17 g ($1/100$ Mol) *Ketoester VII a* wurden in 25 ml sym. Collidin 16 Std. auf 160° erhitzt. Die rote Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit konz. HCl angesäuert und mit Äther geschüttelt, wobei 0,75 g IX a in goldgelben Plättchen ausfielen. Aus Äthanol umkristallisiert zeigten diese einen Smp. von 215–217°. In CH₂Cl₂ charakteristische Banden bei 5,74, 5,83, 5,96 (C=O) und 6,34 μ (C=C).

C₁₃H₉O₃N (227,21) Ber. C 68,72 H 3,99 N 6,17% Gef. C 68,68 H 4,06 N 6,22%

b) d, l-(α -*Phthalimidopropionyl*)-*acetessigester (VII b)*: 6,62 g ($1/50$ Mol) *Ketoester VII b* wurden in 60 ml 80-proz. Äthanol bei 80° mit 2 ml konz. Ammoniak versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Die klare, rote Lösung lieferte beim Stehen im Eiskasten über Nacht 0,73 g (14,2%) dicke rote Prismen IX b, die durch Umkristallisieren in Äthanol in gelbe Plättchen vom Smp. 129–131° übergingen. In CH₂Cl₂ typische Banden bei 5,73 sh, 5,80, 5,86 sh (C=O) und 6,21 μ (C=C).

C₁₅H₁₃O₄N (271,26) Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16% Gef. C 66,25 H 4,74 N 5,14%

d, l-(α -*Phthalimidopropionyl*)-*acetessigsäure-methylester* wurde nach dem üblichen Verfahren hergestellt. Smp. 100–102°.

C₁₆H₁₅O₆N (317,29) Ber. C 60,56 H 4,77 N 4,41% Gef. C 60,72 H 4,75 N 4,51%

3,17 g ($1/100$ Mol) dieses *Ketoesters* wurden in 25 ml abs. Pyridin 22 Std. unter Rückfluss gekocht, auf Eis gegossen und mit konz. HCl angesäuert. Es fiel ein bräunliches Produkt aus, das sich leicht in Äthanol umkristallisieren liess: 2,01 g (83,5%) XXI, blassgelbe, feine Nadeln vom Smp. 141–142°.

C₁₄H₁₁O₃N (241,24) Ber. C 69,70 H 4,59 N 5,80% Gef. C 69,88 H 4,55 N 5,77%

c) d, l-(α -*Phthalimido- β -phenyl-propionyl*)-*acetessigester (VII c)*: 8,14 g ($1/50$ Mol) *Ketoester VII c* wurden in 50 ml Äthanol gelöst und bei 80° mit 2 ml konz. Ammoniak versetzt. Nach 8 Min. Nachrühren bei 80° wurde auf 15–20 ml eingengt, mit Eis gekühlt und nach $1/2$ Std. abgesaugt: 5,45 g (75%) VII c, farblose Nadeln vom Smp. 93–94° (aus Äthanol).

C₂₁H₁₉O₅N (365,37) Ber. C 69,03 H 5,24 N 3,83% Gef. C 69,23 H 5,30 N 3,84%

4,08 g ($1/100$ Mol) *Ketoester VII c* wurden in 25 ml abs. Pyridin 22 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend wie üblich aufgearbeitet. Dabei entstanden 2,98 g (94%) XXV vom Smp. 139–140° (gelbe Blättchen aus Äthanol). Im IR.-Spektrum Banden bei 5,57, 5,83, 5,96 (C=O) und 6,34 μ (C=C) (in CH₂Cl₂).

C₂₀H₁₅O₃N (317,33) Ber. C 75,69 H 4,76 N 4,41% Gef. C 75,54 H 4,70 N 4,43%

4,08 g ($1/100$ Mol) *Ketoester VII c* wurden mit 20 g krist. Natriumacetat 45 Min. auf 150° erhitzt. Nach Erkalten wurde das Natriumacetat mit Wasser gelöst und die unlösliche rote Masse aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden 1,37 g (43%) XXV isoliert, Smp. 137–138°.

24,5 g ($3/50$ Mol) *Ketoester VII c* wurden in 150 ml Äthanol bei 80° mit 5,5 ml konz. Ammoniak versetzt und 15 Min. unter Luftausschluss auf dieser Temperatur gehalten. Die hellrote Lösung wurde über Nacht im Eisschrank stehengelassen, wobei 4,25 g eines Kristallgemisches von gelben

²¹⁾ S. GABRIEL & J. COLMAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 1245 (1909).

Prismen und roten Nadeln ausfiel. Nach Einengen der Mutterlauge wurden 22 g eines roten zähen Öls erhalten, aus dem beim Trocknen etwas Acetamid sublimierte. Nach scharfem Trocknen wurde das Öl in der doppelten Menge Äthanol gelöst und nochmals im Eiskasten stehengelassen. Nach etwa 2 Std. wurden die roten Nadeln (1,95 g) abgesaugt und das Filtrat über Nacht auf -5° gekühlt. Dabei fielen 14,2 g (65%) VIIIc aus. Vom erwarteten Pyrrolo[2,1-a]isindol-Derivat IXc konnten 6,2 g (29%) der beiden Tautomeren gefasst werden²²⁾. Die roten Nadeln, die die Enolform darstellen, lieferten beim Umkristallisieren in Äthanol orangegelbe Prismen (Ketoform) vom Smp. 134–135°, mit IR.-Banden (in CH_2Cl_2) bei 5,77 sh, 5,81, 5,87 sh ($\text{C}=\text{O}$) und 6,22 μ ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (347,35) Ber. C 72,61 H 4,93 N 4,03% Gef. C 72,37 H 4,86 N 4,14%

Andererseits wurde aus den roten Nadeln beim Umkristallisieren in abs. Benzol oder abs. Dioxan wieder die rote Enolform (Smp. 131–133°) erhalten. In CH_2Cl_2 IR.-Banden bei 2,87/2,98 (OH), 5,71, 5,93 ($\text{C}=\text{O}$) und 6,24 μ ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (347,35) Ber. C 72,61 H 4,93 N 4,03% Gef. C 72,37 H 4,95 N 4,14%

d) d,l-(α -Phtalimido-phenylacetyl)-butyrylessigester (XXVII): 8,42 g ($1/150$ Mol) Ketoester XXVII wurden in 50 ml Pyridin 14 Std. auf 120° erhitzt und ergaben nach üblicher Aufarbeitung 4,55 g (69%) XXVIII vom Smp. 169–170° (aus Äthanol). IR.-Spektrum: In CH_2Cl_2 -Banden bei 5,76, 5,84, 5,97 ($\text{C}=\text{O}$) und 6,36 μ ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (331,35) Ber. C 76,12 H 5,17 N 4,23% Gef. C 76,08 H 5,05 N 4,24%

2,10 g ($1/200$ Mol) Ketoester XXVII wurden in 25 ml Äthanol in einer Stickstoffatmosphäre auf 80° erhitzt und mit 0,5 ml konz. Ammoniak versetzt. Nach 3 Min. wurde stark gekühlt, wobei IXd in roten Nadeln ausfiel: 0,89 g (53,5%), Smp. 163–165°.

e) d,l-(α -Phtalimido-phenylacetyl)-benzoylessigester (XXIX): 9,1 g ($1/50$ Mol) Ketoester XXIX ergaben beim Kochen in Pyridin (15 Std.) 4,87 g (60%) XXX, das aus Äthanol rote Nadeln vom Smp. 215–217°, aus abs. Benzol hingegen gelbe Prismen vom Smp. 208–210° lieferte. Die rote Form ging sehr rasch in die gelbe über²²⁾. Beide Verbindungen zeigten in CH_2Cl_2 identische IR.-Spektren, mit Banden bei 5,76, 5,86, 6,11 ($\text{C}=\text{O}$) und 6,32 μ ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (365,37) Ber. C 78,89 H 4,14 N 3,83%

Gef. C 78,87 H 4,13 N 3,80% (für die roten Nadeln)

„ „ 78,86 „ 4,26 „ 3,75% (für die gelben Prismen).

2,25 g ($1/200$ Mol) Ketoester XXIX ergaben in Äthanol mit Ammoniak 0,99 g (59,5%) IXd vom Smp. 162–163°, neben 0,28 g Benzamid vom Smp. 126–128° (aus Wasser), Lit.²³⁾ Smp. 128°.

V. Reaktion der d,l-(α -Phtalimidoacyl)-malonester beim Kochen in Pyridin: – a) 36 g ($1/10$ Mol) d,l-(α -Phtalimidopropionyl)-malonester (XXII) wurden in 150 ml Pyridin gekocht, bis kein CO_2 mehr entwich (18 Std.). Nach Erkalten wurde die klare Lösung auf Eis gegossen und mit konz. HCl angesäuert. Das entstandene dunkelrote Öl kristallisierte nach Zusatz von wenig Äther sofort durch: 12,6 g IXb (46,5%), Smp. 129–131°.

b) 39 g ($1/10$ Mol) roher, öliger d,l-(α -Phtalimidoisovaleryl)-malonester (XXIII) lieferte in analoger Weise 17 g (57%) XXIV, das aus Äthanol in gelborangen Prismen vom Smp. 98–100° anfiel.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (299,31) Ber. C 68,21 H 5,73 N 4,68% Gef. C 68,50 H 5,67 N 4,70%

c) 4,23 g ($1/100$ Mol) d,l-(α -Phtalimidophenylacetyl)-malonester (XVII) wurden in 25 ml abs. Pyridin unter Stickstoff auf 120° erhitzt, bis kein CO_2 mehr entwich (14 Std.). Darauf wurde abgekühlt, auf Eis gegossen und mit konz. HCl auf pH 2 gestellt. Es fielen 3,3 g braunrote Kristalle aus. Nach Umkristallisation aus Äthanol: 3,18 g (96%) IXd vom Smp. 166–167°.

In der Natriumacetatschmelze unter Stickstoff wurden aus 4,23 g ($1/100$ Mol) Malonester XVII 2,73 g (81%) IXd vom Smp. 165–167° erhalten.

d) 8,0 g des rohen, öligen d,l-(α -Phtalimido- β -phenyl-propionyl)-malonesters (XXVI) ergaben nach 18 Std. Kochen in abs. Pyridin unter Rückfluss und üblicher Aufarbeitung 3,8 g (60%) IXc

²²⁾ Die Keto-Enol-Tautomerie werden wir gleichzeitig mit einer eingehenden Besprechung der UV.- und IR.-Spektren dieser Verbindungsklasse in einer späteren Veröffentlichung behandeln.

²³⁾ R. SCHIFF & G. TASSINARI, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, 1785 (1877).

vom Smp. 134–135° (aus Äthanol). Bei dieser Darstellungsmethode wurde nur die Ketoform erhalten.

e) 18,75 g (1/20 Mol) (α -Phtalimidoisobutyryl)-malonester (II)¹⁹ wurden in 75 ml abs. Pyridin 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen und mit konz. HCl angesäuert, wobei 9,25 g (65%) III vom Smp. 176–177° (aus Aceton) ausfielen. Lit.³⁾ Smp. 176–177°. IR.-Spektrum: In CH₂Cl₂ Banden bei 5,75 sh, 5,81, 5,87 sh (C=O) und 6,24 μ (C=C).

10 g Phtalimidoisobutyryl-chlorid wurden nach GABRIEL³⁾ in Benzol mit Natrium und Malonsäure-diäthylester 20 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei wir 5,6 g (48%) III vom Smp. 175–176° erhielten.

VI. Reaktion des d,l-(α -Phtalimidophenylacetyl)-cyanessigesters (XVIII) beim Kochen in Pyridin. Der Cyanessigester XVIII wurde nach der üblichen Methode hergestellt: Smp. 150–151°.

C₂₁H₁₆O₅N₂ (376,35) Ber. C 67,01 H 4,29 N 7,44% Gef. C 67,24 H 4,33 N 7,43%

3,75 g Cyanessigester XVIII wurden in 25 ml abs. Pyridin unter Luftausschluss erhitzt, bis kein CO₂ mehr entwich. Nach 9 Std. wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei 2,28 g (80%) XIX erhalten wurden. Nach Umkristallisation aus Äthanol schmolzen die gelborangen Prismen bei 193–195°. IR.-Spektrum: In CH₂Cl₂ Banden bei 4,46 (CN), 5,71, 5,76 (C=O) und 6,13 μ (C=C).

C₁₈H₁₀O₂N₂ (286,28) Ber. C 75,51 H 3,52 N 9,79% Gef. C 75,22 H 3,56 N 9,73%

Bei einem Ansatz mit 7,5 g Cyanessigester XVIII, der nach 6 Std. unterbrochen wurde, fanden wir neben 1,95 g (34,2%) XIX eine dunkelrote Schmiere. Diese wurde in Äthanol aufgenommen, auf Eis gegossen und mit konz. HCl angesäuert, wobei 2,97 g (45,5%) blassgelbe Kristalle ausfielen. Diese liessen sich leicht aus Äthanol umkristallisieren und bildeten grobe blassgelbe Balken vom Smp. 235–237°. IR.-Spektrum (Nujolverreibung): Banden bei 3,01, 3,08 (NH), 4,46 (C \equiv N) und 5,88 μ (C=O).

C₂₀H₁₆O₃N₂ (332,34) Ber. C 72,28 H 4,85 N 8,43% Gef. C 72,26 H 4,94 N 8,36%

VII. Reaktion des Isobutyryl-acetessigsäure-äthylesters²⁴⁾ beim Kochen in Pyridin: 17,4 g (¹/₁₀ Mol) Isobutyryl-acetessigester wurden in 150 ml Pyridin gelöst und nach Zusatz von 1,8 g Wasser 20 Std. auf 120° erhitzt. Die CO₂-Abgabe entsprach 45,2%. Nach Abdestillieren des Pyridins wurde der Rückstand im Vakuum destilliert und ergab 5,3 g (41,4%) Isobutyryl-aceton: Sdp. 83–85°/35 Torr. Mit Kupferacetat entstand ein blassblaues Kupfersalz, das aus Methanol umkristallisiert bei 172–173° schmolz. Lit.²⁵⁾ Smp. 171°.

Die analytische CO₂-Bestimmung ergab beim Erhitzen in abs. Pyridin (unter 0,01% Wasser) eine Decarbäthoxylierung von 8,4%, während beim Erhitzen in feuchtem Pyridin (4% Wasser) in derselben Zeit 40,7% decarbäthoxyliert wurden.

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn Dr. H. WAGNER (J. R. GEIGY A.G.) und Herrn H. FROHOFER (Org.-Chem. Institut der Universität Zürich), die IR.-Spektren den Herren Dr. E. GIROD und Dr. R. W. SCHMID. Für die analytischen CO₂- und die Molekulargewichts-Bestimmungen möchten wir Herrn Dr. K. STAMMBACH und für wertvolle experimentelle Mitarbeit Herrn B. KILIAN danken.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Reihe subst. Pyrrolo[2,1-*a*]isoindole wurde synthetisiert, wobei eine cyclisierende Decarbäthoxylierung von (α -Phtalimidoacetyl)- β -dicarbonyl-Verbindungen in Pyridinbasen aufgefunden wurde. Das Verhalten des (α -Phtalimido-phenylacetyl)-acetessigesters (VII d) gegenüber Basen in verschiedenen Lösungsmitteln, sowie anderer Phtalimidoacetyl-acetessigsäureester (VII a–c) gegenüber Ammoniak wurde studiert.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG.,
und Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

²⁴⁾ L. BOUVEAULT, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 137, 46 (1900).

²⁵⁾ M. CONRAD & R. GAST, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 1342 (1898); R. LEVINE, J. A. CONROY, J. T. ADAMS & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 67, 1511 (1945).