

184. Zur Chemie der Spiro- β -lactame aus der [2 + 2]-Cycloaddition von Ketenen an Iminolactone¹⁾

von Martin Roth²⁾

Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(15.VI.81)

Chemistry of Spiro- β -lactams

Summary

Reactions of the easily accessible spiro- β -lactams **1** are described. These comprise hydrogenation, hydrolyses and alcoholyses, reaction with hydrazine, and lead to new heterocyclic compounds. Some further transformations of the products are shown.

In einer früheren Mitteilung [1] wurde die Synthese der Spiro- β -lactame **1** aus leicht zugänglichen Reaktanten beschrieben. Über einige Reaktionsmöglichkeiten an diesem hochfunktionalisierten Strukturtyp soll hier kurz berichtet werden.

Die Hydrolyse/Alkoholyse unter basischen Bedingungen führt nicht wie erwartet zu offenkettigen Produkten sondern *via* intramolekularer Addition der Amidfunktion an die C, C-Doppelbindung des ungesättigten Lactonrings zu Derivaten der 3,5-Dioxopyrrolidin-2-essigsäure (**2**) bzw. ihres Esters **3** (*Schema 1, Tab. 1*), die unseres Wissens noch nicht beschrieben sind. Der skizzierte Reaktionsmechanismus ist hypothetisch; das Auftreten eines offenkettigen, ungesättigten Halbamids als Zwischenprodukt ist nicht auszuschliessen.

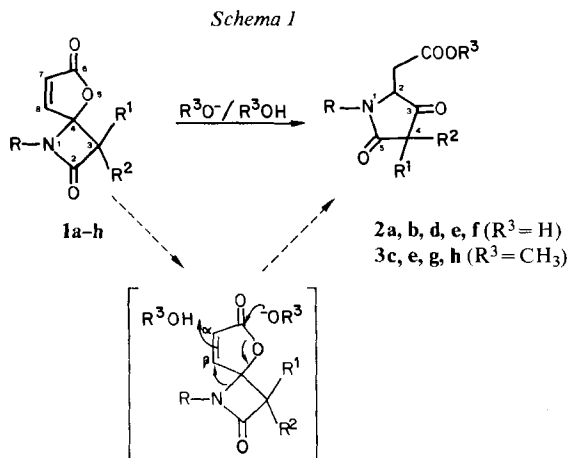
Die Hydrolyse benötigt die äquimolare Basenmenge, während bei der Alkoholyse katalytische Mengen des Alkoholats genügen.

Eine wichtige Stütze zur Strukturzuordnung von **2** liefert sein ¹H-NMR.-Spektrum, das im Bereich der aliphatischen Protonen ein *ABX*-System aufweist, mit $J_{AX} \approx J_{BX}$. Die Nichtäquivalenz der geminalen Methylenprotonen des Essigsäure-Restes wird durch das benachbarte Asymmetriezentrum C(2) verursacht.

Das Vorliegen einer isomeren 6-Ring-Verbindung (Addition des Amids an das C $_{\alpha}$ -Atom des ungesättigten Lactons) ist aufgrund der IR.-Carbonylbande der Ketogruppe bei 1770 cm⁻¹ wenig wahrscheinlich (5-Ring-Keton!).

¹⁾ Vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, 8.10.1977, Bern.

²⁾ Heutige Adresse: Dr. M. Roth, Kunststoff-Additiv-Forschung, Ciba-Geigy AG, CH-1723 MARLY/FR.



Die Dioxopyrrolidinessigsäurederivate **2** und **3** sollten als γ -Ketosäuren potentiell einer Anzahl Reaktionen zugänglich sein [2]. Wir haben die Umsetzung mit Hydrazinhydrat etwas näher untersucht (Schema 2).

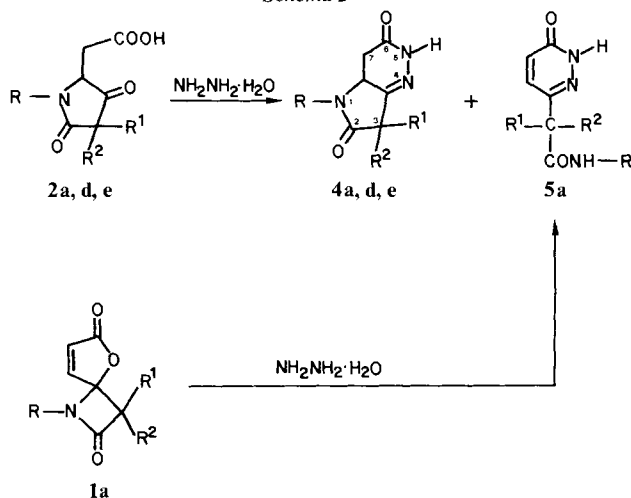
Allgemein führt die Kondensation von γ -Ketosäuren mit Hydrazin zu cyclischen Tetrahydropyridazinonverbindungen [3]. In unserem Fall entstehen bicyclische Derivate **4**. Die Reaktion verläuft rasch mit den γ -Ketosäuren **2**, während die Ester **3** wesentlich langsamer zu reagieren scheinen und nicht näher untersucht wurden.

In einigen Fällen liess sich, besonders bei längerer Reaktionsdauer, das Auftreten eines im Dünnschichtchromatogramm langsamer laufenden Nebenproduktes beobachten. Dieses wurde bei der Reaktion von **2a** isoliert und stellt laut analytischer und spektroskopischer Charakterisierung das relativ schwerlösliche, isomere, monocyclische Pyridazinonderivat **5a** dar. Die Bildung von **5a** aus **4a**, vermutlich in einer basenkatalysierten Eliminierungsreaktion, konnte in einem separaten Experiment gezeigt werden. Erhitzen von reinem **4a** mit katalytischen Mengen Hydrazin ergab in guter Ausbeute **5a**.

Tabelle 1. 3,5-Dioxopyrrolidin-2-essigsäure-Derivate **2** und **3**

Spiro- β - lactam 1	R ¹	R ²	3,5-Dioxopyrrolidin- 2-essigsäure-Derivat (2)		3,5-Dioxopyrro- lidin-2-essigsäure- methylester- Derivat (3)		
			Ausb. %	Smp.	Ausb. %	Smp.	
a	Phenyl	CH ₃	CH ₃	91	192-195-202	-	-
b	4-Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	89	Zers. 167	-	-
c	2,6-Dimethylphenyl	CH ₃	CH ₃	-	-	80	81-83
d	2,6-Dimethylphenyl	-(CH ₂) ₅ -		88	168-172	-	-
e	3,5-Dichlorphenyl	CH ₃	CH ₃	87	167-169	91	88-91
f	3,5-Bis-trifluormethylphenyl	CH ₃	CH ₃	94	163-168	-	-
g	4-Chlor-3(trifluormethyl)phenyl	CH ₃	CH ₃	-	-	99	67-71
h	Isopropyl	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-	-	86	115-116

Schema 2



Das Pyridazinon **5a** lässt sich aber auch direkt aus dem Spiro- β -lactam **1a** erhalten (Schema 2): die Umsetzung mit Hydrazinhydrat verläuft exotherm und ergibt in 60% (nicht optimierter) Ausbeute **5a**. Hier wird ersichtlich, dass die Spiro- β -lactame als «maskierte» (*Z*)-ungesättigte γ -Ketocarbonsäurederivate gelten können, die nach anderen Herstellungsmethoden vielfach in der für Pyridazinon-synthesen nicht geeigneten (*E*)-Konfiguration anfallen [4].

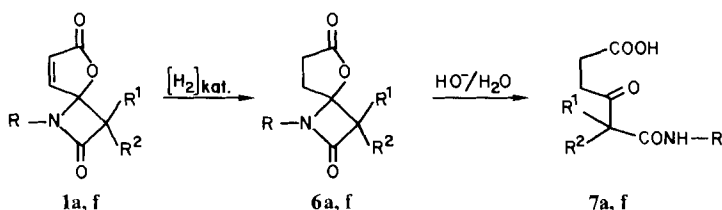
Die analytischen und spektroskopischen Daten sind mit den vorgeschlagenen Strukturen von **4** und **5** vereinbar. Der Strukturtyp **4** sowie Verbindungen vom Typ **5a** sind unseres Wissens noch nicht in der Literatur beschrieben.

Weitere potentielle Reaktionsmöglichkeiten besitzen die Spiro- β -lactame **1** an der C,C-Doppelbindung des 5-Ring-Lactons. Es ist uns aber nicht gelungen, mit Reagentien wie Brom oder Thiophenol eine Reaktion herbeizuführen; die katalytische Hydrierung hingegen ergibt in fast quantitativen Ausbeuten die gesättigten Spiro- β -lactame **6** (Schema 3).

Der Grund für die Reaktionsträgheit der Doppelbindung könnte in der (im Modell gut sichtbaren) sterischen Abschirmung durch die beiden Methylgruppen an C(3) liegen.

Die Verbindungen **6**, in der Literatur ebenfalls nicht bekannt, führen bei basischer Hydrolyse zu (acyclischen) Keto adipinsäurederivaten **7**; eine intramole-

Schema 3



kulare Addition der Amidfunktion in Analogie zur Hydrolyse von **1** ist nicht möglich, da die C, C-Doppelbindung fehlt.

Herrn Prof. G. Greber, Technische Universität Wien, sei für die Unterstützung dieser Arbeit herzlich gedankt. Für analytische und spektroskopische Daten danke ich unseren Mitarbeitern der entsprechenden Abteilungen, besonders auch den Herren Dr. H. Sauter, K. O. Alt und Dr. P. Kriemler für Hilfe bei der Interpretation spektroskopischer Resultate. Herrn R. Bader und seinen Mitarbeitern möchte ich für die Durchführung der katalytischen Hydrierungen meinen Dank aussprechen.

Experimenteller Teil

(Mitbearbeitet von J. Schaub, U. Roth, G. Persy, H. Spörri und A. Lüthi)

Allgemeines. Siehe [1]. RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotavapor.

Herstellung der Dioxopyrrolidinessigsäuren 2. - *Allgemeine Arbeitsvorschrift* (vgl. Tab. 1). Zur Suspension von 0,1 mol Spiro- β -lactam **1** [1] in 100 ml Methanol werden unter Rühren 110 ml 1N NaOH (0,11 mol) gegeben und solange bei RT. gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist (1-12 Std., schwach exotherme Reaktion). Es wird mit 150 ml Äther versetzt, gut durchgerührt, die entstandenen 2 Phasen getrennt (Ätherphase verworfen) und die wässrig-alkoholische Phase i.RV. (Bad 40°) von Methanol befreit. Beim Ansäuern der verbleibenden wässrigen Lösung mit verd. Salzsäure fällt ein Rohprodukt aus, das in 500 ml Methylenchlorid oder Essigester aufgenommen wird. Die Lösung wird dann 1mal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende, meist ölige Rückstand kristallisiert nach dem Verreiben mit wenig Toluol. Stehen lassen über Nacht, abfiltrieren und trocknen i.V. (60°) ergibt farblose bis beige Kristalle **2**. (Falls das Rohprodukt in schön-kristalliner Form ausfällt, wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet). Die folgenden Charakterisierungsdaten beziehen sich auf derart gewonnenes Material.

4,4-Dimethyl-3,5-dioxo-1-phenyl-pyrrolidin-2-essigsäure (2a). Bei 192-195° Umwandlung in bräunliche Nadeln, bei 202° alles geschmolzen. - IR. (KBr): u.a. 3400 br., 1775, 1730, 1650, 1595, 1500, 1420, 1390, 1300, 1180. - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 1,57 (s, 6 H); 2,67-3,48 (oct., 2 H); 5,00 (t-artig, 1 H); 7,47 (m, 5 H).

C₁₄H₁₅NO₄ (261,28) Ber. C 64,32 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,02 H 5,75 N 5,45%

4,4-Dimethyl-3,5-dioxo-1-(4'-chlorphenyl)pyrrolidin-2-essigsäure (2b). Smp. 167° (Toluol, Zers.). - IR. (CHCl₃): u.a. 2940 br., 1770, 1710, 1493, 1390, 1093, 826.

C₁₄H₁₄ClNO₄ Ber. C 56,86 H 4,77 N 4,74 O 21,64%
(295,72) Gef. ,, 57,15 ,, 4,66 ,, 4,61 ,, 21,38%

1-(2',6'-Dimethylphenyl)-3,5-dioxo-4,4-pentamethylene-pyrrolidin-2-essigsäure (2d). Smp. 168-172°. - IR. (CHCl₃): u.a. 2900 br., 1765, 1700, 1449, 1390. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,83 (br. s, 10 H); 2,16, 2,23 (d, 6 H); 2,56, 2,66 (d, 2 H); 4,65 (t, J=6, 1 H); 7,10 (3 H); 9,56 (1 H).

C₁₉H₂₃NO₄ (329,40) Ber. C 69,28 H 7,04 N 4,25% Gef. C 69,11 H 6,96 N 4,36%

1-(3',5'-Dichlorphenyl)-4,4-dimethyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäure (2e). Smp. 167-169°. - IR. (KBr): u.a. 3100 br., 1765, 1720, 1680, 1585, 1570, 1450, 1395, 1140, 800. - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 1,63 (s, 6 H); 2,80-3,60 (oct., J=4,0, 2 H); 5,10 (t, J=4,0, 1 H); 7,43 (m, 3 H).

C₁₄H₁₃Cl₂NO₄ Ber. C 50,92 H 3,96 Cl 21,47 N 4,24%
(330,17) Gef. ,, 50,6 ,, 3,8 ,, 21,4 N 4,4%

1-(3',5'-Bis(trifluormethyl)phenyl)-4,4-dimethyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäure (2f). Smp. 163-168°. - IR. (Nujol): u.a. 1775, 1725, 1400, 1280, 1170, 1120, 900. - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 1,60 (s, 6 H); 2,60-4,20 (m, 2 H); 5,20 (m, 1 H); 7,97 (s, 3 H).

Herstellung der Dioxopyrrolidinessigsäuremethylester 3. - *Allgemeine Arbeitsvorschrift* (vgl. Tab. 1). Zur Suspension von 0,1 mol Spiro- β -lactam **1** [1] in 50 ml Methanol werden unter Rühren und Eiskühlung 7,5 ml 0,8M Natriummethylat in Methanol (6 mmol NaOCH₃) gefügt, nach Abklingen der exothermen Reaktion das Eisbad entfernt und 30 Min. bei RT. gerührt. Nach Zufügen von 0,6 ml Eisessig wird ein-

gedampft, der Rückstand in 300 ml Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbleibende, schwach gelbliche Öl **3** kristallisiert im Verlauf von Tagen.

4,4-Dimethyl-1-(2',6'-dimethylphenyl)-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäuremethylester (3c). Smp. 81–83° (Cyclohexan). – IR. (CHCl₃): u.a. 3000, 1770, 1735, 1700, 1460, 1435, 1390, 1370, 1300. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,43, 1,46 (*d*, 6 H); 2,20, 2,28 (2 *s*, 6 H); 2,63, 2,73 (*d+s*, 2 H); 3,46 (*s*, 3 H); 4,81 (*m*, 1 H); 7,18 (*s*, 3 H).

C₁₇H₂₁NO₄ (303,36) Ber. C 67,31 H 6,98 N 4,62% Gef. C 67,36 H 7,15 N 4,78%

1-(3',5'-Dichlorphenyl)-4,4-dimethyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäuremethylester (3e). Smp. 88–91°. – IR. (CHCl₃): u.a. 1770, 1710, 1590, 1570, 1440, 1385, 1165, 1140. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,36, 1,46 (2 *s*, 6 H); 3,00 (*t*-artig, 2 H); 3,60 (*s*, 3 H); 4,78 (*t*-artig, 1 H); 7,23, 7,36 (*m+d*, 3 H).

C₁₅H₁₅Cl₂NO₄ Ber. C 52,35 H 4,40 Cl 20,60 N 4,07%
(344,19) Gef. „ 52,28 „ 4,37 „ 20,66 „ 4,07%

1-(4'-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-4,4-dimethyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäuremethylester (3g). Smp. 67–71°. – IR. (CHCl₃): u.a. 1770, 1710, 1480, 1430, 1385, 1370, 1320, 1290, 1030. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,33, 1,43 (2 *s*, 6 H); 2,50–3,25 (*m*, 2 H); 3,57 (*s*, 3 H); 4,80 (*t*-artig, 1 H); 7,57, 7,58, 7,78 (*m*, 3 H).

C₁₆H₁₅ClF₃NO₄ Ber. C 50,87 H 4,00 Cl 9,38 F 15,09 N 3,71%
(377,75) Gef. „ 50,76 „ 3,90 „ 9,37 „ 15,15 „ 3,66%

3,5-Dioxo-4,4-diphenyl-1-isopropylpyrrolidin-2-essigsäuremethylester (3h). Smp. 115–116°. – IR. (CHCl₃): u.a. 3000, 1770, 1740, 1690, 1490, 1445, 1435, 1405, 1370. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,25, 1,29, 1,37, 1,40 (2 *d*, J₁=7, J₂=1.5, 6 H); 2,83–2,95 (*m*, 2 H); 3,57 (*s*, 3 H); 4,10–4,60 (*m*, 2 H); *ca.* 7,30 (*m*, 10 H).

C₂₂H₂₃NO₄ (365,43) Ber. C 72,31 H 6,35 N 3,83% Gef. C 72,13 H 6,28 N 3,82%

Herstellung der bicyclischen Pyrrolo-pyridazin-dione 4 (vgl. Schema 2). – 2,3,5,6,7,7a-Hexahydro-1-(2',6'-dimethylphenyl)-3,3-pentamethylen-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-2,6-dion (**4d**). Zu 7,5 g (22,8 mmol) der Verbindung **2d** in 22 ml Äthanol werden 1,25 g (25 mmol) Hydrazinhydrat in 11 ml Äthanol gefügt und die weisse Suspension 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach *ca.* 20' entsteht in der Lösung ein farbloser, kristalliner Niederschlag, der nach Abkühlen auf RT. und Versetzen mit 35 ml Wasser abfiltriert und i.HV. bei RT. getrocknet wird: 4,29 g **4d** (57,9% bzgl. **2d**), Smp. 235–240°. – IR. (CHCl₃): u.a. 3390, 2900, 1695, 1450, 1385, 1275, 1155, 1087, 990, 948, 890. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,0–3,0 (*m*, 18 H); 4,50, 4,66, 4,73, 4,87 (*qa*-artig, 1 H); 7,13 (*s*, 3 H); 9,17 (*s*, 1 H).

C₁₉H₂₃N₃O₂ (325,41) Ber. C 70,13 H 7,13 N 12,92% Gef. C 70,16 H 6,93 N 12,74%

2,3,5,6,7,7a-Hexahydro-1-(3',5'-dichlorphenyl)-3,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-2,6-dion (4e). Nach obiger Vorschrift aus 12,15 g (36,8 mmol) **2e** und 2,02 g (40,5 mmol) Hydrazinhydrat. Es werden 9,77 g farblose Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus 160 ml Äthanol 7,43 g **4e** (62% bzgl. **2e**) liefern, Smp. 177–179°. – IR. (CHCl₃): u.a. 3390, 1695, 1580, 1450, 1390, 1360, 1300, 1087, 990, 913, 851. – ¹H-NMR. (CDCl₃+DMSO-d₆): 1,40 (*d*, 6 H); 1,92, 2,20 (+Sch), 2,43, 2,83, 2,93, 3,08, 3,20 (6 *s+d. ca.* 2 H); 5,00, 5,13, 5,25, 5,36 (*qa*-artig, 1 H); 7,20 (*m*, 1 H); 7,53 (*m*, 2 H); 10,62 (*s*, 1 H).

C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂ Ber. C 51,55 H 4,02 Cl 21,74 N 12,88 O 9,81%
(326,18) Gef. „ 51,49 „ 4,11 „ 21,76 „ 12,63 „ 9,90%

Herstellung von 2,3,5,6,7,7a-Hexahydro-1-phenyl-3,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-2,6-dion (4a)+2-(2,3-Dihydro-3-oxo-6-pyridazinyl)isobuttersäurephenylamid (5a). Zu 25,6 g (0,098 mmol) der Verbindung **2a** in 150 ml Äthanol werden 5,5 g (0,110 mmol) Hydrazinhydrat in 50 ml Äthanol gefügt und die Mischung 6 Std. unter Rückfluss erhitzt, heiss filtriert und über Nacht bei RT. stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle weisen nach Filtration und Trocknung i.HV. bei 60° einen Smp. von 222–224° auf und sind laut IR.-Spektrum identisch mit dem Pyridazinon **5a** (*s.* unten). Das Filtrat wird i.RV. eingengt, mit *ca.* der gleichen Menge Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert, i.HV. bei 60° getrocknet und in 200 ml Methylenchlorid heiss gelöst. Wenig Ungelöstes wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 15,20 g farblores Rohprodukt (60% bzgl. **2a**), Smp. 175–180°, laut DC.

(Benzol/Essigester 2:1) schwach verunreinigt. Umkristallisation aus Äthylacetat ergibt reines **4a**, Smp. 181-184°. - IR. (Nujol): u.a. 3175, 1710, 1680, 1493, 1380, 1370, 1274. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,37 (d, 6 H); 2,3-3,0 (m, ca. 2 H); 5,10, 5,33, 5,42, 5,55 (qa-artig, 1 H); 7,0-7,8 (m, 5 H); 10,93 (s, 1 H).

C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29) Ber. C 65,36 H 5,88 N 16,33% Gef. C 65,51 H 6,09 N 16,38%

Isomerisierung 4a → 5a. Eine Lösung von 0,5 g **4a** in 10 ml Äthanol wird mit 3 Tropfen (ca. 70 mg) Hydrazinhydrat versetzt und während 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei RT., abfiltrieren und trocknen i. HV. bei 60° werden 0,4 g Pyridazinon **5a** gewonnen, Smp. 228-233°, IR. mit authentischem Material übereinstimmend.

Herstellung von 5a. Zu 24,3 g (0,10 mol) Spiro-β-lactam **1a** [1] in 100 ml Äthanol werden 5,2 g (0,104 mol) Hydrazinhydrat in 10 ml Äthanol gefügt und nach Abklingen der exothermen Reaktion noch ca. 3 Std. bei 40° Badtemp. unter Rühren erwärmt. Dabei löst sich die anfängliche Suspension, bis nach einiger Zeit erneut Kristalle ausfallen. Es wird auf ca. die Hälfte eingeeignet, einige Std. im Eisbad gekühlt, abfiltriert und i. V. bei 80° getrocknet: 15,5 g (60% bzgl. **1**) farbloses Rohprodukt **5a**, Smp. 218-222°. Umkristallisation aus Äthanol ergibt **5a** vom Smp. 223-225°. - IR. (Nujol): u.a. 3226, 1667, 1600, 1538, 1010, 847. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,63 (s, 6 H); 6,83-7,80 (m, 7 H); 9,37 (s, 1 H); 12,97 (s, 1 H).

C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29) Ber. C 65,36 H 5,88 N 16,33% Gef. C 65,48 H 5,97 N 16,27%

Herstellung von 3,3-Dimethyl-1-phenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]octan-2,6-dion (6a). Eine Lösung von 41,4 g (0,17 mol) Spiro-β-lactam **1a** in 400 ml Essigester wird unter Zusatz von 4 g 5proz. Pd/C bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von ca. 3,66 l H₂ (Dauer ca. 8 Std., 96% d. Th.) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es werden 300 ml Methylenchlorid zugegeben, kurz erhitzt und über Kieselgur filtriert. Dreimaliges Auswaschen des Filtrats mit je 200 ml Wasser, Trocknen und Eindampfen ergibt 38,5 g (93% bzgl. **1a**) Rohprodukt **6a**. Vakuumsublimation (0,01 mm) bei 130° führt zu reinem **6a**, Smp. 149-150° (Sublimationsausbeute 87%). - IR. (CHCl₃): u.a. 1795 S, 1770, 1600, 1500, 1490, 1390, 1370, 1155, 1040, 900. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,35 (s, 6 H); 2,63 (m, 4 H); 7,33 (m, 5 H). - MS. (Einlasstemp. 65°): u.a. 245 (2, M⁺), 175 (2, M⁺ - (CH₃)₂C=C=O), 172 (4), 126 (100, M⁺ - C₆H₅-N=C=O), 111 (46, M⁺ - C₆H₅-N=C=O-CH₃), 77 (9), 70 (9, (CH₃)₂C=C=O⁺).

C₁₄H₁₅NO₃ (245,28) Ber. C 68,55 H 6,16 N 5,71% Gef. C 68,6 H 6,1 N 5,8%

Herstellung von 1-(3',5'-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3,3-dimethyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]octan-2,6-dion (6f). Eine Lösung von 57,4 g (0,15 mol) Spiro-β-lactam **1f** in 570 ml Essigester wird unter Zusatz von 6 g Raney-Nickel bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von ca. 3,5 l H₂ (Dauer 1¼ Std., 104% d. Th.) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Filtration über Kieselguhr und Eindampfen ergibt 57,9 g (100,6% bzgl. **1f**) Rohprodukt **6f**, Smp. 99-104°. Vakuum-Sublimation (0,08 Torr) bei 85-95° führt zu reinem **6f**, Smp. 100-104°. - IR. (CHCl₃): u.a. 1800 S, 1775, 1620, 1470, 1400, 1275, 1040, 900, 875. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,40 (s, 6 H); 2,66 (m, 4 H); 7,53, 7,63 (m, 3 H).

C₁₆H₁₃F₆NO₃ Ber. C 50,41 H 3,44 F 29,90 N 3,68%
(381,27) Gef. „ 50,6 „ 3,5 „ 29,7 „ 3,7%

Herstellung von 5,5-Dimethyl-4-oxoadipin-phenylamidsäure (7a). Zu 27,1 g (0,11 mol) der Verbindung **6a** in 110 ml Methanol werden unter Rühren und Eiskühlung 120 ml wässriges 1N NaOH gefügt (exotherm) und nach Entfernen des Kühlbads 3 Std. gerührt. Beim Ansäuern mit 125 ml 1N HCl scheidet sich ein Öl ab, das in 150 ml Essigester aufgenommen wird. Nach 3maligem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen verbleiben 27,4 g zähes Öl. Umkristallisation zunächst aus 150, dann aus 100 ml Benzol ergibt 21,6 g (75% bzgl. **6a**) farblose Kristalle der Amidsäure **7a**, Smp. 106-108°. - IR. (CHCl₃): u.a. 2500-3500 br., 1710, 1690 S, 1600, 1530, 1500, 1440, 1315, 1075, 690. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,47 (s, 6 H); 2,3-3,0 (m, 4 H); 6,6-7,5 (m, 5 H); 7,80 (s, 1 H); 10,6 (s, 1 H).

C₁₄H₁₇NO₄ (263,29) Ber. C 63,87 H 6,51 N 5,32% Gef. C 63,77 H 6,48 N 5,58%

Herstellung von 5,5-Dimethyl-4-oxoadipin-N-[3',5'-bis(trifluormethyl)phenyl]amidsäure (7f). Zu 27,5 g (0,072 mol) der Verbindung **6f** in 75 ml Methanol, werden unter Rühren und Eiskühlung 73 ml wässrige 1N NaOH zugefügt und nach Entfernen des Kühlbads über Nacht gerührt. Die Lösung wird filtriert und mit 37 ml 2N HCl angesäuert. Der weisse Niederschlag wird abfiltriert und i. V. bei 80° getrocknet. Es

verbleiben 28,4 g (98% bzgl. **6f**) Rohprodukt **7f** vom Smp. 163–166°. Umkristallisation aus 300 ml Toluol ergibt 26,0 g (90% bzgl. **6f**) reine, farblose Amidsäure **7f** vom Smp. 164–165°. – IR. (Nujol): u. a. 3320, 1710, 1660, 1380, 1280, 1170, 1140, 895, 680, 700. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,50 (s, 6 H); 2,2–3,2 (m, 4 H); 7,60 (s-artig, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 9,91 (s, 1 H).

C ₁₆ H ₁₅ F ₆ NO ₄	Ber. C 48,13	H 3,79	F 28,55	N 3,51%
(399,29)	Gef. „ 48,43	„ 3,96	„ 28,38	„ 3,78%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Roth*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1966 (1979).
- [2] *D. St. C. Black*, *G. M. Blackburn* & *G. A. R. Johnston*, in 'Rodde's Chemistry of Carbon compounds', Vol. I/Part D, Elsevier Publishing Company Amsterdam, London, New York, Second edition, S. 262 ff.
- [3] *M. Tišler* & *B. Stanovnik*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **9**, 221 (1968).
- [4] *A. Exinger* & *C. G. Wermuth*, *Synthesis* **1974**, 817.