

**100. Über Umsetzungen des β -Keto-adipinsäure-esters;
Synthese von Stickstoff-Heterocyclen, insbesondere Pyrrolonen
und *d,l*-Ecgoninsäure.**

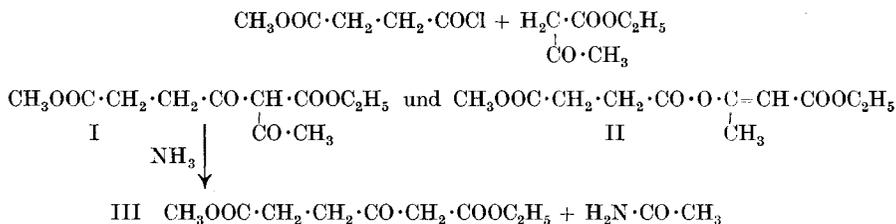
(50. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclen¹⁾)

von Paul Ruggli und Arthur Maeder.

(26. VI. 42.)

Der β -Keto-adipinsäure-dimethylester ist von *J. C. Bardhan*²⁾ dargestellt und zu Synthesen in der Sterinreihe benutzt worden. Uns interessierte diese Substanz, die zugleich β - und γ -Ketonsäure-ester ist, als Ausgangsmaterial zur Bereitung von Cyclopentanderivaten, über die später berichtet werden soll. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die bei der Darstellung des Keto-esters gemachten Erfahrungen und einige aus ihm erhaltene Stickstoff-Heterocyclen. Da nämlich dieser ölige, schwer ganz rein erhaltliche Keto-ester eine vielseitige Reaktionsfähigkeit zeigt, erwies es sich als nötig, zunächst einmal krystallisierte Derivate zu seiner allgemeinen Charakterisierung darzustellen. Wir bevorzugten dabei den von *Bardhan* nur kurz erwähnten Methyl-äthylester (III), um bei Ringschlüssen, die unter Abspaltung von Methyl- oder Äthylalkohol verlaufen, aus der Analyse die Art des Ringschlusses ermitteln zu können.

Bei der Einwirkung von Bernsteinsäure-methylester-chlorid auf Natrium-acetessigsäure-äthylester entsteht unter Abspaltung von Natriumchlorid ein Gemisch der C-Acylverbindung (I), d. h. des α -Aceto- β -keto-adipinsäure-esters und der isomeren O-Acylverbindung (II), die man als Ester der Succinyl- β -oxy-crotonsäure bezeichnen kann. Die Trennung erfolgt auf Grund der Löslichkeit der C-Acylverbindung (I) in eiskalter Sodalösung, worauf man sie durch vorsichtige Spaltung mit Ammoniak in β -Keto-adipinsäure-ester (III) überführt.



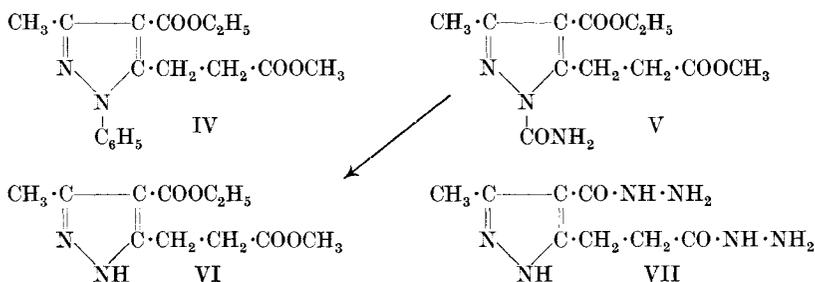
Wir haben das Gemisch der beiden Verbindungen I und II („Rohöl“) mit etwa 60% Ausbeute erhalten. Nach erschöpfender Behandlung mit Sodalösung liessen sich immer noch weitere Anteile

¹⁾ 49. Mitteilung, Helv. **24**, 899 (1941).

²⁾ Soc. **1936**, 1848, 1849.

der Substanz I mit eiskalter 4-proz. Natronlauge ausziehen. Die durch Ansäuern in guter Ausbeute erhältliche C-Acylverbindung (I) bildet nach Abtrennung von wenig Acetessigester durch Destillation im Hochvakuum ein farbloses Öl, dessen himmelblaue Kupferverbindung ($C_{11}H_{15}O_6$)₂Cu analysiert wurde. Auch die O-Acylverbindung (II) wurde als gelbes Öl vom Sdp._{12mm} 162—164° analysenrein isoliert. Sie lässt sich durch Kaliumcarbonat unter geeigneten Bedingungen in die C-Acylverbindung (I) umlagern¹⁾.

Die C-Acylverbindung (I) gibt als β -Diketon mit Phenylhydrazin schon in der Kälte unter Abspaltung von zwei Molekeln Wasser den 1-Phenyl-3-methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5-propionsäure-methylester (IV)²⁾, mit Semicarbazid den 1-Carbon-amid-3-methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5-propionsäure-ester (V). Letzterer geht beim Kochen mit Wasser unter Verseifung der Carbonamidgruppe in den 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5-propionsäure-ester (VI) über, der als Monohydrat³⁾ sowie wasserfrei erhalten wurde. Die Verbindungen (ausser IV) krystallisieren sehr gut und charakteristisch.



Bei einem Versuch, diese letztere Substanz direkt durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf die C-Acylverbindung (I) darzustellen, entstand das 3-Methyl-4-carbohydrazid-pyrazol-5-propionsäure-hydrazid der Formel VII, das auch als Di-anisalverbindung charakterisiert wurde.

Die Spaltung des C-Acylderivates (I) mit Ammoniak muss, wie bei jedem C-acylierten Acetessigester, sehr vorsichtig erfolgen, da sie prinzipiell in zwei Richtungen verlaufen kann: 1) unter Bildung von β -Keto-adipinsäure-ester (III) und Acetamid, 2) unter Bildung von Bernsteinsäure-ester-amid und Acetessigester. Letztere Spaltung lässt sich nicht ganz unterdrücken, wohl aber einschränken. In zahl-

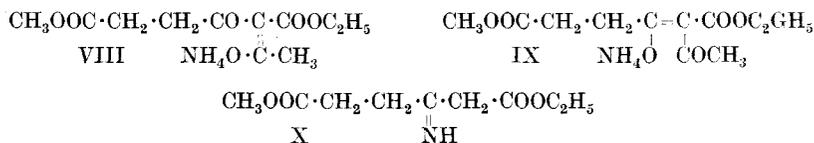
¹⁾ L. Bouveault und A. Bongert, Bl. [3] 27, 1162 (1902), haben bei einfacheren Beispielen solche Umlagerungen ausgeführt.

²⁾ Wir legen hier die Annahme zu Grunde, dass das Phenylhydrazin zuerst an der Ketogruppe des Acetylrestes angreift. Prinzipiell könnten zwei isomere Substanzen entstehen. Die in solchen Fällen übliche Doppelbezeichnung ist im experimentellen Teil durchgeführt.

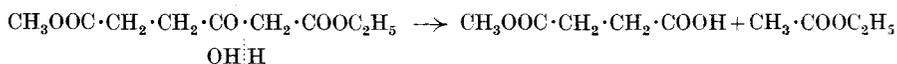
³⁾ Möglicherweise liegt im Monohydrat ein Aufspaltungsprodukt vor, das leicht wieder den Ring schliesst.

reichen Versuchen stellten wir die besten Bedingungen für diese Ammonolyse fest, die an bestimmte Zeiten, Temperaturen und Ammoniakmengen gebunden ist. Dauert die Einwirkung des Ammoniaks nämlich zu lange, so reagiert auch eine Estergruppe unter Amidbildung (XIV) und es findet Ringschluss zu Pyrrolonessigester (XIII) statt.

Als erstes Produkt der Einwirkung von trockenem Ammoniak auf die C-Acylverbindung (I) in der Kälte konnten wir die Bildung eines krystallisierten Enol-ammoniumsalzes (VIII oder IX) feststellen, das sich als Derivat des Ausgangsmaterials durch den leichten Übergang in dessen Kupferverbindung kennzeichnet. Bei 3-stündigem Stehen mit einem bestimmten Ammoniaküberschuss bei 25—30° tritt die gewünschte Ammonolyse ein, wobei sich neben Acetamid der β -Keto-adipinsäure-ester grossenteils in Form seines ätherlöslichen Ketimids (X) bildet. Letzteres lässt sich unter gewissen Bedingungen als ölige Substanz isolieren und auch beim normalen Versuch als erstes Spaltungsprodukt sicher nachweisen. Es muss sorgfältig durch wiederholte Behandlung mit Salzsäure gespalten werden, da es sonst bei der nachfolgenden Destillation zu stickstoffhaltigen Kondensationsprodukten (XI und XIII) führt.

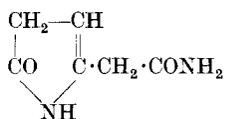


Bei richtig geleiteter Operation erhält man den β -Keto-adipinsäure-ester (III) als farbloses Öl vom Sdp._{0,015 mm} 109° (Thermometer über der siedenden Flüssigkeit, Badtemperatur 130—133°). Als Kriterium der Reinheit kann man — neben vollständiger Freiheit von Schlieren — die rasche Bildung der Kupferverbindung (C₉H₁₃O₅)₂Cu benutzen. Unreine Präparate geben die Reaktion erst nach mehrstündigem Stehen oder gar nicht. Der reine Ester ist in einem kühlen Raum lange haltbar. In einem älteren Präparat, das ohne Vorsicht aufbewahrt worden war, haben wir Bernsteinsäure-halbester und Essigester gefunden, was auf eine Säurespaltung in folgendem Sinn hinweist:

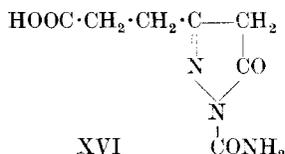


Jedes Präparat des Keto-esters (III) muss übrigens vor der Destillation auf Abwesenheit von Stickstoff¹⁾ geprüft werden. Kleine

¹⁾ Die Störungen, welche amidhaltige Substanzen bei der Spaltung von Di-acyl-essigestern bewirken, wurden auch von *H. Hunsdiecker*, *B.* **75**, 447 (1942), beobachtet, doch konnten wir seine Natriummethyolat-Methode wegen der unvermeidlichen Umesterung nicht anwenden.



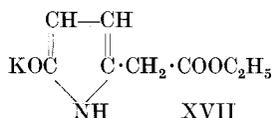
XV



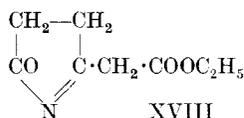
XVI

Das erwähnte Enol-ammoniumsals (XIV) gibt mit Semicarbazid die 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure (XVI), die auch direkt aus β -Keto-adipinsäure-ester erhältlich ist, wenn man diesen mit kaltem alkoholischem Kaliumhydroxyd verseift und dann mit Semicarbazid behandelt.

Der oben erwähnte 5-Pyrrolon-2-essigester (XIII) wurde einigen Verseifungsversuchen unterworfen, da die zugehörige Säure auf ihre Eignung als Pflanzenwuchsstoff geprüft werden soll. Bisher wurde folgendes festgestellt: Bei milder Behandlung mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd entsteht — ohne Angriff auf die Estergruppe — ein Enolsalz (XVII), das durch verdünnte Salzsäure in ein Isomeres des Pyrrolonessigesters übergeht, für das wir auf Grund einer Arbeit von *S. R. Best* und *J. F. Thorpe*¹⁾ über ähnliche Verbindungen die Pyrroleninform (XVIII) in Betracht ziehen.



XVII



XVIII

Durch kurzes Kochen mit Tetrachlorkohlenstoff geht letztere Verbindung wieder in die normale Form XIII über. Schüttelt man den Pyrrolonessigester (XIII) mit sehr verdünnter wässriger Natronlauge, so tritt ebenfalls die Isomerierung zu XVIII ein.

Eine eigentliche Verseifung der Estergruppe zur freien Pyrrolonessigsäure scheint durch längere Behandlung mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd einzutreten, doch wird bei nicht sehr vorsichtigem Arbeiten leicht der Ring unter Ammoniakentwicklung aufgespalten.

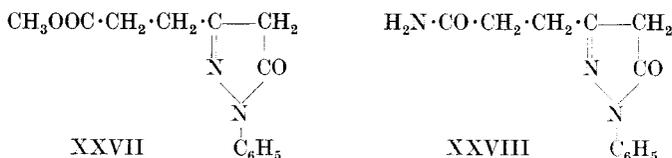
b) Verhalten gegen Amine.

Mit Methylamin entsteht der 1-Methyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XIX), der bereits von *R. Lukeš*²⁾ auf anderem Wege erhalten wurde. Mit Äthylamin und höheren Aminen entstehen recht beständige Ketimide, die sich erst durch Einwirkung von Ammoniak zum Ring kondensieren. So gibt Äthylamin mit β -Keto-adipinsäure-ester nach vorübergehender Rotfärbung (Enolsalz) das durch Destillation rein isolierbare ölige Äthylimid (XX), welches durch mehrstündiges Stehen mit kaltem Ammoniak in 1-Äthyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXI) übergeht.

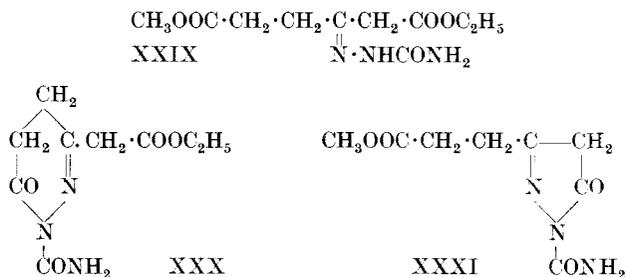
¹⁾ Soc. **95**, 1520—21 (1909).

²⁾ Coll. trav. chim. Tchécoslovaquie **4**, 85 (1932); C. **1932**, I, 3062.

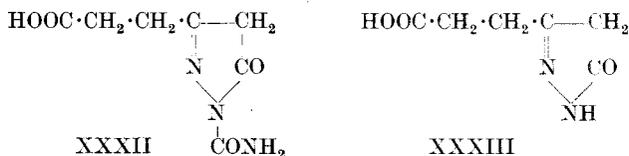
Mit Phenylhydrazin in 50 proz. Essigsäure bildet der β -Keto-adipinsäure-ester ein flüssiges Phenylhydrazon, das beim Stehen unter Ringschluss in den krystallisierten 1-Phenyl-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXVII) übergeht, der seinerseits beim Stehen mit konz. Ammoniak das Amid (XXVIII) bildet



β -Keto-adipinsäure-ester gibt mit Semicarbazid ein krystallisiertes Semicarbazon (XXIX), das je nach den Bedingungen in einen Fünf- oder Sechsring übergehen kann. Beim Kochen mit Alkohol entsteht durch Reaktion mit der entfernteren Methylestergruppe der Sechsring des 1-Carbonamid-6-oxo-tetrahydro-pyridazin-3-essigesters (XXX). Beim Stehen mit wässrigem Ammoniak bildet sich der Fünfring des 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylesters (XXXI).

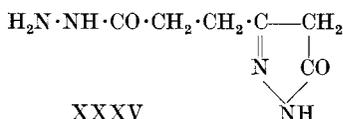
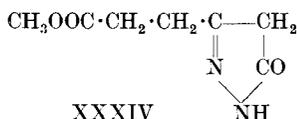


Behandelt man den letztgenannten Fünfring (XXXI) mit heisser Natriumäthylatlösung — was ursprünglich eine zweite Ringkondensation bewirken sollte —, so wird die Estergruppe zur Säure (XXXII) verseift. Durch Erhitzen mit Salzsäure wird auch die Carbonamidgruppe unter Bildung der 5-Pyrazolon-3-propionsäure (XXXIII) abgespalten. Diese freien Säuren sind nicht mehr in organischen Medien, wohl aber in heissem Wasser löslich.



Um den letzteren Typus auch direkt darzustellen, haben wir Hydrazin auf β -Keto-adipinsäure-ester einwirken lassen. Bei milder Einwirkung, d. h. in alkoholisch-wässriger Lösung, entsteht der 5-Pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXXIV), bei etwas stärker-

rer Einwirkung (Weglassung des Lösungsmittels) das 5-Pyrazolon-3-propionsäure-hydrazid (XXXV).



Dem Kuratorium der *Ciba*-Stiftung und der *J. Brodbeck-Sandreuter*-Stiftung sprechen wir für die Gewährung von Mitteln unsern verbindlichen Dank aus.

Experimenteller Teil.

α -Aceto- β -keto-adipinsäure-äthyl-methylester (I).

Zur Darstellung des Bernsteinsäure-methylester-chlorids wurden 106 g Bernsteinsäure-anhydrid (Präparat *Kahlbaum* „reinst“¹⁾) mit 86 cm³ absolutem Methylalkohol (geringer Überschuss) auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Nach ca. 45 Minuten war das Anhydrid völlig gelöst, worauf man den geringen Überschuss von Methylalkohol (etwa 5 cm³) rasch abdestillierte. Das Reaktionsprodukt wurde heiss in eine grosse Schale gegossen. Beim Erkalten schied sich der Halbestер quantitativ ab. Die noch etwas alkoholfuchten Krystalle waren nach dem Trocknen an der Luft rein, Smp. 58°. — Will man umkrystallisieren, so erwärmt man — etwas abweichend von dem Reinigungsverfahren der Literatur²⁾ — mit 350 cm³ Schwefelkohlenstoff (Bildung von zwei Schichten) und versetzt allmählich mit etwa 150 cm³ Äther, bis gerade eine homogene Lösung entstanden ist. Im Eisschrank krystallisieren grosse Tafeln des Halbesters, die nach dem Absaugen an der Luft getrocknet werden; Ausbeute: 117,7 g.

Der Umsatz des Halbesters mit Thionylchlorid erfolgt nach *E. E. Blaise* und *A. Koehler*³⁾, indem man 140 g Bernsteinsäure-monomethylester mit 145 g Thionylchlorid (15% Überschuss, Präparat *Kahlbaum* „rein“) versetzt und die Reaktion nach Aufsatz eines Rückflusskühlers mit Calciumchloridrohr bei gewöhnlicher Temperatur einsetzen lässt. Nach 1 Stunde lässt die Gasentwicklung etwas nach, worauf man im Wasserbad von 45—48° (Innentemperatur 37—42°) noch 3 Stunden erwärmt. Nach Stehen über Nacht wird durch Erwärmen im Vakuum bis auf 45° das Thionylchlorid vertrieben. Oberhalb 45° beginnt bei 12 mm das Esterchlorid zu destillieren; Ausbeute 160 g.

Die Einwirkung des Esterchlorids auf Natrium-acetessigester erfolgt nach *J. C. Bardhan*⁴⁾, wobei die vorausgehende Umsetzung

¹⁾ Nicht umkrystallisierte Präparate von Bernsteinsäure-anhydrid enthalten meist Spuren von Phosphoroxchlorid bzw. Phosphorsäure, die bei der Veresterung katalytisch wirken. Es tritt dann schon während der einseitigen Veresterung die Bildung von Bernsteinsäure-dimethylester ein. Aus 73,2 g rohem Anhydrid (aus Bernsteinsäure und Phosphorpentachlorid) und 59,6 cm³ Methylalkohol wurden z. B. 69 g Mono-methylester und 12,2 g Di-methylester erhalten. Nach vorherigem Waschen des gepulverten Anhydrids mit Schwefelkohlenstoff und Äther entsprach die Ausbeute an Mono-methylester der Theorie. ²⁾ *Bone, Sudborough und Sprankling*, Soc. **85**, 539 (1904).

³⁾ Bl. [4] **7**, 226 (1910).

⁴⁾ Soc. **1936**, 1848. Der Verfasser beschreibt ausführlich die Einwirkung des Bernsteinsäure-methyl-esterchlorids auf Natriumacetessigsäure-methylester, doch erwähnt er auch kurz den Umsatz mit dem Äthylester.

von Natrium und Acetessigester zweckmässig nicht in Kältemischung sondern nur unter Eiskühlung vorgenommen wird. 23,8 g unter Xylol pulverisiertes und mit Äther gewaschenes Natrium wird unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eis in 1 Liter absolutem Äther suspendiert und allmählich mit 120 g Acetessigsäure-äthylester versetzt. Nach anhaltendem Rühren über Nacht (ohne Kühlung) wird der Natrium-acetessigester-Brei mit Eis-Kochsalz gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 155 g Bernsteinsäure-methylester-chlorid in 300 cm³ absolutem Äther in 2—3 Stunden zugetropft. Nach Stehen über Nacht kocht man unter Rückfluss 1 Stunde auf dem Wasserbad, kühlt mit Eis und zerlegt unter Rühren mit wenig eisgekühlter halbkonzentrierter Salzsäure, bis eben saure Reaktion auftritt. Die ätherische Lösung, welche zur Hauptsache die C- und O-Acylverbindung (I und II) enthält, wird im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Schicht viermal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt, worauf man die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat trocknet und auf dem Wasserbad grösstenteils abdestilliert.

Aus dem verbleibenden orangegelben Öl wird durch etwa 15 bis 20-maliges Ausschütteln mit je 50 cm³ eisgekühlter gesättigter Sodaauslösung die C-Acylverbindung (α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester I) herausgelöst, worauf man die vereinigten Sodaauszüge unter Kühlung mit 3-n. Salzsäure ansäuert, viermal ausäthert (1,2 bis 1,5 Liter) und den Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Der rote ölige Rückstand wird im Hochvakuum bei 0,1—0,15 mm Druck und einer Badtemperatur von 160—175° (das Thermometer über der Flüssigkeit zeigt 129—131°) destilliert. Hierbei muss ein kleiner Vorlauf bis zur Badtemperatur von 120°, der zur Hauptsache aus Acetessigester besteht, abgetrennt werden. Ausbeute aus 125 g rohem Öl 115 g farblose C-Acylverbindung (I).

Die Kupferverbindung entsteht beim Schütteln einiger Tropfen mit wenig Alkohol und konz. wässriger Kupfer(II)-acetatlösung; sie bildet himmelblaue rhombische Täfelchen, leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform, unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Wasser. Aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert Smp. 85°.

4,019 mg Subst. gaben 7,055 mg CO₂, 1,995 mg H₂O und 0,573 mg CuO ¹⁾

C ₂₂ H ₃₀ O ₁₂ Cu	Ber. C 48,02	H 5,50	Cu 11,56%
	Gef. „ 47,88	„ 5,55	„ 11,39%

Analog entsteht die weisse Quecksilber(II)-verbindung, die weisse Nickelverbindung (Smp. 112°), die gelbbraune Palladium(II)-verbindung (Smp. 138°) und die rosarote Kobaltverbindung (Smp. 94°).

(Methylester-succinyl)- β -oxy-crotonsäure-äthylester
(„O-Acylverbindung“) (II).

Das bei der Reaktion des Bernsteinsäure-esterchlorids mit Natriumacetessigester entstandene in Soda unlösliche Öl (82 g)

¹⁾ Die Bestimmung des Kupfers als Rückstand ist natürlich nur zulässig, wenn die Kupferverbindung auch nicht spurenweise flüchtig ist.

wurde zunächst unter 12 mm Druck von viel Acetessigester (16,2 g) befreit, welcher bei 78—81° (Bad 90—110°) überging. Das im Kolben verbliebene Öl (65,8 g) wurde hierauf unter 0,01 mm Druck im Hochvakuum fraktioniert; es lieferte im wesentlichen 3 Fraktionen:

1. Fraktion: 45—61° (Bad 76—90°) 2,5 g Acetessigester.
2. Fraktion: 61—92° (Bad 90—130°) 6,7 g Mischfraktion.
3. Fraktion: 92—115° (Bad 130—160°) 44,3 g gelbes Öl.

Als Rückstand verblieben 10 g eines zähen Harzes.

Fraktion 3 gab weder eine Kupferverbindung noch ein Semicarbazon, wohl aber eine blutrote Färbung mit Eisen(III)-chloridlösung in Alkohol. Zur Entfernung der letzten Reste von C-Acylverbindung wurde nach dem Verdünnen mit Äther viermal mit etwa 50 cm³ eisgekühlter 4-proz. Natronlauge rasch durchgeschüttelt; die vereinigten alkalischen Auszüge wurden dann in der bekannten Weise verarbeitet. Es hinterblieb ein Öl, welches fraktioniert weitere 8 g reinen α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) lieferte, der durch seine Kupferverbindung identifiziert wurde.

Die ätherische Lösung des alkali-unlöslichen Anteils wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Bei 12 mm Druck gingen nach einem Vorlauf von 3,2 g unreinem Acetessigester (wahrscheinlich von teilweiser Spaltung herrührend) 11 g annähernd reine O-Acylverbindung (II) vom Sdp. 166° bis 168° (Bad 205—208°) über, welche für die Analyse redestilliert wurden. Die reine O-Acylverbindung (II) ist im Vakuum unzersetzt destillierbar, Sdp._{12 mm} 162—164°; sie stellt ein schwach gelbes, fast geruchloses, in Alkali unlösliches Öl dar, welches mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung zeigt.

5,956 mg gaben 11,775 mg CO₂ und 3,415 mg H₂O

$C_{11}H_{16}O_6$	Ber. C 54,07	H 6,61%
	Gef. „ 53,92	„ 6,42%

Umlagerung der O-Acylverbindung(II) in α -Aceto- β -keto-adipin-säureester (I)¹).

5 g reine O-Acylverbindung wurden mit 15 g Essigester, 6 g Kaliumcarbonat und 1 g Acetessigester 4 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf mit Eis vermischt, mit 3-n. Salzsäure schwach angesäuert und ausgeäthert. Zur Abtrennung der C-Acylverbindung (I) wurde fünfmal mit etwa 20 cm³ eiskalter gesättigter Sodalösung durchgeschüttelt und die vereinigten Auszüge in der beschriebenen Weise verarbeitet. Es wurden 2,2 g eines gelben Öles gewonnen, welches nach der Fraktionierung im Hochvakuum 1,5 g (30% der Theorie) an reinem α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) ergab. Die Identifizierung erfolgte mittels der Kupferverbindung.

¹) Vgl. z. B. L. Bouveault und A. Bongert, Bl. [3] 27, 1162 (1902).

1-Phenyl-3(5)-methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5(3)-propionsäure-methylester (IV).

4 g α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) in 5 cm³ Alkohol werden unter Eiskühlung allmählich mit einer Lösung von 2 g Phenylhydrazin in 20 cm³ 50-proz. Essigsäure vermischt. Nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur fällt man mit Wasser und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers verbleibende dunkelbraune viskose Flüssigkeit destilliert im Hochvakuum unter einem Druck von 0,008 mm und bei einer Badtemperatur von 160—165° bei 141—143° als goldgelbe Flüssigkeit, Ausbeute 3,6 g.

4,311 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (20,5°, 749 mm)
C₁₇H₂₀O₄N₂ Ber. N 8,86 Gef. N 8,99%

1-Carbonamid-3(5)-methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5(3)-propionsäure-methylester (V).

Eine Lösung von 2 g Kaliumacetat in 8 cm³ Alkohol wird mit 5 g α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) versetzt und eine Lösung von 2,3 g Semicarbazid-hydrochlorid in 10 cm³ Wasser zugegeben. Beim Schütteln und Kühlen krystallisieren 3,6 g Kondensationsprodukt in farblosen Blättchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther den Smp. 94° zeigen. Leicht löslich in Alkohol, Äther, mässig in kaltem Benzol, unlöslich in Petroläther. In kaltem Wasser ist die Substanz schwer löslich, in heissem löst sie sich unter Übergang in das nächste Präparat.

4,269 mg Subst. gaben 7,980 mg CO₂ und 2,285 mg H₂O
2,300 mg Subst. gaben 0,304 cm³ N₂ (21,5°, 728 mm)
C₁₂H₁₇O₅N₃ Ber. C 50,86 H 6,05 N 14,84%
Gef. „ 50,98 „ 5,99 „ 14,68%

3(5)-Methyl-4-carbäthoxy-pyrazol-5(3)-propionsäure-methylester (VI).

Krystallisiert man die vorige Substanz aus heissem Wasser um oder kocht man sie einige Minuten mit Wasser, so tritt Gasentwicklung ein (Kohlendioxyd) und beim langsamen Erkalten krystallisieren in quantitativer Ausbeute 2—5 cm lange seidenglänzende Nadeln, die nach dem Umlösen aus Wasser den Smp. 57—58° zeigen. Die Nadeln verlieren im Exsikkator über Calciumchlorid 1 Mol Krystallwasser und werden undurchsichtig und spröde (Umwandlung in kleine Prismen). Diese Umwandlung erfolgt auch beim Umkrystallisieren aus organischen Lösungsmitteln, jedoch nicht sofort, sondern erst nach mehrstündigem Liegen der Krystalle unter dem betreffenden Medium. So erhält man die wasserfreie Substanz durch Umkrystallisieren der wasserhaltigen vom Smp. 57—58° aus einer Mischung von 1 Teil Tetrachlorkohlenstoff und 1 Teil Petroläther und Stehen über

Nacht als kleine Prismen vom Smp. 79—80°. Ein im Exsikkator getrocknetes Präparat zeigt den gleichen Schmelzpunkt. Beide Formen sind leicht löslich in kaltem Alkohol, Äther, Benzol, Trichloräthylen, mässig in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, leicht dagegen in der Wärme. Schwer löslich in Petroläther, Cyclohexan und in kaltem Wasser.

4,099 mg Subst. gaben 7,650 mg CO ₂ und 2,540 mg H ₂ O			
	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ N ₂ +H ₂ O	Ber. C 51,13	H 7,03%
		Gef. „ 50,90	„ 6,93%
4,773 mg Subst. ¹⁾ gaben 9,620 mg CO ₂ und 2,840 mg H ₂ O			
4,696 mg Subst. ²⁾ gaben 9,475 mg CO ₂ und 2,805 mg H ₂ O			
2,507 mg Subst. gaben 0,262 cm ³ N ₂ (21°, 728 mm)			
	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ N ₂	Ber. C 54,97	H 6,71
			N 11,67%
		Gef. „ 54,97; 55,03	„ 6,66; 6,68
			„ 11,62%

3(5)-Methyl-4-carbohydrazid-pyrazol-5(3)-propionsäurehydrazid (VII).

1 g α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) wurde unter Eiskühlung mit 0,8 g Hydrazinhydrat vermischt und nach 24-stündigem Stehen mit 5 cm³ Alkohol kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Alkohols hinterblieb ein rosarot gefärbtes Öl, welches bald zu einem schmierigen Krystallbrei erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton wurde die Masse mit einer warmen Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und wenig absolutem Alkohol gewaschen und aus heissem absolutem Alkohol umkrystallisiert. Die Substanz sintert von 133° an und schmilzt unter Zersetzung bei 140°. Kleine rhombische Krystalle, die sich beim Liegen an der Luft röten, sehr leicht löslich in Wasser, mässig in absolutem Methanol, schwer in kaltem absolutem Äthanol. Die Substanz ist in den meisten übrigen organischen Lösungsmitteln schwer- bis unlöslich und gibt mit Eisen(III)-chlorid eine hellrote Färbung.

3,625 mg Subst. gaben 5,215 mg CO ₂ und 2,105 mg H ₂ O			
1,688 mg Subst. gaben 0,508 cm ³ N ₂ (16°, 734 mm)			
	C ₈ H ₁₄ O ₂ N ₆ +H ₂ O	Ber. C 39,32	H 6,60
			N 34,42%
		Gef. „ 39,23	„ 6,50
			„ 34,33%

Die nähere Charakterisierung des aus absolutem Alkohol eigentümlicherweise mit 1 Mol Wasser krystallisierenden Hydrazids erfolgte mit Hilfe seiner

Di-anisalverbindung. Die schwach essigsäure, alkoholisch-wässrige Lösung des 3(5)-Methyl-4-carbohydrazid-pyrazol-5(3)-propionsäurehydrazids wurde bei Zimmertemperatur mit etwas frisch destilliertem Anisaldehyd energisch geschüttelt. Es bildete sich bald ein mikrokrystallinisches Pulver, welches abgesaugt und mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen wurde. Aus der 10-fachen Menge Alkohol krystallisierten farblose Blättchen vom Smp. 219—220°.

3,570 mg Subst. gaben 8,170 mg CO ₂ und 1,870 mg H ₂ O			
2,094 mg Subst. gaben 0,326 cm ³ N ₂ (16°, 744 mm)			
	C ₂₄ H ₂₆ O ₄ N ₆	Ber. C 62,30	H 5,67
			N 18,18%
		Gef. „ 62,41	„ 5,86
			„ 18,00%

¹⁾ Über Calciumchlorid 48 Stunden getrocknet.

²⁾ Aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther umkrystallisiert.

β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (III).

In eine Lösung von 70 g reinem α -Aceto- β -keto-adipinsäure-äthyl-methyl-ester in 200 cm³ absolutem Äther wird nach Kühlung mit Kältemischung so lange trockenes Ammoniakgas¹⁾ mit einer Geschwindigkeit von 3—4 Blasen pro Sekunde eingeleitet, bis der Geruch des Gases am Natronkalk-Verschlussrohr des Reaktionskolbens gerade wahrnehmbar wird, was ungefähr eine halbe Stunde beansprucht. Es scheidet sich nach und nach das Enolammoniumsalz des Ausgangsmaterials (VIII oder IX) als weisser flockiger Niederschlag ab²⁾. Nach ungefähr 12stündigem Stehen (über Nacht) bei Zimmertemperatur (nicht unter 15°) verschwindet allmählich der Niederschlag und es bilden sich zwei klare Schichten. Die obere Schicht ist schwach gelb und besteht aus der ätherischen Lösung des β -Keto-adipinsäure-esters und seines Ketimids; die untere Schicht ist rotgelb und enthält vorwiegend Acetamid neben etwas Ammoniumsalz der Enolform des β -Keto-adipinsäure-esters. Zweckmässiger wird die Spaltung des Enol-ammoniumsalzes VIII durch etwa dreistündiges Stehen unter Natronkalkverschluss bei 25—30° vorgenommen, bis sich zwei klare Schichten bilden. Aus der unteren Schicht kristallisiert beim Kühlen Acetamid in langen Nadeln.

In beiden Fällen versetzt man ohne Trennung im Scheidetrichter mit etwas Eis, säuert mit 2-n. Salzsäure bis zur schwachsauren Reaktion gegen Lackmus an, trennt die Ätherlösung ab und äthert die wässrige Schicht noch dreimal aus. Die vereinigten Ätherlösungen werden dann zweimal mit etwa 50 cm³ eiskalter 3-n. Salzsäure zur vollständigen Zerlegung des Ketimids kräftig durchgeschüttelt, hierauf mit konz. eiskalter Sodalösung zur Entfernung von wenig unverseiftem Ausgangsmaterial (ca. 2 g) und schliesslich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und das verbleibende rotgelbe Öl eine halbe Stunde an der Wasserstrahlpumpe auf 90—100° erwärmt, um Spuren von Lösungsmittel und ein wenig Acetessigeste (1 g) zu entfernen. Nun wird unter 0,015 mm Druck bei einer Badtemperatur bis 125° zunächst ein vorwiegend aus Acetessigeste bestehender Vorlauf (4 g) abgetrennt, worauf bei der Badtemperatur von 130—133° und einer konstanten Innentemperatur von 109° (Thermometerkugel zwischen dem niedrigen Ablaufrohr und der siedenden Flüssigkeit, Destillation mit feinsten Kapillare in gewöhnlichem Kolben) 29—31 g reinen schlierenfreien β -Keto-adipinsäure-esters als farbloses Öl übergehen. Die Ausbeute an reinem Ester beträgt rund 50% der Theorie bezogen auf den angewandten α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester.

¹⁾ Das Ammoniak aus einer Bombe wurde durch einen Calciumoxydturm, ein Natronkalkrohr und ein Kaliumhydroxydrohr getrocknet.

²⁾ Eine Probe des Niederschlags gibt mit konz. Kupfer(II)-acetatlösung sofort die Kupferverbindung des α -Aceto- β -keto-adipinsäure-esters.

Die Kupferverbindung entsteht durch Schütteln einer Lösung von reinem β -Keto-adipinsäure-ester in wenig Alkohol mit konz. wässriger Kupfer(II)-acetat-Lösung, wobei ein Zusatz von Natriumacetat günstig ist. Man saugt die ausgeschiedenen meergrünen Nadeln ab, wäscht sie mit kaltem Wasser und krystallisiert aus einer Mischung von 1 Teil Alkohol und 5 Teilen Wasser um. Smp. 124—125°, leicht löslich in Benzol (gelbgrün), in Chloroform (grün) und warmem Alkohol (grün), schwer löslich in Petroläther oder Wasser. Durch warmes Wasser wird die Verbindung zersetzt.

4,608 mg Subst. gaben 7,810 mg CO₂ und 2,300 mg H₂O

4,608 mg Subst. gaben 0,774 mg CuO

C₁₈H₂₆O₁₀Cu Ber. C 46,37 H 5,63 Cu 13,65%

Gef. „ 46,22 „ 5,58 „ 13,42%

Weitere Reaktionen bei der Spaltung von α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester mit Ammoniak.

Leitet man in die ätherische Lösung des Ausgangsmaterials zu lange Ammoniak ein und sorgt man ferner nicht für gründliche Zerlegung des gebildeten Ketimids (β -Imino-adipinsäure-ester, bzw. das entsprechende En-amin), so treten die im theoretischen Teil erörterten Komplikationen ein. Von den zahlreichen Versuchen, die zum Studium der Spaltungsreaktion unternommen wurden, beschreiben wir ein Beispiel, bei dem diese Nebenreaktionen deutlich in Erscheinung traten.

In eine Lösung von 20 g reinem α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester (I) in 40 cm³ absolutem Äther wurde unter Kühlung mit Kältemischung bei einer mässigen Blasengeschwindigkeit 3 Stunden lang trockenes Ammoniak eingeleitet. Nach 24-stündigem Stehen wurde mit Eis versetzt und unter Rühren mit 2-n. Salzsäure schwach angesäuert. Im Scheidetrichter wurde hierauf das Ganze nochmals kräftig durchgeschüttelt, die Ätherlösung abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und vom Äther befreit. Das verbliebene Öl wurde im Hochvakuum bei 0,025 mm Druck in 5 Fraktionen zerlegt:

Fraktion	Badtemperatur	Menge
1.	80—113°	0,7 g farblose Flüssigkeit.
2.	113—125°	1,2 g zu Krystallen erstarrendes Öl.
3.	125—135°	1,9 g farbloses Öl.
4.	135—145°	3,8 g farbloses Öl.
5.	145—155°	1,4 g gelbes Öl.
Undestillierbarer Rückstand: 1,4 g rotes, viskoses Öl.		

Die 1. Fraktion enthielt nur Spuren von gebundenem Ammoniak¹⁾ und bestand aus fast reinem Acetessigester, welcher durch seine Kupfer(II)-verbindung (Smp. 192°) nachgewiesen wurde.

Die 2. Fraktion bildete schon bei der Destillation farblose Krystalle im Kühler, welche auf Ton abgepresst den Schmelzpunkt 32° zeigten und mit β -Amino-crotonsäure-ester identisch waren. Mit konz. Kupfer(II)-acetat-Lösung entstand die Kupferverbindung des Acetessigesters und auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid-Lösung eine intensive violettrote Färbung. Eine weitere Probe wurde durch Erwärmen mit ätherischem Paraldehyd in Dihydro-collidin-dicarbon-säure-diäthylester²⁾ vom Smp. 127° übergeführt, der auch durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Die 3. Fraktion enthielt viel Ketimide (X und Amino-croton-säure-ester) und schied auf Zusatz von konz. Kupfer(II)-acetat-Lösung nach längerem Stehen (2 Tage) unvollständig ein Gemisch der Kupferverbindungen von Acetessigester mit β -Keto-adipinsäure-ester ab, welches durch Behandlung mit Alkohol getrennt wurde. Die Kupferverbindung des β -Keto-adipinsäure-esters ist in kaltem Alkohol ziemlich löslich, die des Acetessigesters schwer löslich.

Die 4. Fraktion spaltete beim Erwärmen mit Natronlauge ebenfalls Ammoniak ab, gab aber mit konz. Kupfer(II)-acetat-Lösung ziemlich prompt und voluminös die hellblau-grüne Kupferverbindung des β -Keto-adipinsäure-esters, Smp. roh 122—124°. Diese Fraktion dürfte aus einem Gemisch von β -Keto-adipinsäure-ester und seinem Ketimid (X) bestehen. Die Bildung dieses β -Imino-adipinsäure-esters (X) bei der Spaltungsreaktion zeigt sich im Entstehen des Kondensationsproduktes XI im Destillationsrückstand. Der Nachweis in vorliegendem Gemisch wurde aber durch Überführung des β -Imino-adipinsäure-esters in 5-Pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XIII) erbracht, die als Nebenreaktion bei Kondensationsversuchen mit ketimidhaltigem β -Keto-adipinsäure-ester auftrat. Diese Nebenreaktion unterblieb, wenn das Gemisch vorher mit verdünnter Salzsäure in der Kälte gewaschen worden war.

In eine Lösung von 5 g ketimidhaltigem Ester (aus einem grösseren Ansatz erhalten) in 15 cm³ absolutem Benzol wurde innerhalb einer halben Stunde 1 g fein zerschnittenes Natrium eingetragen. Nach dem Nachlassen der Wasserstoffentwicklung wurde 1½ Stunden auf dem Wasserbad zum schwachen Sieden erwärmt, nach dem Erkalten mit etwas Eis vermischt und nach Zusatz von Äther (zur Vermeidung des Ausfrierens von Benzol) unter Rühren mit 2 cm³ Eisessig angesäuert. Nach Abtrennung der Benzol-Äther-Lösung

¹⁾ Der Nachweis erfolgte, wie auch bei den folgenden Fraktionen, durch Erhitzen einer Probe mit konz. Natronlauge.

²⁾ Vgl. *J. N. Collie*, A. **226**, 314 (1884).

wurde die wässrige Lösung nochmals ausgeäthert und die vereinigten Ätherlösungen nach Waschen mit wenig Sodalösung und Wasser mit Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wurden die Lösungsmittel im Vakuum bei erhöhter Temperatur entfernt und das gelbe Öl (3,5 g) über Nacht in den Eisschrank gestellt. Es krystallisierten 0,7 g Pyrrolon-essigester (XIII), die nach Umlösen aus wenig Alkohol, dann aus Cyclohexan glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 81,5° bildeten (vgl. die später beschriebene Darstellung).

5. Fraktion: Nach längerem Stehen in einem kühlen Raum, dann in Kältemischung schieden sich aus diesem Öl Nadeln von Pyrrolon-essigester (XIII) aus. Das beim Erwärmen einer Probe des Öls mit konz. Natronlauge abgespaltene Ammoniak dürfte grösstenteils aus diesem Pyrrolon-essigester stammen, der hierbei in Bernstein-säure, Essigsäure, Alkohol und Ammoniak gespalten wird. Der ölige Anteil der Fraktion gab nach zweitägigem Stehen auch spärlich die Kupferverbindung des β -Keto-adipinsäure-esters.

Rückstand: Die alkoholische Lösung des Destillationsrückstandes schied auf Zusatz von viel konz. wässriger Kupfer(II)-acetat-Lösung einen schmutzig-grünen Niederschlag der Kupferverbindung des Kondensationsproduktes XI (0,6 g) aus, der aus viel heissem Alkohol rasch umkrystallisiert, matt-grüne verfilzte Nadelchen bildet, die unter Zersetzung bei 185—186° schmelzen. Die Verbindung zersetzt sich beim Kochen mit Alkohol.

4,479 mg Subst. gaben 8,185 mg CO₂, 2,200 mg H₂O und 0,475 mg CuO

7,578 mg Subst. gaben 0,234 cm³ N₂ (14°, 743 mm)

$C_{32}H_{44}O_{16}N_2Cu$	Ber. C	49,49	H	5,72	N	3,61	Cu	8,19%
	Gef. „	49,84	„	5,50	„	3,59	„	8,47%

Diese Kupferverbindung wurde mit eiskalter 20-proz. Schwefel-säure unter Äther im Scheidetrichter geschüttelt, bis Lösung und Blau-färbung in der wässrigen Schicht eintrat. Die Ätherlösung wurde abge-trennt und getrocknet; sie hinterliess nach Verdunsten das Kondensationsprodukt XI in schönen, zu Drusen vereinigten Nadeln vom Schmelzpunkt 50—52°, die sich aus Petroläther umkrystallisieren lies-sen. Der Ester XI ist in den meisten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther leicht löslich und gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine intensive dunkelviolette Färbung. Durch Erwärmen mit Wasser erfolgt Zersetzung.

4,169 mg Subst. gaben 8,205 mg CO₂ und 2,460 mg H₂O

9,606 mg Subst. gaben 0,328 cm³ N₂ (14°, 743 mm)

$C_{16}H_{23}O_8N$	Ber. C	53,75	H	6,49	N	3,92%
	Gef. „	53,68	„	6,60	„	3,97%

Semicarbazon (XII). Es entsteht beim Schütteln und Kühlen einer mit konz. wässriger Semicarbazid-hydrochlorid-Lösung versetzten alkoholischen Lösung des Esters (XI) unter Zusatz von etwas Kaliumacetat. Leicht löslich in Chloroform, löslich in warmem Alkohol oder Benzol, schwer dagegen in den letzteren Lösungsmitteln in der Kälte sowie in Äther oder Wasser. Aus heissem Alkohol umkrystallisiert stellt der Körper schnee-

blumenähnliche Krystalle dar, die bei 128° etwas sintern und bei 131° schmelzen. Beim Kochen mit Wasser tritt allmählich Zersetzung ein, was durch Zusatz von etwas Eisen(III)-chloridlösung zur erkalteten Probe (Rotfärbung durch abgespaltenen β -Imino-adipinsäure-ester) nachgewiesen werden kann.

4,669; 4,772 mg Subst. gaben 8,445; 8,605 mg CO₂ und 2,680; 2,720 mg H₂O
3,859 mg Subst. gaben 0,450 cm³ N₂ (13,5°, 734 mm)

C ₁₇ H ₂₆ O ₈ N ₄	Ber. C 49,25	H 6,33	N 13,53%
	Gef. „ 49,33; 49,18	„ 6,42; 6,38	„ 13,42%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von den in diesem Spaltungsversuch verwendeten 20 g α -Aceto- β -keto-adipinsäure-ester ca. 5,6 g für die Spaltung in Acetessigester bzw. β -Amino-crotonsäure-ester und Bernsteinsäure-halbest-er-amid verbraucht wurden, während 8,5 g in β -Keto-adipinsäure-ester (III) und sein Ketimid X bzw. ihr gemeinsames Kondensationsprodukt XI, sowie in wenig Pyrrolon-essigester (XIII) und Acetamid übergingen. Die Ausbeute an β -Keto-adipinsäure-ester würde sich bei dieser Reaktion, wenn man für völlige Zerlegung des Ketimids sorgt, auf bestenfalls 40 % der Theorie stellen. Der nicht nachgewiesene Rest des Ausgangsmaterials dürfte in Form wasserlöslicher Produkte, namentlich Substanz XIV, vorliegen.

5-Pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XIII).

In eine Lösung von 10 g β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester in 30 cm³ Alkohol wird unter Eiskühlung zwei Stunden lang Ammoniak bei mässiger Blasengeschwindigkeit eingeleitet. Nach 20-stündigem Stehen¹⁾ an einem kühlen Ort (10—15°) wird die rot gefärbte Lösung eine Stunde im Wasserbad auf 70° erwärmt, wodurch sich ihre Farbe nach Gelb aufhellt. Hierauf wird der Alkohol im Vakuum bei erhöhter Temperatur (bis ca. 80°) abdestilliert und das verbliebene zähflüssige Öl zur Abtrennung einer kleinen Menge von Säureamiden bzw. deren Enol-ammoniumsalzen mit 20 cm³ einer Mischung gleicher Teile von trockenem Benzol und Äther versetzt. Die klare Lösung scheidet die Säureamide auf Zusatz von ca. 150 cm³ trockenem Äther als klebrige, an der Wand haftende Masse aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die Äther-Benzol-Lösung abgegossen, abdestilliert und das viskose, stark lichtbrechende gelbe Öl (7—8 g) im Hochvakuum destilliert. Bei einem Druck von 0,04 mm, einer Badtemperatur von 80—90° und einer Innentemperatur von 58—60° (Thermometer über der siedenden Flüssigkeit) wird zunächst ein kleiner Vorlauf (1—1,2 g) abgetrennt, welcher in der eisgekühlten Vorlage zu grossen Krystallen erstarrt und aus fast reinem β -Amino-crotonsäure-ester (Smp. 33°) besteht. Bei einer Badtemperatur von 133—135° und einer fast konstanten Innentemperatur von 109° destillieren hierauf 5,7—6 g eines dicken farblosen Öls, welches bald zu

¹⁾ Lässt man länger stehen, so erhöht sich der Anteil der Säureamide, während sich die Ausbeute an Pyrrolon-essigester verringert.

zarten Nadeln erstarrt. Die durch Absaugen von wenig mit übergegangenem öligem Ketimid (X) befreite Krystallmasse (4,5—4,8 g) wird aus wenig Alkohol, dann aus Cyclohexan umkrystallisiert. Schöne, seidenglänzende, zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 82—83°, leicht löslich in Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff und warmem Alkohol, löslich in Äther und warmem Cyclohexan, mässig löslich in kaltem Alkohol, schwer löslich in Petroläther und kaltem Cyclohexan. Die Substanz spaltet beim Kochen mit Alkalien Ammoniak ab und entfärbt Kaliumpermanganat in hydrogencarbonathaltiger Lösung.

3,776; 4,160 mg Subst. gaben 7,865; 8,685 mg CO₂ und 2,275; 2,420 mg H₂O
2,913 mg Subst. gaben 0,212 cm³ N₂ (18°, 741 mm)

C ₈ H ₁₁ O ₃ N	Ber. C 56,77	H 6,56	N 8,28%
	Gef. „ 56,81; 56,94	„ 6,74; 6,51	„ 8,32%

Das von den Krystallen abgetrennte ölige Ketimid (X) lässt sich fast quantitativ in 5-Pyrrolon-2-essigsäure-ester überführen, wodurch dessen Ausbeute noch etwas erhöht wird. Man versetzt das Öl (0,7—1 g) mit 5 cm³ konz. wässrigem Ammoniak und gerade soviel Alkohol, dass eine homogene Lösung entsteht. Nach zweistündigem Stehen wird das Reaktionsprodukt in eine Schale gegossen und sich selbst überlassen. Allmählich scheidet sich mit dem Verdunsten des überschüssigen Ammoniaks und des Lösungsmittels eine strahlig-krystalline Masse von Pyrrolon-essigester aus, welche auf Filtrierpapier getrocknet und umkrystallisiert wird (0,5—0,8 g). Die Gesamtausbeute an Pyrrolon-essigester beträgt hiermit bestenfalls 5,6 g entsprechend 67% der Theorie.

Die nach dem Abgiessen der Äther-Benzol-Lösung im Kolben verbliebene klebrige, noch mit Trockenmittel verunreinigte Masse wurde zunächst mehrmals mit etwas trockenem Äther nachgewaschen, mit absolutem Methanol herausgelöst und die Lösung filtriert. Der nach dem Abdestillieren im Vakuum verbliebene zähe Rückstand (0,8—1 g) wurde mit etwas absolutem Benzol verrührt, worauf er nach dreitägigem Stehen unter Verschluss teilweise zu Krystallen erstarrte, die gesammelt, rasch auf Ton abgepresst und aus einem warmen Gemisch von wenig trockenem Aceton und Äther (Zusatz von Äther bis zur schwachen Trübung) umkrystallisiert wurden. — Der Körper bildet stark hygroskopische verfilzte Nadelchen, die an feuchter Luft bald zerfliessen und Ammoniak abspalten. Nach zweitägigem Stehen im Exsikkator über Kaliumhydroxyd wies die Substanz keinen scharfen Schmelzpunkt auf, sondern sinterte im zugeschmolzenen Röhrchen stark bei 98° und war erst bei 101° geschmolzen. Mit Eisen(III)-chlorid entsteht eine blutrote Färbung. Der Stickstoffgehalt der Verbindung, der wohl infolge ihrer hygroskopischen Eigenschaft etwas zu tief ausgefallen ist, weist auf das Vorliegen des Enol-ammoniumsalzes des Halb-amids von β -Keto-adipinsäure-ester (XIV) hin, wofür auch die Reaktion mit Semicarbazid spricht.

2,150 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (10,5°, 732 mm)

C₈H₁₆O₄N₂ Ber. N 13,72 Gef. N 13,27%

Versetzt man eine Probe dieser Substanz (XIV) mit einer konz. wässrigen Semicarbazid-hydrochlorid-Lösung und etwas Kaliumacetat, so scheidet sie nach 24-stündigem Stehen ziemlich viel Krystalle aus, die aus heissem Wasser umkrystallisiert, fast farblose Blättchen bilden und identisch sind mit 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure (XVI) (Smp. 195° unter völliger Zersetzung), die auch auf andere Weise erhalten wurde (vgl. die später beschriebene Darstellung, Formel XXXII).

Versuch zur Isolierung von β -Imino-adipinsäure-ester (X).

Auf die Bildung von β -Imino-adipinsäure-ester bzw. dessen En-amin haben wir bereits bei der Beschreibung der Spaltung des α -Aceto- β -keto-adipinsäure-esters mit Am-

moniak und bei der Darstellung des 5-Pyrrolon-2-essigsäure-esters (XIII) hingewiesen. Versuche, den Ester (X) in grösserer Menge rein zu erhalten, scheiterten vor allem an seiner leichten Überführbarkeit in die Pyrrolon-Verbindung bei Gegenwart von überschüssigem Ammoniak¹⁾. Bei der Einwirkung von Ammoniak auf reinen β -Keto-adipinsäure-ester in Gegenwart neutraler Medien wie Benzol oder Äther oder bei einer niedrigen Ammoniakkonzentration in Alkohol ist hingegen keine oder nur unvollständige Bildung des Ketimids zu beobachten. Das Ausgangsmaterial, sein Ketimid (X) und die Pyrrolon-Verbindung (XIII) sind, wie gezeigt wurde, kaum durch Destillation im Hochvakuum vollständig voneinander zu trennen, teils wegen der nahe beieinander liegenden Siedepunkte, teils wegen der Umsetzungen, die sie während der Destillation erleiden (vgl. Bildung von Substanz XI).

Eine Lösung von 5 g reinem β -Keto-adipinsäure-ester in 25 cm³ absolutem Äther wurde in der bei der Reindarstellung von β -Keto-adipinsäure-ester beschriebenen Weise mit Ammoniak gesättigt und 24 Stunden an einem kühlen Ort stehen gelassen. Es schied sich zu Beginn der Reaktion bei der Temperatur der Kältemischung das Enol-ammoniumsalz des β -Keto-adipinsäure-esters als weisses flockiges Produkt²⁾ aus, welches bei gewöhnlicher Temperatur in Lösung geht und beim Stehen allmählich Ammoniak abspaltet. Nach dem Waschen mit Wasser wurde die Ätherlösung abgetrennt, getrocknet und der Äther abdestilliert. Das verbliebene schwach gelbe, durch Destillation im Hochvakuum gereinigte Öl erwies sich als völlig stickstofffrei und war reines Ausgangsmaterial.

Ein Produkt, das ziemlich viel freies Ketimid enthält, gewinnt man hingegen bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak: 5 g reiner β -Keto-adipinsäure-ester in 20 cm³ Alkohol wurden bei Zimmertemperatur mit Ammoniak gesättigt (2 Stunden) und hierauf 3 Stunden auf dem Wasserbad zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Entfernen des Alkohols und wenig Wasser im Vakuum bei erhöhter Temperatur (bis 80°) hinterbleibt ein nicht besonders viskoses gelbes Öl, welches nach längerem Stehen und Kühlen keine Krystalle von Pyrrolon-essigester abscheidet, jedoch beim Erwärmen mit Natronlauge stark Ammoniak entwickelt. Als Kriterium für das Vorliegen von β -Imino-adipinsäure-ester wählten wir die Kondensation zu Pyrrolon-essigester mit Natrium in Benzol.

Das verbliebene Öl wurde in 15 cm³ absolutem Benzol gelöst und allmählich mit 1 g fein zerteiltem Natrium versetzt. Die weitere Behandlung erfolgte wie früher, wodurch ein schwach gelbes Öl resultierte (1,9 g), das fast vollständig zu Krystallen von Pyrrolon-essigester erstarrte.

β -Keto-adipinsäure-ester und konz. wässriges Ammoniak; 5-Pyrrolon-2-acetamid (XV).

β -Imino-adipinsäure-ester (X) kann nicht nur durch Natrium, sondern auch, wie oben erwähnt, durch konz. wässriges Ammoniak in Pyrrolon-essigester übergeführt werden. Führt man diese Reaktion an Stelle des Ketimids mit der entsprechenden Menge reinem β -Keto-adipinsäure-ester unter den gleichen Bedingungen aus, so erhält man ebenfalls 5-Pyrrolon-2-essigsäure-ester (XIII), jedoch nur in einer Ausbeute von ca. 15% der Theorie. Verstärkt man die Einwirkung des wässrigen Ammoniaks durch längeres Stehen (8 Stunden), so erhöht sich die Ausbeute an Pyrrolon-essigester bis zu 40% der Theorie. Noch längere Einwirkung führt zu 5-Pyrrolon-2-acetamid (XV).

¹⁾ Vgl. die später beschriebene Darstellung der N-substituierten Homologen aus den entsprechenden Ketimiden.

²⁾ Eine Probe des Niederschlags gibt mit konz. Kupfer(II)-acetat-Lösung prompt die Kupfer-Verbindung von β -Keto-adipinsäure-ester.

1 g β -Keto-adipinsäure-ester wird mit 5 cm³ konz. wässrigem Ammoniak unter Zusatz von wenig Alkohol bis zur homogenen Lösung 4 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird hierauf in einer Schale, nach dem freiwilligen Verdunsten des überschüssigen Ammoniaks, im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure von Wasser, Alkohol und restlichem Ammoniak befreit, wobei ein hochviskoses gelbes Öl hinterbleibt, das nach zweitägigem Stehen 0,2 g 5-Pyrrolon-2-acetamid (XV) als farblose Krystallblättchen abscheidet. Die Krystalle werden auf Ton von Öl befreit und aus einem Gemisch von 2 Teilen Alkohol und 1 Teil Äther umkrystallisiert. Glänzende Blättchen, die sich bei 200° zu zersetzen beginnen und bei 215—216° schmelzen; löslich in warmem Alkohol und Wasser, mässig löslich in kaltem Alkohol, kaltem Wasser und warmem Aceton, schwer löslich in Äther, Benzol, kaltem Aceton und Essigester.

3,805 mg Subst. gaben 0,669 cm³ N₂ (21°, 743 mm)
 C₆H₈O₂N₂ Ber. N 20,00 Gef. N 19,96%

Verhalten des 5-Pyrrolon-2-essigesters (XIII) gegen Alkalien.

Durch heisse wässrige Alkalien wird 5-Pyrrolon-2-essigester (XIII) unter Ammoniakabspaltung völlig zerlegt. Nach 4-stündigem Kochen mit konz. Bariumhydroxydlösung wurde nach der üblichen Verarbeitung im eingedampften wässrigen Filtrat Bernsteinsäure als Zeichen einer totalen Spaltung nachgewiesen.

Durch methylalkoholisches Kaliumhydroxyd wurde das Enolkaliumsalz (XVII) erhalten. 0,2 g Pyrrolon-essigester (XIII) wurden mit 7 cm³ 28-proz. absolut-methylalkoholischem Kaliumhydroxyd verrieben und etwa 5 Minuten auf 50° bis zur Lösung erwärmt. Beim Kühlen krystallisierte das Enolkaliumsalz (XVII) in silberglänzenden Blättchen. Nach Abpressen auf Ton wurde es mit sehr wenig eiskalter 2-n. Salzsäure verrieben, wobei sich die isomere Pyrroleninform (XVIII) des Esters in Flocken abschied. Letztere lässt sich nach Absaugen durch vorsichtiges Erwärmen mit Tetrachlorkohlenstoff auf 50° lösen und durch Kühlung oder Zusatz von Petroläther wieder abscheiden, Smp. 129—130° (bei 121° geringes Sintern).

3,314 mg Subst. gaben 0,243 cm³ N₂ (20,5°, 740 mm)
 C₈H₁₁O₃N Ber. N 8,28 Gef. N 8,30%

Kocht man die Substanz 5 Minuten mit Tetrachlorkohlenstoff, so krystallisiert beim Erkalten nichts mehr aus; beim Verdampfen bleibt die normale Form des Pyrrolon-essigesters (XIII) in reiner Form zurück, Smp. 81°.

Eine zweite Methode zur Darstellung des isomeren Esters (XVIII) besteht darin, dass man 1 g Pyrrolon-essigester (XIII) eine halbe

Stunde mit 40 cm³ 2-proz. Natronlauge schüttelt, nach Zusatz von viel Eis schwach ansäuert und mit Kochsalz aussalzt. Die Flocken werden mit viel Äther aufgenommen, der nach Trocknen und Abdestillieren 0,3 g Blättchen vom Smp. 121° hinterlässt, die nach vorsichtigem Umlösen wie oben bei 129° schmelzen. Die Substanz ist löslich in Chloroform und ziemlich löslich in Alkohol oder Äther. Durch ihre Schwerlöslichkeit in Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff unterscheidet sie sich vom leicht löslichen Pyrrolon-essigester (XIII).

Erwärmt man Pyrrolon-essigester mit konz. absolutem methylalkoholischem Kaliumhydroxyd so lange auf 70°, bis sich beim Erkalten keine Blättchen des Enolsalzes mehr abscheiden, so lässt sich nach Zusatz von Eis, 2-n. Salzsäure und Aussalzen mit Chloroform wenig farbloses Öl ausziehen, das nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels beim Reiben krystallisiert, Rohschmelzpunkt unscharf bei 140°. In Anbetracht der Löslichkeit in Wasser scheint die freie Pyrrolon-essigsäure vorzuliegen.

1-Methyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XIX).

In eine eisgekühlte Lösung von 5 g β -Keto-adipinsäure-äthylmethylester in 15 cm³ Alkohol wird unter Eiskühlung gut getrocknetes Methylamin eingeleitet, das aus 10 g Methylamin-hydrochlorid und konz. Kalilauge erhalten wird. Zu Beginn der Reaktion entsteht eine rote Färbung der Lösung, die bald wieder verschwindet. Nach ca. 1 Stunde ist das Ganze von schön krystallisierten Nadeln durchsetzt. Man lässt über Nacht an einem kühlen Orte stehen, filtriert hierauf die Krystalle ab und engt die alkoholische Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, wodurch eine zweite Krystallfraktion erhalten wird; Ausbeute 2,3—2,5 g. Aus heissem Wasser umkrystallisiert erhält man schöne Nadeln vom Smp. 121—122°¹⁾, löslich in Essigester, Benzol, warmem Alkohol und heissem Wasser, mässig löslich in kaltem Alkohol, warmem Cyclohexan und Äther, schwer löslich in Petroläther, kaltem Cyclohexan und kaltem Wasser. Der Körper lässt sich auch aus Cyclohexan umkrystallisieren. Kaliumpermanganat wird entfärbt.

4,576 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (12°, 737 mm)
C₉H₁₃O₃N Ber. N 7,65 Gef. N 7,64%

1-Methyl-5-pyrrolon-2-acet-methylamid (Formel analog XV, beide N-Atome methyliert).

Leitet man einen grossen Überschuss von trockenem Methylamin in die alkoholische Lösung von β -Keto-adipinsäure-ester ein, so bildet sich als zweites Produkt ein Öl, das nach dem Abfiltrieren der Krystalle des N-Methyl-pyrrolon-essigesters und Verjagen des

¹⁾ R. Lukčš, der diese Verbindung mittels einer Reformatski-Synthese darstellte, gibt den Smp. mit 121—123° (C. 1929, I, 523, 1454; Bull. International de l'Académie des Sciences de Bohême 1926, 35) bzw. mit 123° an (C. 1932, I, 3062; Coll. trav. chim. Tschécoslovaquie 4, 85 (1932).

Alkohols im Vakuum als zunächst nicht krystallisierende Substanz zurückbleibt. Man versetzt mit wenig Wasser und erhitzt kurze Zeit auf dem Wasserbad, wodurch das Öl zu Krystallen erstarrt, die nach völligem Verdampfen des Wassers und nachträglichem Waschen mit Benzol zur Entfernung von wenig N-Methyl-pyrrolon-essigester zweimal aus Essigester umkrystallisiert werden; Smp. 199°. Der Körper krystallisiert aus Essigester wie auch aus nicht zuviel Wasser in farblosen Nadeln, die in kaltem Wasser etwas löslicher sind als 1-Methyl-5-pyrrolon-2-essigester, sich aber durch die Unlöslichkeit in Benzol gut von diesem trennen lassen.

2,790 mg Subst. gaben 0,410 cm³ N₂ (22°, 741 mm)
C₈H₁₂O₂N₂ Ber. N 16,67 Gef. N 16,58%

β-Äthylimino-adipinsäure-äthyl-methyl-ester (XX).

2 g β-Keto-adipinsäure-äthyl-methylester in 6 cm³ Alkohol werden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,6 g wasserfreiem Äthylamin in 1 cm³ Alkohol versetzt. Man lässt hierauf 12 Stunden an einem kühlen Ort stehen, wobei die nach kurzer Zeit eintretende Rotfärbung der Lösung sich allmählich nach Gelb aufhellt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum auf dem Wasserbad wird das gelbe Öl im Hochvakuum destilliert. Es geht unter einem Druck von 0,1 mm, bei einer Badtemperatur von 135—145° und einer Innentemperatur von 120—122° (Thermometer über der siedenden Flüssigkeit) als farbloses Öl über; Ausbeute 1,9—2,1 g. Löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser; mit Eisen-(III)-chloridlösung in Alkohol gibt es eine tiefrote Färbung.

7,220 mg Subst. gaben 0,393 cm³ N₂ (14°, 735 mm)
C₁₁H₁₉O₄N Ber. N 6,11 Gef. N 6,26%

1-Äthyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXI).

Das ölige Äthylimid (XX) wird mit der etwa 20-fachen Menge konz. wässrigem Ammoniak unter Zusatz von etwas Alkohol zu einer homogenen Lösung vermischt und 4 Stunden unter Verschluss an einem kühlen Ort stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird hierauf in eine Schale gegossen, worauf nach der Verflüchtigung des Ammoniaks und des grössten Teils der Lösungsmittel feine Nadeln auskrystallisieren, die sich nach einiger Zeit (ca. 8 Stunden) in kleine rhombische Prismen verwandeln. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die Krystalle beider Formen sind leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und selbst in warmem Petroläther. Wenig löslich sind sie in kaltem Cyclohexan und kaltem Wasser. Durch Umkrystallisieren aus Wasser (Abkühlen und Impfen) entstehen zuerst feine Nadeln, die sich nach 4—5-stündigem Stehen unter der Flüssigkeit in schöne rhombische Prismen verwandeln;

Smp. 48°. Lässt man die geschmolzene Substanz langsam im *Thiele-*Apparat erkalten, so erstarrt sie zu Nadeln, die einen um 2° höheren Schmelzpunkt aufweisen (tautomere Modifikation oder Verschiebung der Doppelbindung?).

3,429 mg Subst. gaben 0,219 cm³ N₂ (21°, 743 mm)

C₁₀H₁₅O₃N Ber. N 7,11 Gef. N 7,25%

β-Benzylimino-adipinsäure-äthyl-methyl-ester (XXIV).

2 g *β*-Keto-adipinsäure-ester in 6 cm³ Alkohol unter Eiskühlung mit 1,2 g wasserfreiem Benzylamin versetzt, hinterlässt nach 12-stündigem Stehen an einem kühlen Ort und Abdestillieren des Alkohols unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad ein gelbes Öl, welches zur Reinigung im Hochvakuum destilliert wird. Bei einem Druck von 0,015 mm, einer Badtemperatur von 135—140° und einer Innentemperatur von 108—110° (Thermometer über der siedenden Flüssigkeit) wird zunächst ein kleiner Vorlauf abgetrennt, welcher zu farblosen Krystallen¹⁾ erstarrt (0,2 g), worauf bei einer Badtemperatur von 156—165° und einer Innentemperatur von 138° bis 140° 2,6 g eines grünstichig gelben Öls destillieren, das in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht und in Wasser schwer löslich ist. Mit Eisen(III)-chloridlösung in Alkohol entsteht eine violettrote Färbung.

4,527 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N₂ (14°, 735 mm)

C₁₆H₂₁O₄N Ber. N 4,81 Gef. N 4,96%

1-Benzyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXV).

Die Überführung des Benzylimids (XXIV) in N-Benzyl-pyrrolon-essigester (XXV) geschieht in genau derselben Weise, wie dies bei der Darstellung von 1-Äthyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXI) beschrieben worden ist. Nach dem Ausgiessen in eine flache Schale lässt man das Ammoniak und einen Teil des Lösungsmittels verdunsten, worauf sich bald weisse, rosettenförmige Konglomerate von mikroskopisch-feinen Nadeln fast quantitativ ausscheiden. Durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von 3 Teilen Alkohol und 7 Teilen Wasser werden schöne seidenglänzende Nadeln vom Smp. 79° erhalten, die in den meisten Lösungsmitteln leicht, in warmem Petroläther mässig, in kaltem Petroläther oder Wasser schwer löslich sind.

4,532 mg Subst. gaben 0,214 cm³ N₂ (17°, 736 mm)

C₁₅H₁₇O₃N Ber. N 5,41 Gef. N 5,38%

1-(n-Propyl)-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXII).

Zur Gewinnung der Pyrrolonderivate XXI und XXV brauchen die öligen Ketimide (XX und XXIV) nicht isoliert zu werden, wenn

¹⁾ Rohschmelzpunkt 93°, leicht löslich in Alkohol, Äther und Wasser. Die aus Cyclohexan umkrystallisierbare Substanz besteht wahrscheinlich aus 1-Benzyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-benzylamid.

man wie bei der im folgenden beschriebenen Darstellung der homologen N-Propylverbindung verfährt: 2 g β -Keto-adipinsäure-äthylmethylester werden in 6 cm³ Alkohol unter Eiskühlung mit 0,7 g wasserfreiem Propylamin vermischt und nach 12-stündigem Stehen an einem kühlen Ort mit 35 cm³ konz. wässrigem Ammoniak versetzt. Nach weiterem 6-stündigem Stehen unter Verschluss wird das Reaktionsprodukt in eine Schale gegossen. Nach dem Verdunsten des Ammoniaks und des grössten Teils der Lösungsmittel scheidet sich die Verbindung zunächst als Öl aus, das aber bald, namentlich beim Stehen an einem kühlen Ort, krystallinisch wird. Die Krystalle werden auf Filtrierpapier getrocknet und zum Umkrystallisieren in wenig Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur gelöst, die Lösung bis zur schwachen Trübung mit Wasser versetzt und nach dem Impfen zur Krystallisation in den Eisschrank gestellt. Farblose Krystalle vom Smp. 45—46°, welche in den meisten Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Wasser, leicht löslich sind. Ausbeute 1,2—1,4 g.

4,263 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (21°, 749 mm)

C₁₁H₁₇O₃N Ber. N 6,63 Gef. N 6,74%

1-Phenyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester (XXIII).

Eine Reaktion zwischen Anilin und β -Keto-adipinsäure-ester wurde erst nach längerem Stehen beobachtet: Eine Mischung von 1 g Ester und 0,5 g frisch destilliertem Anilin wurde 2 Monate bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Das rotgefärbte Reaktionsprodukt, das Wassertröpfchen ausgeschieden hatte, wurde in Äther aufgenommen und mit eisgekühlter 2-n. Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein rötlichgelbes Öl (0,4 g), aus dem nach längerem Stehen an einem kühlen Ort nur wenig farblose, harte Nadeln auskrystallisierten. Sie wurden auf Ton von Öl befreit und zeigten aus Wasser umkrystallisiert den Smp. 139—140°. Leicht löslich in Alkohol, schwer in kaltem Wasser.

3,913 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N₂ (11°, 729 mm)

C₁₄H₁₅O₃N Ber. N 5,72 Gef. N 6,07%

d,l-Ecgoninsäure (XXVI).

1 g 1-Methyl-5-pyrrolon-2-essigsäure-äthylester wird in 10 cm³ Eisessig und 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 4 Tropfen einer alkoholischen Eisen(III)-chloridlösung (31,5 g in 100 cm³ Alkohol) und 0,15 g Platinoxid unter geringem Überdruck bei gewöhnlicher Temperatur hydriert. Die Wasserstoffabsorption erfolgt anfänglich rasch, wird aber nach etwa 100 Minuten und einer Aufnahme von 40 % der Theorie recht träge. Nun werden 2,5 cm³ alkoholische Salzsäure (1 cm³ enthält 0,28 g HCl), 4 Tropfen der alko-

holischen Eisen(III)-chlorid-Lösung und 0,15 bis 0,2 g Platinoxid zugesetzt. Die Reaktion ist hierauf nach Ablauf von 2 Stunden beendet. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad und verseift das verbleibende Öl (*d,l*-Egoninsäure-äthylester) direkt mit 15 cm³ absolut-methylalkoholischem Kaliumhydroxyd durch 4-stündiges Kochen auf dem Wasserbad¹). Nach dem Ansäuern mit halbkonzentrierter Salzsäure wird auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, der Salzurückstand dreimal mit je 10 cm³ warmem Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung getrocknet. Nach dem Verdampfen hinterbleibt ein Öl, welches beim Abkühlen sofort fest wird. Nach Umkrystallisieren aus nicht zuviel Essigester (am besten unter Zusatz von wenig Äther) erhält man bereits reine *d,l*-Egoninsäure vom Smp. 92—94°, die mit einem nach *R. Willstätter* und *Ch. Hollander*²) dargestellten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, mässig löslich in kaltem Essigester, ziemlich löslich in Aceton, schwerlöslich in Äther, Benzol und Ligroin.

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXVII).

In eine alkoholische Lösung von 1 g β -Keto-adipinsäure-äthylmethylester wird unter Kühlung eine Mischung von 0,6 g Phenylhydrazin mit 5 cm³ 50-proz. Essigsäure langsam eingetragen. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank scheidet sich auf Zusatz von viel Wasser eine goldgelbes Öl aus, das nach 4-stündigem Stehen zu hellgelben Blättchen erstarrt. Die Krystalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zunächst aus viel Wasser, hierauf aus einer Mischung von 8 Teilen Tetrachlorkohlenstoff und 2 Teilen Petroläther umkrystallisiert. Farblose mikrokrystalline Stäbchen vom Smp. 79,5°, löslich in Alkohol, Äther und Chloroform, mässig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und Benzol, schwer löslich in Petroläther und Wasser. Auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid zur alkoholischen Lösung entsteht eine rote Färbung. Ausbeute 0,8 g.

3,702 mg Subst. gaben 0,366 cm³ N₂ (15,5°, 736 mm)
C₁₃H₁₄O₃N₂ Ber. N 11,38 Gef. N 11,33%

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-propion-amid (XXVIII).

Es entsteht beim Stehen einer konz. alkoholischen Lösung der Substanz XXVII mit überschüssigem konz. wässrigem Ammoniak (etwa dem 6-fachen Volumen) über Nacht. Man lässt in einer Schale den grössten Teil des Ammoniaks verdunsten und dampft auf

¹) Spuren von nicht-hydriertem Material, die bei Verwendung von weniger aktiven Präparaten von Platinoxid auftreten, werden hierbei völlig in chloroform-unlösliche Produkte zerlegt.

²) A. 326, 79 (1902).

dem Wasserbad zur Trockne ein. Die verbleibende rötliche Krystallmasse wird zur Reinigung aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Farbloses Krystallpulver, das unter Zersetzung bei 172° schmilzt, Ausbeute fast quantitativ.

3,037 mg Subst. gaben 0,484 cm³ N₂ (15,5°, 736 mm)
 C₁₂H₁₃O₂N₃ Ber. N 18,18 Gef. N 18,26%

β-Keto-adipinsäure-äthyl-methylester-semicarbazon
 (XXIX).

Man versetzt 2 g β-Keto-adipinsäure-ester mit alkoholischem Kaliumacetat und einer konz. wässrigen Semicarbazid-hydrochlorid-lösung (1,5 g in etwa 10 cm³ Wasser) und schüttelt kurze Zeit. Beim Stehen in Eis entsteht ein farbloser Krystallbrei, der abgesaugt, an der Luft getrocknet und aus nicht zuviel warmem Benzol umkrystallisiert wird. Farblose Nadelchen vom Smp. 89°, leicht löslich in Alkohol und warmem Benzol, löslich in Wasser, mässig löslich in kaltem Benzol, schwer löslich in Äther und unlöslich in Petroläther; Ausbeute 2 g.

3,789 mg Subst. gaben 6,445 mg CO₂ und 2,325 mg H₂O
 2,136 mg Subst. gaben 0,311 cm³ N₂ (22°, 739 mm)
 C₁₀H₁₇O₅N₃ Ber. C 46,30 H 6,61 N 16,22%
 Gef. „ 46,39 „ 6,87 „ 16,38%

1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester
 (XXXI).

1 g Keto-adipinsäure-ester-semicarbazon (XXIX) wird in 5 cm³ konz. wässrigem Ammoniak bei Zimmertemperatur gelöst und einige Minuten stehen gelassen, worauf man 5 Minuten auf 35° erwärmt. Man kühlt darauf mit Eis und versetzt vorsichtig mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion; in überschüssigem Eisessig wäre die Substanz wieder löslich. Beim Reiben krystallisieren 0,78 g Pyrazolon, das abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Es krystallisiert aus Alkohol in farblosen glänzenden Nadeln vom Smp. 172 bis 173°. Oberhalb des Schmelzpunkts erfolgt Gasentwicklung, die bei 195° lebhaft wird. Löslich in siedendem Alkohol und viel heissem Wasser, schwer löslich in kaltem Wasser. Die warme alkoholische Lösung gibt auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid-Lösung eine dunkelviolette Färbung.

Dasselbe Pyrazolon entsteht, wenn man die alkoholische Lösung des β-Keto-adipinsäure-esters mit Kaliumacetat und Semicarbazid-hydrochlorid (wie zur Darstellung des Semicarbazons) bei Zimmertemperatur etwa 48 Stunden stehen lässt, indem sich das primär entstandene Semicarbazon in das Pyrazolon umwandelt.

3,045 mg Subst. gaben 5,050 mg CO₂ und 1,410 mg H₂O
 3,590 mg Subst. gaben 0,621 cm³ N₂ (17,5°, 729 mm)
 C₈H₁₁O₄N₃ Ber. C 45,05 H 5,20 N 19,72%
 Gef. „ 45,23 „ 5,18 „ 19,50%

1-Carbonamid-6-oxo-tetrahydro-pyridazin-3-essigsäure-
äthylester (XXX).

Eine Lösung von 1 g des oben beschriebenen Semicarbazons (XXIX) in 30 cm³ Alkohol wird unter Rückfluss 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten impft man mit einem Krystall des Pyrazolons ((XXXI), voriges Präparat), um eine kleine Menge dieses Körpers (etwa 0,02 g) nach erfolgter Krystallisation abzuscheiden. Aus dem Filtrat wird der Alkohol abdestilliert, wobei ein schwach rötlich gefärbtes Öl hinterbleibt, das beim Stehen und Reiben krystallinisch wird. Die auf Ton abgepresste Krystallmasse wird durch Waschen mit etwas 40° warmem Benzol von wenig Semicarbazon (XXIX) befreit, mit Äther gewaschen und in viel heissem Toluol gelöst, aus dem der Körper langsam in farblosen, zu Drusen vereinigten Nadelchen krystallisiert. Sie sintern etwas bei etwa 155° und schmelzen bei 167°. Schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln und in Wasser, ziemlich löslich in Alkohol, namentlich in der Wärme. Der Körper lässt sich auch sehr gut aus wenig Alkohol umkrystallisieren.

3,962 mg Subst. gaben 6,930 mg CO₂ und 2,100 mg H₂O

3,378 mg Subst. gaben 0,556 cm³ N₂ (21°, 729 mm)

C₉H₁₃O₄N₃ Ber. C 47,55 H 5,77 N 18,50%
Gef. „ 47,70 „ 5,93 „ 18,33%

5-Pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXXIV).

2 g β-Keto-adipinsäure-äthyl-methylester werden unter Zusatz von etwas Alkohol mit einer wässrigen Lösung von 1,3 g Hydrazinsulfat und der entsprechenden Menge Natriumcarbonat (wasserfrei 1 g) vermischt, 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach dem Erkalten scheiden sich 1,1 g farblose Blättchen aus, die aus Essigester umkrystallisiert werden. Der Körper sintert ein wenig von 162° an und schmilzt bei 168°. Leicht löslich in Alkohol und warmem Essigester, löslich in Wasser, wenig löslich in Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder kaltem Essigester, unlöslich in Äther oder Petroläther. Die alkoholische Lösung gibt auf Zusatz von Eisen(III)-chloridlösung eine rote Färbung.

4,186 mg Subst. gaben 7,595 mg CO₂ und 2,155 mg H₂O

3,111 mg Subst. gaben 0,449 cm³ N₂ (19°, 741 mm)

C₇H₁₀O₃N₂ Ber. C 49,39 H 5,93 N 16,47%
Gef. „ 49,48 „ 5,76 „ 16,45%

5-Pyrazolon-3-propionsäure-hydrazid (XXXV).

1 g β-Keto-adipinsäure-ester wird unter Eiskühlung mit 0,8 g Hydrazinhydrat vermischt und 24 Stunden stehen gelassen. Man

versetzt hierauf mit Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure schwach an. Nach 1—2 Stunden werden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt (0,5 g) und aus Alkohol umkrystallisiert. Kleine farblose Prismen, die bei 130° etwas sintern und bei 178—179° unter teilweiser Zersetzung schmelzen. Die warme alkoholische Lösung wird auf Zusatz von Eisen(III)-chloridlösung rotbraun gefärbt.

3,761 mg Subst. gaben 5,805 mg CO₂ und 1,995 mg H₂O

1,616 mg Subst. gaben 0,454 cm³ N₂ (12°, 741 mm)

C₈H₁₀O₂N₄ Ber. C 42,33 H 5,92 N 32,94%

Gef. „ 42,10 „ 5,94 „ 32,81%

1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure (XXXII).

Auf die Bildung dieses Körpers haben wir schon früher bei der Einwirkung von Semicarbazid auf die Substanz XIV hingewiesen. Zur Identifizierung jenes Produktes wurde 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure (XXXII) durch halbseitige Verseifung von β -Keto-adipinsäureester und nachträglichen Umsatz mit Semicarbazid-hydrochlorid dargestellt. Der Körper entstand auch beim Versuch, durch Einwirkung von Natriumäthylat auf 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXXI) einen zweiten Ringschluss zu bewirken. Zur Darstellung der Säure (XXXII) kann das Natriumäthylat auch durch methylalkoholisches Kaliumhydroxyd (auf 1 Mol Substanz etwa 6 Mol KOH) ersetzt werden, ohne dass Abspaltung der N-Carbonamidgruppe erfolgt; diese haftet im Gegensatz etwa zu 3-Methyl-5-pyrazolon-1-carbonamid¹⁾ recht fest.

1 g β -Keto-adipinsäure-ester wird unter Kühlung mit 5 cm³ absolut-methylalkoholischem Kaliumhydroxyd (100 g Alkohol enthalten 30 g KOH) versetzt und 3 Stunden stehen gelassen. Die ausgeschiedenen farblosen blättrigen Krystalle (wahrscheinlich das Di-Kaliumsalz der Enolverbindung von β -Keto-adipin-äthyl-ester-säure) werden rasch abgesaugt und auf Ton abgepresst. Man löst sie hierauf in wenig Wasser und versetzt mit einer konz. Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid. Nach einigem Stehen scheidet sich 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure (XXXII) in fast farblosen Blättchen aus (0,5 g), die abfiltriert und aus Wasser umkrystallisiert werden. Sie zersetzen sich unter starker Gasentwicklung bei 195°, sind löslich in heissem Wasser und schwer bis unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Die heisse wässrige Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid dunkelviolett.

1 g 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXXI) wird mit einer Lösung von 1 g Natrium in 6 cm³ absolutem Alkohol vermischt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten versetzt man mit wenig Eis, neutralisiert mit halbkonzentrierter Salzsäure und fällt die Säure mit etwas Eisessig²⁾ aus. Nach einigem

¹⁾ Vgl. *Satish Chandra De*, Quart. J. Indian Chem. Soc. **3**, 30—40 (1926); C. **1926**, II, 211; derselbe und *Nirode Chandra Dutt*, ebenda **5**, 459—465 (1928); C. **1928**, II, 2250.

²⁾ Ein grosser Überschuss von Säure ist zu vermeiden, da 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure sowohl in konz. Säuren als auch in Alkalien löslich ist.

Stehen wird das Produkt abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge wird noch eine kleine Menge erhalten.

3,750 mg Subst. gaben 5,775 mg CO₂ und 1,580 mg H₂O
 2,373 mg Subst. gaben 0,439 cm³ N₂ (19°, 741 mm)
 C₇H₉O₄N₃ Ber. C 42,19 H 4,56 N 21,11%
 Gef. „ 42,00 „ 4,71 „ 21,09%

5-Pyrazolon-3-propionsäure (XXXIII).

0,5 g 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure-methylester (XXXI) werden mit 6 cm³ absolut-methylalkoholischem Kaliumhydroxyd (30 g KOH in 100 g Alkohol) 3 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Zu Beginn der Reaktion verwandelt sich alles in einen steifen Brei (Kaliumsalz des Ausgangsmaterials), worauf allmählich Lösung und Abscheidung des Kaliumsalzes von 1-Carbonamid-5-pyrazolon-3-propionsäure erfolgt. Das Reaktionsprodukt wird hierauf in eine Schale übergeführt, mit überschüssiger konz. Salzsäure versetzt und bis zur Salzbildung eingedampft. Nach dem Erkalten scheiden sich auf Zusatz von wenig Wasser und etwas verdünntem Ammoniak zur Abstumpfung überschüssiger Salzsäure Krystalle aus, die abfiltriert und aus Wasser umkrystallisiert werden. Der Körper bildet ein fast farbloses Krystallpulver, das von 214° an braun wird und bei 222—223° unter Zersetzung schmilzt. Es ist in sämtlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von heissem Wasser äusserst schwer löslich und gibt in heisser wässriger Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine rote Färbung.

3,802 mg Subst. gaben 6,440 mg CO₂ und 1,810 mg H₂O
 2,571 mg Subst. gaben 0,402 cm³ N₂ (17°, 743 mm)
 C₆H₈O₃N₂ Ber. C 46,13 H 5,17 N 17,95%
 Gef. „ 46,20 „ 5,33 „ 17,99%

Aus einer Zusammenstellung der Eisen(III)-chloridreaktionen der oben beschriebenen Pyrazolonderivate erkennt man, dass alle N-Carbonamid-freien Körper (XXVII, XXVIII, XXXIII, XXXIV, XXXV) eine rein rote Färbung, diejenigen mit Carbonamidgruppe am Stickstoff (XXX, XXXI, XXXII), aber eine dunkelviolette Färbung geben, so dass diese Reaktion als Kriterium für die Ab- oder Anwesenheit der Carbonamidgruppe am Stickstoff dienen kann.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.