

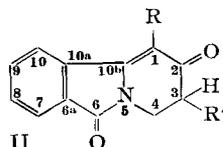
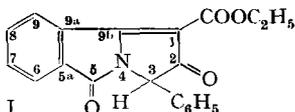
133. Darstellung substituierter 2,6-Dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindole

1. Mitteilung

von M. Viscontini, W. Kaiser und H. A. Leidner

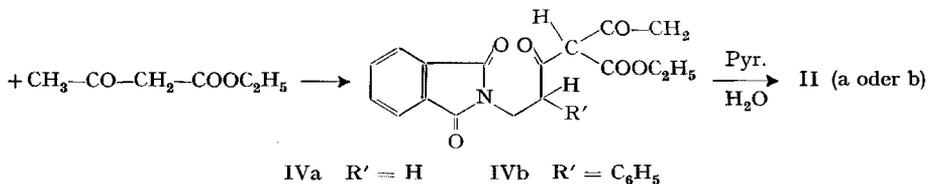
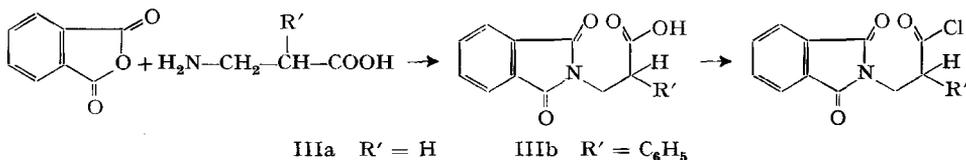
(19. V. 65)

In unseren Arbeiten über Synthesen substituierter 2,5-Dioxopyrrolo[2,1-a]isoindole (I) haben wir eine Methode zur Herstellung eines tricyclischen Ringsystems entwickelt, in welchem ein Benzolkern mit dem Pyrrolizidinring kondensiert ist [1]. So nimmt zum Beispiel die Synthese des Produktes I folgenden Verlauf: aus Phtal säureanhydrid und Phenylglycin wird N-Phtaloyl-phenylglycin erhalten, das sich mit Acetessigester zum N-Phtaloyl-phenylglycyl-acetessigester kondensiert. Wird letzterer Ester mit Ammoniak, wasserfreiem Natriumacetat bzw. wasserhaltigem Pyridin erwärmt, so cyclisiert er sich direkt zum Pyrrolo[2,1-a]isoindol I. Werden nun statt Phenylglycin das zwischen Carboxyl- und Aminogruppe um ein $-CH_2-$ erweiterte



IIa: R = COCH₃ R' = H
 IIb: R = COCH₃ R' = C₆H₅

β -Alanin bzw. α -substituierte β -Alanine verwendet, so sollten sich die noch unbekanntenen 2,6-Dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindole II gewinnen lassen. Diese Reaktion lässt sich tatsächlich verwirklichen; in dieser Arbeit berichten wir über diese neue Klasse von Heterocyclen, die jetzt leicht zugänglich geworden sind.



Für die Herstellung des Pyrido[2,1-a]isoindols IIa kondensiert man Phtalsäureanhydrid mit β -Alanin zum N-Phtaloyl- β -alanin (IIIa). Dessen mit Thionylchlorid dargestelltes Säurechlorid lässt sich mit Acetessigester zum N-Phtaloyl- β -alanyl-acetessigester (IVa) kondensieren. Als Kondensationsmittel eignet sich Magnesium-äthylat vorzüglich [2]. IVa kann mittels Pyridin, dem 2-4% Wasser zugesetzt wurde, zum 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindol (IIa) cyclisiert werden.

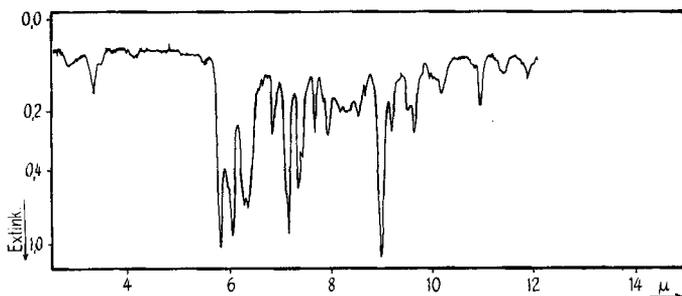


Fig. 1. IR.-Spektrum von 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindol (IIa), in CHCl_3 aufgenommen

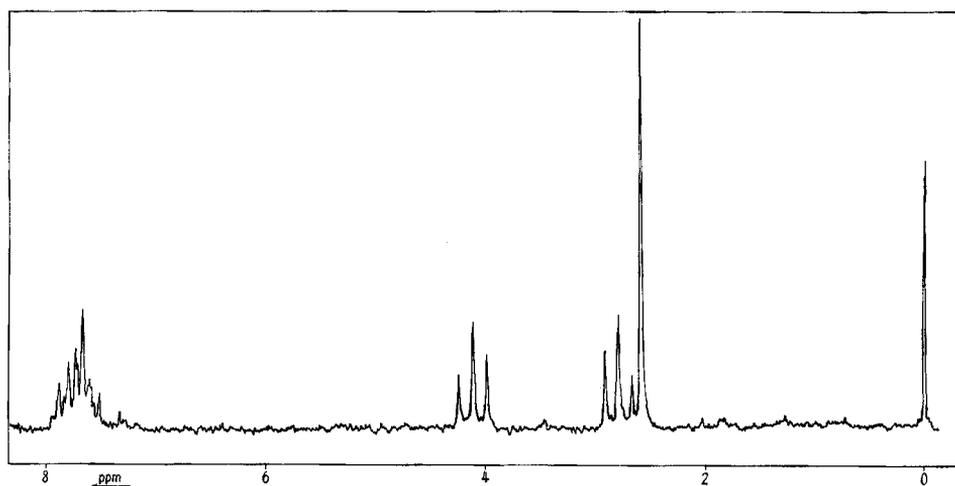


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindol (IIa), in CDCl_3 aufgenommen

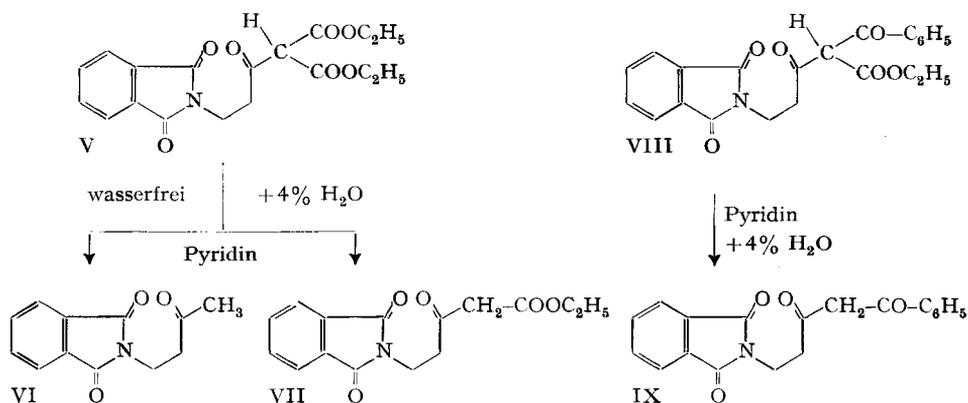
Für die Richtigkeit der angegebenen Formel sprechen Elementaranalysen sowie UV-, IR.- und NMR.-Spektren (Fig. 1 und 2). Im Gegensatz zum Falle der entsprechenden Pyrroloisoindole lässt sich hier keine Enolisierung der 2-Ketogruppe feststellen.

Eine Behandlung von IVa mit wasserfreiem Natriumacetat führt ebenfalls zu IIa, jedoch mit schlechter Ausbeute; mit NH_3 in Äthanol oder mit wasserfreiem Pyridin gelingt der Ringschluss nicht.

Mit Hilfe des gleichen Verfahrens haben wir aus 2-Phenyl-3-amino-propionsäure in guter Ausbeute das 1-Acetyl-3-phenyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]-

isoindol (IIb) erhalten. Die chemischen Eigenschaften von IIa und IIb sind weitgehend identisch. Das Pyridoisoindol IIb ist nur dunkler gelb als das Pyridoisoindol IIa.

Überraschenderweise lassen sich aber weder der *N*-Phtaloyl- β -alanyl-malonsäure-diäthylester (V) [3] noch der (*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-benzoyl-essigsäure-äthylester (VIII) zu Pyridoisoindolen cyclisieren, ohne dass wir dafür eine befriedigende Erklärung abgeben können. Bei Verwendung von wasserfreiem Pyridin wird V vollständig zu 4-(*N*-Phtalimido)-butanon-(2) (VI) decarboxyliert. Bei Verwendung von



Pyridin mit 4% Wasser entsteht der schon bekannte [4] *N*-Phtaloyl- β -alanyl-essigsäure-äthylester (VII). Unter gleichen Bedingungen wird VIII zum 4-(*N*-Phtalimido)-benzoylbutanon-(2) (IX) decarboxyliert.

Herrn Dr. K. ADANK (J. R. GEIGY AG., Basel) danken wir für zahlreiche anregende Diskussionen. – Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Herrn H. FROHOFER ausgeführt. – Der JUBILÄUMSSPENDE FÜR DIE UNIVERSITÄT ZÜRICH und der J. R. GEIGY-JUBILÄUMSSPENDE (Basel) danken wir bestens für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

N-Phtaloyl- β -alanin (IIIa). In Anlehnung an unsere Arbeiten über Pyrroloisoindole wurde die Methode von GABRIEL [5] folgendermassen abgeändert: Eine innige Mischung von 14,8 g Phtal säureanhydrid und 8,9 g β -Alanin wird unter Zusatz von 2–4 ml Dimethylformamid im Ölbad unter Wasserstrahlvakuum auf etwa 180° bis zum Aufhören der Wasserdampfbildung (3/4 Std.) erhitzt. Die erkaltete Schmelze von Phtaloyl- β -alanin wird aus heissem Wasser umkristallisiert: weisse Nadeln, Smp. 151–152°; Ausbeute 95%.

N-Phtaloyl- β -alanylchlorid. Nach GABRIEL [6] hergestellt. Weisse Kristalle, Smp. 107–108°; Ausbeute 90%.

(*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-acetessigsäure-äthylester (IVa). In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehenen 2-l-Dreihalskolben lässt man unter Feuchtigkeitsausschluss 3 g Magnesiumspäne mit 20 ml absolutem Äthanol bei Zimmertemperatur reagieren. Die Reaktion wird durch einige Tropfen CCl₄ eingeleitet. Bei Nachlassen der Reaktion werden portionenweise 100 ml Äther zugefügt. Das Gemisch wird von Zeit zu Zeit gerührt, bis das Magnesium vollständig umgesetzt ist. Nun tropft man unter ständiger Eiskühlung und gutem Rühren nacheinander langsam 16 g in 50 ml Äther verdünnten Acetessigester und dann die Lösung von 23,8 g *N*-Phtaloyl- β -alanylchlorid in etwa 200 ml Benzol zu. Nach 15 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird der Reaktionskomplex mit Eis und 1N H₂SO₄ zersetzt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Schicht mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen und mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet.

Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum liefert der Rückstand aus Methanol 28,6 g (95%) Ketoester IVa in feinen weissen Nadeln, Smp. 76°.

$C_{17}H_{17}O_6N$ (331,31) Ber. C 61,63 H 5,17 N 4,23% Gef. C 61,77 H 5,23 N 4,51%

(*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-malonsäure-diäthylester (V). In Abänderung der Methode von PFAELER [3] wird mit Magnesiumäthylat (an Stelle von Natriumäthylat) gearbeitet. Die Herstellung des Produktes V entspricht derjenigen von IVa. Aus Essigester umkristallisiert bildet der Ketoester V grobe durchsichtige, farblose Kristalle, Smp. 68°; Ausbeute 90%.

(*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-benzoylessigsäure-äthylester (VIII) erhält man, entsprechend wie IVa, durch Einwirkung von Benzoylessigsäure-äthylester auf Magnesiumäthylat in ätherischer Lösung und anschließende Reaktion mit *N*-Phtaloyl- β -alanylchlorid. Aus Äthanol weisse Kristalle, Smp. 96°; Ausbeute 80%.

$C_{22}H_{19}O_6N$ (393,38) Ber. C 67,17 H 4,87 N 3,56% Gef. C 67,35 H 5,02 N 3,78%

N-Phtaloyl- α -phenyl- β -alanin (IIIb) wird aus äquimolekularen Mengen von Phtalsäureanhydrid und α -Phenyl- β -alanin [7] wie das vorher beschriebene *N*-Phtaloyl- β -alanin (IIIa) gewonnen. Aus Wasser/Äthanol weisse Kristalle, Smp. 178–180°. Ausbeute fast quantitativ.

$C_{17}H_{13}O_4N$ (295,28) Ber. C 69,14 H 4,44 N 4,74% Gef. C 68,90 H 4,44 N 4,73%

N-Phtaloyl- α -phenyl- β -alanylchlorid. 2,5 g Phtaloylderivat IIIb werden mit einem Überschuss Thionylchlorid 3/4 Std. unter Rückfluss gekocht, dann wird das nicht umgesetzte Thionylchlorid im Vakuum abgedampft. Der kristalline Rückstand wird direkt weiterverarbeitet.

(*N*-Phtaloyl- α -phenyl- β -alanyl)-acetessigsäure-äthylester (IVb) wird aus dem vorstehend erwähnten *N*-Phtaloyl- α -phenyl- β -alanylchlorid (2,8 g) und Acetessigester (1,3 g) mittels Magnesiumäthylat (aus 0,3 g Mg) hergestellt. Aus Aceton-Äthanol farblose Kristalle, Smp. 86°. Ausbeute 80%.

$C_{22}H_{21}O_6N$ (407,41) Ber. C 67,80 H 5,20 N 3,44% Gef. C 67,70 H 5,22 N 3,50%

1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIa). – a) Herstellung mit wasserhaltigem Pyridin: 3,1 g Phtaloyl- β -alanyl-acetessigester (IVa) werden mit 20 ml Pyridin, dem 3–4% H_2O zugesetzt wurde, 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird das Pyridin im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Äthanol und Essigester umkristallisiert: 1,9 g (78%) goldgelbe, glänzende Kristalle, Smp. 168°.

$C_{14}H_{11}O_3N$ (241,24) Ber. C 69,70 H 4,59 N 5,80% Gef. C 69,71 H 4,72 N 5,67%

b) Herstellung mit Natriumacetat: 3,1 g IVa werden mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat gut gemischt und unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1/2 Std. auf 170° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Natriumacetat mit Wasser herausgelaut und der Rückstand wiederholt mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand liefert aus Äthanol 0,250 g (10%) IIa in gelben Kristallen, Smp. 168°.

Das UV.-Spektrum des Tetrahydropyrido[2,1-*a*]isoindols IIa, in Methanol aufgenommen, zeigt im sauren wie im neutralen oder alkalischen Bereich stets die drei gleichen Maxima bei 229 (27,6), 298 (12,5) und 352 (11,8) nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$); eine Enolisierung von IIa lässt sich somit nicht nachweisen. Zum selben Ergebnis kommt man durch Interpretation des IR.-Spektrums (Fig. 1): Die nachstehend aufgeführten Banden deuten auf folgende Strukturen bzw. Gruppierungen hin:

2,7 μ : $-\overset{O}{\underset{||}{N}}<$; 3,33 μ : Methylengruppen; 5,79 μ : $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-\text{NH}$ -(Lactam); 5,92 μ : $>\overset{O}{\underset{||}{C}}=O$ (vermutlich Sechsring-Keton); 6,01 μ : $>\overset{O}{\underset{||}{C}}=O$ (vermutlich $\text{CH}_3-\text{CO}-$); 6,25 μ und 6,32 μ : $>\overset{O}{\underset{||}{C}}=\overset{O}{\underset{||}{C}}<$; die Abwesenheit einer deutlichen OH-Bande spricht somit für eine Keto- und gegen eine Enol-Struktur von IIa.

Das NMR.-Spektrum von IIa (Fig. 2) wurde mit einem VARIAN-A-60-(MHz)-Spektrometer in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta = 0$) aufgenommen: Signale bei 7,70 ppm (Multipllett, für die 4 aromatischen Protonen H-7, -8, -9, -10); 4,10 ppm (Tripllett, für $-\text{CH}_2-$); 2,78 ppm (Tripllett, für $-\text{CH}_2-$) und 2,58 ppm (scharfes Singulett für $-\text{CH}_3$). Auch hier lässt sich kein Proton einer HO-Gruppe nachweisen.

1-Acetyl-3-phenyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIb) gewinnt man aus dem Phtaloylderivat IVb in wasserhaltigem Pyridin unter gleichen Bedingungen wie das Produkt IIa. Dunkelgelbe, glänzende Kristalle, Smp. 159°; Ausbeute 75%.

$C_{20}H_{15}O_3N$ (317,33) Ber. C 75,69 H 4,76 N 4,41% Gef. C 75,06 H 4,82 N 4,52%

4-(*N*-Phtalimido)-butanon-(2) (VI). 3,6 g (*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-malonsäure-diäthylester (V) werden 10 Std. unter Rückfluss mit 20 ml wasserfreiem Pyridin gekocht. Das Pyridin wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 1,26 g (60%) VI in farblosen Kristallen, Smp. 111°.

C₁₂H₁₁O₃N (217,22) Ber. C 66,35 H 5,10 N 6,45% Gef. C 66,23 H 5,16 N 6,56%

(*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-essigsäure-äthylester (VII). 3,6 g (*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-malonsäure-diäthylester (V) werden 4 Std. unter Rückfluss mit 20 ml Pyridin und 0,4 ml Wasser gekocht. Nach Entfernen des Pyridins unter Vakuum und anschließender Umkristallisation aus Methanol erhält man den β -Ketosäureester VII [4]. Farblose Kristalle, Smp. 90° (40%).

C₁₅H₁₅O₅N (289,28) Ber. C 62,28 H 5,23 N 4,84% Gef. C 61,98 H 5,35 N 4,81%

4-(*N*-Phtalimido)-1-benzoyl-butanon-(2) (IX). 3,9 g (*N*-Phtaloyl- β -alanyl)-benzoyl-essigsäure-äthylester (VIII) werden mit 20 ml Pyridin und 0,8 ml H₂O 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Pyridin wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 1,3 g (40%) IX in weissen Kristallen, Smp. 98°.

C₁₉H₁₅O₄N (321,32) Ber. C 71,02 H 4,71 N 4,36% Gef. C 71,35 H 4,73 N 4,35%

ZUSAMMENFASSUNG

N-Phtaloyl- β -alanylchlorid und Essigester werden mittels Magnesiumäthylat zu *N*-Phtaloyl- β -alanyl-acetessigester (IVa) kondensiert, der sich leicht in wasserhaltigem Pyridin zu 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIa) cyclisieren lässt. Mit dem gleichen Verfahren wird 1-Acetyl-3-phenyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIb) hergestellt. Die Richtigkeit der Struktur IIa wird bewiesen.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut
der Universität

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. VISCONTINI, *Helv.* **44**, 631 (1961); K. ADANK, H. A. PFENNINGER, W. G. STOLL & M. VISCONTINI, *Helv.* **44**, 2131 (1961).
- [2] M. VISCONTINI & K. ADANK, *Helv.* **35**, 1342 (1952); M. VISCONTINI & N. MERCKLING, *Helv.* **35**, 2280 (1952); M. VISCONTINI & H. KOELLER, *Helv.* **37**, 41 (1954).
- [3] E. PFAELER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **46**, 1702 (1913).
- [4] S. GABRIEL & J. COLMAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **42**, 1243 (1909).
- [5] S. GABRIEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **38**, 630 (1905).
- [6] S. GABRIEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **41**, 242 (1908).
- [7] C. MANNICH & E. GANZ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **55**, 3486 (1922).

134. Harze mit Einschulshohlräumen von Cyclodextrin-Struktur¹⁾

von J. Solms und R. H. Egli

(21. V. 65)

Gele mit Raumnetzstruktur ohne reaktionsfähige Gruppen erlangen zunehmende Bedeutung für Trennungsoptionen. So werden für spezifische Adsorptionsprozesse Molekularsieve mit Zeolith- und verwandten kristallinen Strukturen [2], Hydrochinon-Formaldehyd-Harze mit spezifischen Eigenschaften [3] und Silicagele mit eingebautem «Formgedächtnis» [4] verwendet. Für chromatographische Trennungen finden ver-

¹⁾ Vorläufige Mitteilung siehe [1].