

176. Karlheinz Friedrich und Justus Schwarz: Über die Darstellung aromatischer Polyhydroxyverbindungen und Polyhydroxycarbonsäuren, I. Mittel.: Kondensationsreaktionen mit Propan-tetracarbonsäure-(1.1.3.3)-tetraäthylester

[Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin, Abteilung für medizinische Chemie]

(Eingegangen am 24. Dezember 1955)

Mit dem Ziel, Modellverbindungen mit Gerbstoffcharakter aufzubauen, wurde die Bis-äthoxymagnesiumverbindung des Propan-tetracarbonsäure-tetraäthylesters mit aromatischen Säurechloriden und mit 2¹-Brom-mesitol umgesetzt. Während mit ersteren vollständige Decarboxylierung unter Bildung der Diketone V–VII eintrat, entstand im zweiten Fall der 1.5-disubstituierte Pentandicarbonsäure-(2.4)-diäthylester (IX).

Die natürlichen Gerbstoffe sind in ihrer technischen Eignung den synthetischen organischen Gerbstoffen noch immer überlegen. Die wesentlichen Gründe dafür sind bekannt¹⁾. Bei der Synthese von Modellsubstanzen müssen diese daher möglichst berücksichtigt werden. Für das Zustandekommen der Affinität zum Hautkollagen sind Dipole besonders wichtig, die das aromatische System des Benzols mit seinen beweglichen Elektronen liefert. Phenolische Hydroxylgruppen verstärken die Polarisierung und ermöglichen die Ausbildung von Wasserstoffbrücken²⁾. Carboxylgruppen können elektrovalente Bindungen knüpfen. Da bei der Umsetzung von Gerbstoffen mit der Haut oder einem Hautmodell die Molekülgröße und die räumliche Konfiguration bedeutungsvoll sind, muß zunächst die Eignung der Reaktion zum stufenweisen Aufbau eines Polykondensates von bekannter Molekülgröße untersucht werden.

Zum Aufbau von Molekülen, bei denen substituierte aromatische Ringe durch verschieden lange Kohlenstoffketten miteinander verknüpft sind, bedienen wir uns einer Vorschrift von H. Lund³⁾ zur Darstellung von Diäthylmalonestern über Alkoxymagnesium-malonester. Wir übertrugen das Lundsche Verfahren auf die Bis-alkoxymagnesiumverbindungen von Alkan- $\alpha,\alpha,\omega,\omega$ -tetracarbonsäureestern, welche sich mit einer Reihe organischer Halogenverbindungen umsetzen lassen. Dieser Reaktionsweg versprach auch besonders für den vorgesehenen Einbau ungesättigter Kohlenwasserstoffketten Vorteile, weil die Umsetzungen magnesium-organischer Verbindungen milder verlaufen als diejenigen der entsprechenden Alkalimetallverbindungen; ferner ist bei dieser Reaktion von Magnesium mit ungesättigten aliphatischen Verbindungen keine Hydrierung zu erwarten. Besonders erwünscht erschien die im allgemeinen gute Löslichkeit der magnesium-organischen Verbindungen in vielen unpolaren Lösungsmitteln. Wir fanden nun, daß die Umsetzung be-

¹⁾ A. Küntzel, Leder 6, 200 ff.; G. Otto, ebenda 6, 207 ff. [1955].

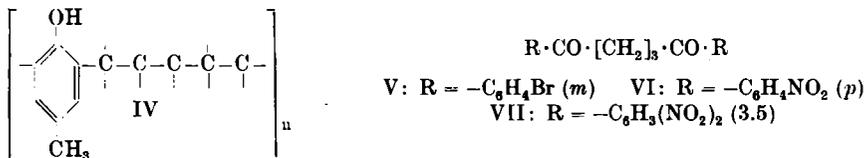
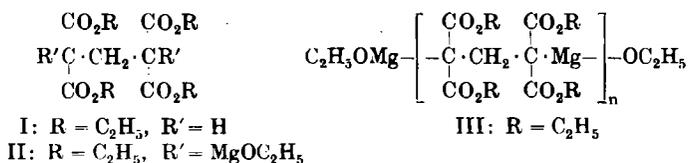
²⁾ K. H. Gustavson, Acta chem. scand. 9, 1049 [1955].

³⁾ H. Lund, Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 935 [1934]; H. Lund, A. U. Hansen u. J. F. Voigt, Kgl. danske Vidensk. Selsk., mat.-fysiske Medd. 12, Nr. 9 [1933].

sonders glatt verläuft, wenn das ein Halogenatom tragende C-Atom der Halogenverbindung dem Benzolring benachbart ist; trägt das C-Atom noch ein O-Atom, wie beim Benzoylchlorid, so verläuft die Reaktion mit der Bisalkoxymagnesiumverbindung schneller als die Veresterung des Säurechlorids mit dem vorhandenen Alkohol. Von anderen chemischen Eigenschaften der Halogenverbindungen fanden wir die Umsetzung weitgehend unabhängig.

Zunächst wurde versucht, die symmetrisch gebaute Bis-magnesiumverbindung des Propan-tetracarbonsäure-(1.1.3.3)-tetraäthylesters (I) zu isolieren. Nach Molekulargewichts- und Magnesiumbestimmungen bilden sich schon während der Isolierung der Verbindung II Polymerisationsprodukte, die auf Grund der Analysenergebnisse nach Formel III aufgebaut sein dürften. Diese lassen sich aus der ätherischen Lösung mit Benzol als gelbes, amorphes Pulver ausfällen. Beim Eindunsten der Benzol-Lösung erhält man eine sehr hygroskopische, poröse Masse, deren Zusammensetzung nach der Analyse weitgehend der Formel II entspricht.

Bei der Umsetzung von II mit Säurechloriden, z. B. mit *m*-Brombenzoylchlorid lassen sich Dimerisationen und Umesterungen größeren Umfangs



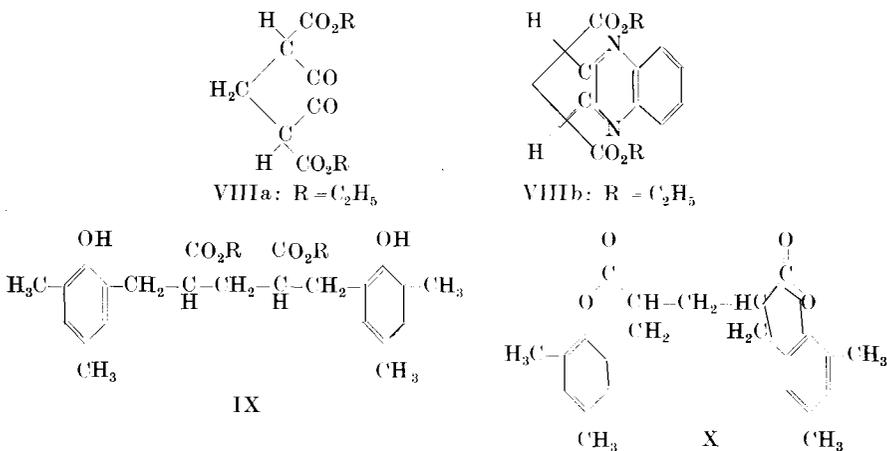
vermeiden, wenn man unterhalb von 80° arbeitet. Unter Verseifung und völliger Decarboxylierung des Tetracarbonsäureesters entstehen Diketone des Typs V–VII, die als Disemicarbazone charakterisiert wurden.

Bei der Umsetzung mit Oxalylchlorid bildete sich 1.2-Diketo-pentamethylen-dicarbon-säure-(3.5)-ester (VIIIa), der sich als Phenazin (VIIIb) identifizieren ließ (Schmp. 204°).

Auch uns gelang es ebensowenig wie Lund beim Magnesiummalonester, die Verbindung II mit Toluolsulfochlorid zu kondensieren. Wir fanden Toluolsulfinsäure im Ansatz. Wir halten die Reaktivität von II für geringer als diejenige des Lundschen Magnesiummalonesters, weil wir stets fanden, daß die Säurechloride auch in merklichem Umfange durch Veresterung mit dem Alkohol verbraucht wurden.

Im Gegensatz zur Kondensation der Magnesiumverbindung mit Säurehalogeniden wird, wie zu erwarten, bei der unter gleichen Bedingungen vorgenommenen Kondensation mit 2¹-Brom-mesitol nur je eine der beiden am gleichen Kohlenstoffatom sitzenden Carbäthoxygruppen des Tetracarbonsäureesters abgespalten (IX). Mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge werden die beiden übrigen Carbäthoxygruppen des 1.5-Bis-[2-hydroxy-3.5-dimethyl-

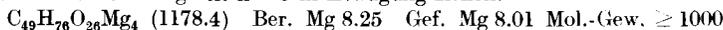
phenyl]-pentan-dicarbonsäure-(2,4)-diäthylesters (IX) verseift, wobei sich die freien Carboxylgruppen durch Bildung eines Lactons mit der phenolischen Hydroxylgruppe stabilisieren (X).



Die Umsetzung von II mit 2¹.6¹-Dibrom-mesitol liefert blaßgelbe, glasartige Massen, die noch die Eisen(III)-chloridreaktion geben. Es handelt sich wohl um höhermolekulare, kettenförmige Kondensationsprodukte (IV).

Beschreibung der Versuche

1,3-Bis-äthoxymagnesium-propan-tetracarbonsäure-(1.1.3.3)-tetraäthylester (II) (Abwandlung der Methode von Lund³) zur Herstellung von Magnesium-malonester): 16.5 g (0.05 Mol) des nach K. N. Welch⁴) in 84-proz. Ausbeute dargestellten Propan-tetracarbonsäure-(1.1.3.3)-tetraäthylesters (I) wurden auf dem Wasserbade in einem Dreihals-Sulfierkolben mit Rückflußkühler unter mechanischem Rühren mit 4.6 g absol. Alkohol (0.1 Mol) und 2.4 g Magnesium-Spänen (0.1 Mol) in einer Lösung von absol. Äther unter strengstem Feuchtigkeitsausschluß schwach erwärmt. Nach Zusatz von 0.5 cem Tetrachlorkohlenstoff setzte Wasserstoffentwicklung ein, die sich durch anfängliches Kühlen und späteres Erwärmen regulieren ließ. Nach etwa 10 Min. färbte sich die Lösung schwach gelb, und im weiteren Verlauf der Reaktion schieden sich an der Kolbenwand gelbe, klebrig-zähe Massen ab, die schließlich die Magnesium-Späne umhüllten und die weitere Reaktion unterdrückten. Durch Übergehen auf getrocknetes Benzol als Lösungsmittel und langsames Eintropfen des Alkohols zur Vermeidung der Bildung von Magnesiumalkoholat ließen sich die Ausfällungen verhindern. Jedoch setzten sich auch hier die Magnesium-Späne mit der Abnahme der Konzentration der Reaktionspartner immer langsamer um (bis etwa 80%). Mit absol. Äther ließ sich aus der Benzol-Lösung ein gelbes, amorphes Pulver ausfällen, das sich oberhalb von 200° dunkel zu färben begann und im wesentlichen aus Kondensationsprodukten bestand. Durch Eindunsten der äther. Benzol-Lösung i. Vak. wurde eine gelbe, poröse, außerordentlich hygroskopische Masse erhalten, die sich leicht pulverisieren ließ. Trotz Arbeitens in trockener Fremdgasatmosphäre konnte bei der Analyse der theoretische Magnesiumwert von 10.27% für die Verbindung III mit n = 1 nie ganz erreicht werden. Das in mehreren Bestimmungen gefundene durchschnittliche Molekulargewicht von 1000 läßt eine Verbindung mit n = 3 in Erwägung ziehen.



⁴) J. chem. Soc. [London] 1931, 673.

Disemicarbazon des 1.3-Bis-[3-brom-benzoyl]-propan (V): Auf die vorstehend beschriebene Weise wurden 16.5 g (0.05 Mol) I in Benzol-Lösung in II übergeführt, nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung die nicht umgesetzten Magnesium-Späne abgetrennt und unter Rühren auf dem Wasserbad tropfenweise mit einer Lösung von 22 g *m*-Brombenzoylchlorid (0.1 Mol) in Benzol versetzt. Nach einigen Stunden wurde ein amorpher Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert. Nach Ausäthern und Abdampfen des Äthers blieb ein gelbliches, zähes Öl in einer Ausb. von 3.5 g (15% d. Th.) zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und deshalb in das Disemicarbazon übergeführt wurde. 1 g des Öls wurde dazu in 10 ccm Alkohol gelöst, mit ca. 1 ccm Wasser bis zur Trübung versetzt und 1 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1.5 g entwässertes Natriumacetat hinzugefügt. Es schied sich 1 g (79% d. Th.) eines Kristallbreis ab, der nach dem Absaugen und Auswaschen mit Wasser aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 214°.

$C_{13}H_{20}O_2N_6Br_2$ (523.8) Ber. N 16.02 Br 30.6 Gef. N 15.90 Br 29.9

1.3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-propan (VI): Eine mit den gleichen Umsatzmengen hergestellte Benzol-Lösung von II wurde, wie beschrieben, mit 18.6 g *p*-Nitrobenzoylchlorid (0.1 Mol) versetzt. Ein Zusatz von Äther zur Verbesserung der Löslichkeit mußte unterlassen werden, da sich in diesem Falle wieder größere Mengen einer gelben Ausflockung zeigten. Einige Stunden wurde auf dem Wasserbade erwärmt und dann mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert. Dabei verschwand die bisher intensive gelbe Farbe. Beim Ausäthern schieden sich aus der Benzol-Schicht Kristalle aus, die in Äther schwer löslich waren. Schmp. 192°; Ausb. 2.0 g (11.7% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_6N_2$ (342.3) Ber. C 59.66 H 4.12 N 8.19 Gef. C 59.22 H 3.92 N 8.01

1.3-Bis-[3.5-dinitro-benzoyl]-propan (VII): Wie beschrieben aus 16.5 g I und 23.1 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid (0.1 Mol). VII ist schwer löslich in Äther, Benzol und Äthanol und läßt sich aus viel Benzol umkristallisieren. Schmp. 219–220°; Ausb. 1.8 g (8.3% d. Th.).

$C_{17}H_{12}O_{10}N_4$ (432.3) Ber. N 12.96 Gef. N 13.01

1.2-Diketo-pentamethylen-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VIIIa) als Phenazin (VIIIb): Zu dem gleichen Ansatz für II wurden 12.8 g Oxalylchlorid (0.1 Mol) in äther. Lösung hinzugetropft. Nach einigen Stunden wurde wieder mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert und die äther. Lösung abdestilliert. Der farblose, etwas ölige Rückstand wurde bei 3 Torr fraktioniert. Zwischen 100–105° wurde eine dritte Fraktion aufgefangen, die sauer reagierte, mit Eisen(III)-chlorid eine intensiv rote Färbung und mit einer alkohol. Lösung von *o*-Phenylendiamin eine gelbe Fällung ergab. Schmp. 204°⁵⁾. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt, da nur die Ringbildung bewiesen werden sollte.

1.5-Bis-[2-hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-pentan-dicarbonsäure-(2.4)-diäthylester (IX): In die mit 0.05 Mol I dargestellte Lösung von II wurde wie stets in Stickstoffatmosphäre ohne Entfernung des nicht umgesetzten Magnesiums eine Benzol-Lösung von 21.5 g 2¹-Mesitylbromid (0.1 Mol) unter lebhaftem Rühren eingetropft. Es trat Dunkelfärbung ein. Nach Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure wurde ausgeäthert und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei Kristallabscheidung auftrat. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan wurden farblose Kristalle erhalten, die mit Eisen(III)-chlorid kräftige Gelbfärbung ergaben und in Wasser schwer, in heißem Alkohol gut löslich waren. Schmp. 154°; Ausb. 3.0 g (13.1% d. Th.).

$C_{27}H_{36}O_6$ (456.6) Ber. C 71.03 H 7.74

Gef. C 71.25 H 7.15 Mol.-Gew. 430–450 (nach Beckmann)

Di- δ -lacton der 1.5-Bis-[2-hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-pentan-dicarbonsäure-(2.4) (X): Durch 5stdg. Verseifen des Esters mit 10-proz. wäßrig-alkoholischer Kalilauge unter Rückfluß schied sich nach Ansäuern eine Ausfällung ab, die nach Ausäthern und Abdestillieren des Lösungsmittels als ölig-harzige Masse zurückblieb. Aus 80-proz. Methanol-Lösung ließen sich Kristalle abscheiden, die keine Eisen(III)-chloridreaktion mehr zeigten. Schmp. 135–136°; Ausb. 1.72 g (90% d. Th.).

$C_{23}H_{24}O_4$ (364.4) Ber. C 75.8 H 6.64 Gef. C 76.2 H 6.56

⁵⁾ Entspr. Beilstein, Bd. XXV, S. 176.