

KARLHEINZ FRIEDRICH und HEINZ MIRBACH¹⁾Über die Darstellung aromatischer Polyhydroxyverbindungen
und Polyhydroxycarbonsäuren, III²⁾Über Bromderivate der Gallussäure³⁾

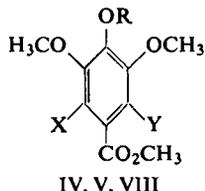
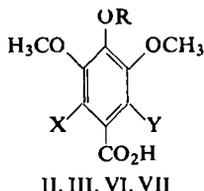
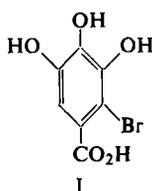
Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin

(Eingegangen am 6. Mai 1959)

Die mehrmals beschriebene „Monobromgallussäure“ wurde als ein Gemisch erkannt, einige Literaturangaben über Bromtrimethyläthergallussäure-methylester sowie Bromsyringinsäure und ihren Methylester wurden berichtigt. Verschiedene Darstellungswege für Dibromtrimethyläthergallussäure und ihren Methylester wurden untersucht.

Die Bromierung der Gallussäure führt nach älteren Vorschriften⁴⁾ in guter Ausbeute zum 2.6-Dibromderivat der Gallussäure. Dagegen hatten wir nach der Vorschrift zur Darstellung der Monobromverbindung I von A. BIETRIX⁵⁾ nur ein Gemisch erhalten, das nach papierchromatographischen Untersuchungen⁶⁾ mindestens 2 Stoffe, Gallussäure und Dibromgallussäure, in größeren Mengen enthält. Dieses Ergebnis wurde bestätigt durch Auftrennung des Gemisches mit Hilfe verschiedener Lösungsmittel. Auch aus Gallussäuremethylester ließ sich keine Monobromverbindung gewinnen.

Entmethylierung der von uns erhaltenen Bromtrimethyläthergallussäure (II) mit Jodwasserstoffsäure führte ebenfalls nicht zu der gewünschten Monobromgallussäure, weil zugleich das Brom unter Bildung von Gallussäure abgespalten wurde.



	X	Y	R		X	Y	R
II:	Br	H	CH ₃	IV:	Br	H	CH ₃
III:	Br	Br	CH ₃	V:	Br	Br	CH ₃
VI:	H	H	H	VIII:	Br	H	H
VII:	Br	H	H				

Da wir aus theoretischen Gründen an einer monobromierten, unverätherten Gallussäure oder deren Ester interessiert waren, stellten wir uns zunächst die Frage nach dem Grunde des Mißlingens einer stufenweisen Bromierung. Dabei waren

¹⁾ Jetzige Anschrift: Marburg/Lahn, Chemisches Institut d. Universität.

²⁾ II. Mitteil.: W. BENGIS und K. FRIEDRICH, Chem. Ber. **89**, 1208 [1956].

³⁾ Aus der Diplomarbeit H. MIRBACH, Humboldt-Univ. Berlin 1958.

⁴⁾ M. E. GRIMAU, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **64**, 976 [1867]; A. BIETRIX, Bull. Soc. chim. France [3] **7**, 412 [1892].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **9**, 241 [1893].

⁶⁾ F. CRAMER, Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim 1958, S. 153.

folgende Tatsachen zu berücksichtigen: 1. G. MAZARRA und P. GUARNIERI⁷⁾ haben aus Gallussäure-methylester und Sulfurylchlorid in absolutem Äther den Monochlorgallussäure-methylester erhalten. 2. Nach Verätherung aller drei Hydroxyle gelingt die stufenweise Bromierung glatt. 3. Wenn man von der Syringasäure (VI) ausgeht, erfordert die Monobromierung lange Reaktionszeiten. Die Einführung eines zweiten Bromatoms in die Bromsyringasäure (VII) gelingt nicht.

Da es sich sowohl bei der Bromierung wie bei der in der folgenden Mitteilung beschriebenen 2,6-Metallierung der Gallussäure um eine elektrophile Substitution handelt, konzentriert sich die Beantwortung der Frage nach dem Gelingen einer stufenweisen Substitution auf die Überlegung, unter welchen Reaktionsbedingungen nach dem ersten Substitutionsschritt an der letzten freien Stelle des aromatischen Ringes entweder eine Negativierung oder durch Abzug von Elektronen eine Desaktivierung stattfindet. Eine Einschätzung der Verhältnisse beim Gallussäuremolekül ist unter diesem Gesichtspunkt schwierig zu treffen, da sich die Substituenteneinflüsse überlagern oder kompensieren. Unter Berücksichtigung fremder und eigener Erfahrungen kann man jedoch folgendes abschätzen:

Die erfolgreiche Monochlorierung des Gallussäure-methylesters besagt wenig in Bezug auf die entsprechende Monobromierung. Der recht große +F-Effekt des Chlors verringert zweifellos die Reaktionsfähigkeit des Benzolkerns so, daß die Substitution an C-6 ausbleibt. Das Verhalten der unverätherten Gallussäure im Vergleich zur Trimethyläthergallussäure deutet auf die desaktivierende Wirkung der 4-Hydroxylgruppe hin, während die unverätherten Hydroxyle in 3- und 5-Stellung eine elektrophile Substitution fördern. Bisher haben präparative Schwierigkeiten der Reindarstellung der 4-Methyläthergallussäure und des 3,4-Dimethyläthergallussäureesters die experimentelle Prüfung des Einflusses graduell zunehmender Verätherung auf die Bromierung verhindert, jedoch bearbeiten wir diese Frage. Nach alledem erscheint es wenig aussichtsreich, Monobromderivate der unverätherten Gallussäure darzustellen.

Der obigen Betrachtung gemäß gelang uns die partielle Bromierung der Äther der Gallussäure recht glatt. Die Veränderung gegenüber der unverätherten Gallussäure zeigt sich bereits darin, daß die Einführung eines Bromatoms in die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure bereits einen Katalysator erfordert, bei FEIST und DSCHU⁸⁾ Eisenpulver, bei MAYER und FIKENTSCHER⁹⁾ geringe Mengen von Wasser. Wir konnten die Ausbeute von FEIST und DSCHU an Bromtrimethyläthergallussäure (II) von 25 auf 53% erhöhen. Bromüberschuß und Verlängerung der Reaktionszeit machen die 2,6-Dibrom-3,4,5-trimethoxybenzoesäure (III) nach dem gleichen Verfahren zugänglich.

Die Einwirkung von 1 Mol. Brom auf Trimethyläthergallussäure-methylester ergibt ein Produkt vom Schmelzpunkt 34°, von 2 Moll. einen sehr gut kristallisierenden Stoff vom Schmelzpunkt 89°. Die Identifizierung gelingt durch Darstellung der gleichen Verbindungen mittels Einwirkung von Diazomethan auf II, VII, VIII bzw. auf III und auf Dibromgallussäure. Dabei fanden wir, daß es sich im ersten Fall um den Mono- (IV), im zweiten Fall um den Dibromtrimethyläthergallussäure-methylester (V) handelt. Für IV wurde von FEIST und DSCHU⁸⁾ sowie von HORNING und PARKER¹⁰⁾ ebenfalls ein Schmelzpunkt von etwa 34°, von BOGERT und PLAUT¹¹⁾

7) Gazz. chim. ital. 31, II 188 [1901].

8) K. FEIST und G. L. DSCHU, Festschrift für A. TSCHIRCH, Leipzig 1926, S. 23ff.

9) W. MAYER und R. FIKENTSCHER, Chem. Ber. 89, 511 [1956].

10) E. C. HORNING und J. A. PARKER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2107 [1952].

11) M. T. BOGERT und E. PLAUT, J. Amer. chem. Soc. 37, 2726 [1915].

dagegen von 90° angegeben. Letztere dürften demnach bereits V in der Hand gehabt haben, obwohl die angegebenen Analysenwerte für IV stimmen. V haben schon HORNING und PARKER¹⁰⁾ hergestellt, jedoch den Stoff nicht charakterisiert. Für die Darstellung von IV eignet sich am besten die Veresterung von II mit methanolischer Salzsäure, für diejenige von V dagegen die Bromierung von Trimethyläthergallussäure-methylester in Acetanhydrid oder Tetrachlorkohlenstoff. III läßt sich nur mit Diazomethan, nicht aber mit methanolischer Salzsäure in V überführen.

Das Kalottenmodell macht diesen Befund verständlich. Das von 2 Bromatomen flankierte Carboxyl-C-Atom vermag bei der protonenkatalysierten Veresterung auch nicht vorübergehend — nach Addition des Alkoxyis — drei Sauerstoffatome zu tragen. Die Veresterung mit Diazomethan dagegen bedarf nur der Vereinigung des Säureanions mit dem elektrophilen Carben-Torso.

Die Monobromierung der 3.5-Dimethyläther-gallussäure (VI, Syringasäure) erfordert recht lange Reaktionszeiten. Die entstehende Bromsyringasäure (VII) muß durch mehrfaches Umkristallisieren von unverändertem Ausgangsprodukt getrennt werden. Die Einführung eines zweiten Bromatoms gelingt auch unter verschiedenen Bedingungen nicht. VII wurde von uns nach der Vorschrift von LEVINE¹²⁾ dargestellt, jedoch mit etwa der doppelten Chlorformmenge. BOGERT und PLAUT¹¹⁾ sowie KAVANAGH und PEPPER¹³⁾ hatten die Bromierung von VI vergeblich versucht. Wir erhielten zunächst das Monohydrat von VII, das bei 155°, nach Entwässerung bei 157—159° schmilzt. Andere Autoren^{12,13)} geben auch für das wasserfreie Produkt 155° an. Durch Veresterung von VII mit methanolischer Salzsäure gelangten wir zum 2-Brom-4-hydroxy-3.5-dimethoxy-benzoesäure-methylester (VIII) vom Schmelzpunkt 109.5°. VIII konnten wir durch Bromierung von Syringasäure-methylester nicht darstellen, erhielten dabei vielmehr ein Produkt vom Schmp. 88°, das zu wenig Brom enthält. Sicher besteht der von BOGERT und PLAUT¹¹⁾ durch partielle Ätherspaltung von „IV“ erhaltene Stoff mit dem Schmp. 89° nicht aus VIII, denn sie hatten nicht IV sondern V in der Hand. Nach unseren Erfahrungen ist eine partielle Ätherspaltung von IV und V mit Bromwasserstoffsäure allein schon wegen der Schwerlöslichkeit der Substanzen nicht möglich. Wir fanden, daß es sich bei dem Bromierungsprodukt von Syringasäure-methylester in Acetanhydrid vom Schmp. 88° um ein hochmolekulares Gebilde handelt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure (II)*: Nach FEIST und DSCHU⁸⁾ wird *3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure*¹⁴⁾ in Chloroform bromiert (bis zu 130 g in einem Ansatz). Nach dem Umkristallisieren (zweimal aus Wasser mit A-Kohle) beträgt die Ausbeute im Mittel 53% d. Th., Schmp. 149.5—150.5°.

$C_{10}H_{11}BrO_5$ (291.1) Ber. C 41.26 H 3.81 Gef. C 41.38 H 3.87

Amid: Schmp. 165.5—166.5°.

¹²⁾ A. A. LEVINE, J. Amer. chem. Soc. **48**, 799 [1926].

¹³⁾ K. R. KAVANAGH und J. M. PEPPER, Canad. J. Chem. **32**, 216 [1954].

¹⁴⁾ Org. Syntheses **6**, 96 [1926].

2. *2.6-Dibrom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure (III)*: 85 g *3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure* werden in 700 ccm CHCl_3 gelöst, mit etwas Fe-Pulver und 42.5 ccm (128 g) *Brom* in 60 ccm CHCl_3 versetzt und 20 Stdn. nach Zusatz von 3 ccm *Brom* in 25 ccm CHCl_3 weitere 10 Stdn. gekocht, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus 12 l Wasser umkristallisiert. Rohausb. (nach dem Eindampfen der Mutterlauge bis auf 2 l) 81.1 g. Erneutes Umkristallisieren ergibt 48.7 g (33% d. Th.) schwere verfilzte Nadeln vom Schmp. 144–145°. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_5$ (370.0) Ber. C 32.46 H 2.73 OCH_3 25.2 Gef. C 32.46 H 2.80 OCH_3 25.1
Amid: Schmp. 183–185°.

3. *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure-methylester (IV)*

a) 4.5 g *Trimethyläthergallussäure-methylester* (leicht erhältlich durch Veresterung der Trimethoxybenzoesäure mit $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$) werden, in 25 ccm Acetanhydrid gelöst, bei 0° unter Rühren mit 3.2 g *Brom* in 15 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 4stdg. Aufbewahren im Eisschrank hat sich die Lösung entfärbt. 24 Stdn. später wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Destillation gereinigt. Sdp. ₁ 158–162°. Nach dem Impfen erfolgt Kristallisation: Schmp. 29–32°, Ausb. 4.1 g (67% d. Th.).

b) 20 g *II* werden mit 25 ccm *Methanol* (etwa 1 g HCl enthaltend) 8 Stdn. gekocht. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird mit Wasser verrührt, ausgeäthert, mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet, der Äther abdestilliert und aus verd. Methanol kristallisiert. Ausb. 18 g (88% d. Th.), Schmp. 34°, farblose Nadeln.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$ (305.1) Ber. C 43.29 H 4.29 Br 26.2 OCH_3 40.7
Gef. C 43.35 H 4.35 Br 26.6 OCH_3 40.9

4. *2.6-Dibrom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure-methylester (V)*: Zu 30 g *Brom* in 150 ccm CCl_4 werden unter Rühren und Eiskühlung 19.5 g *Trimethyläthergallussäure-methylester* in 100 g CCl_4 gegeben. Nach Zusatz von etwas Fe-Pulver wird einige Stunden gekocht, dann das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende dunkle Öl wird in heißem Methanol gelöst. Beim Abkühlen bilden sich Kristalle, die abgesaugt, mit Methanol farblos gewaschen und dann noch einmal aus verd. Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 17.8 g (54% d. Th.), Schmp. 89°, sehr gut ausgebildete farblose Kristalle.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_5$ (384.0) Ber. C 34.40 H 3.15 OCH_3 32.3 Gef. C 34.46 H 3.20 OCH_3 32.3

Bei Verwendung von Acetanhydrid als Lösungsmittel beträgt die Ausb. 57% d. Th.

5. *Bromsyringasäure (VII)*: Die Darstellung nach der Vorschrift von A. A. LEVINE¹²⁾ — jedoch mit der doppelten Chloroformmenge — ergibt nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser maximal 34% Ausb. an Monohydrat (lange farblose Nadeln, Schmp. 155°). Die bei 110° in der Trockenpistole daraus entstehende wasserfreie Substanz schmilzt bei 157–159°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_5$ (277.1) Ber. C 39.01 H 3.27 Gef. C 38.83 H 3.51

6. *Bromsyringasäure-methylester (VIII)*: Die Veresterung von 15.4 g *VII* durch Kochen mit 20 g 5-proz. methanol. Salzsäure ergibt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol/ oder Aceton/Wasser-Gemischen 6.7 g (41% d. Th.) *VIII*, Schmp. 109.5°, farblose Nadeln.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_5$ (291.1) Ber. C 41.26 H 3.81 Br 27.5 OCH_3 32.0
Gef. C 41.09 H 3.99 Br 27.6 OCH_3 32.0

Mit äther. Diazomethanlösung entsteht daraus *IV*.