

Tadashi Suehiro *)

Über die stufenweise 4-Benzylisierung des 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indols

Aus dem Chemischen Institut der Gakushuin Universität, Tokio

(Eingegangen am 20. September 1966)

Bei der Benzylisierung von 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**1**) mit Benzylchlorid in einer Mischung von Xylol und wäßr. Alkali erfolgt sehr leicht C-Benzylisierung in 4-Stellung (**2**). Bei weiterer Benzylisierung wird die 4-Stellung erneut unter Bildung des Cyclohexadien-enderivats 5-Oxo-2-methyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol (**7**) substituiert.

Der Benzyläther von 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**1**) kann aus **1** und Benzylchlorid in äthanolischer Lösung in Gegenwart von Alkoholat in mäßiger Ausbeute hergestellt werden¹⁾; dabei entsteht ziemlich viel braunes Öl. Gibt man aber zu einer kochenden Mischung (ca. 100–102°) von **1** in Xylol und verdünnter Natronlauge Benzylchlorid, so erhält man ein anderes Benzylderivat vom Schmp. 159–160° (**2**) in 42-proz. Ausbeute. **2** zeigt eine starke Bande bei 3200–3400/cm und läßt sich sehr leicht mit Dimethylsulfat und Alkali in den Methyläther **3** überführen. Daß **3** noch eine freie NH-Gruppe besitzt, kann man aus der scharfen Bande bei 3350/cm schließen. Man kann die NH-Gruppe mit Natriumamid und Benzylchlorid zum Dibenzylderivat **4** benzylieren, das keine OH- und NH-Banden mehr zeigt. Diese Befunde machen klar, daß **2** ein C-Benzylderivat ist.

Zur C-Alkylierung von Phenolen verwendet man im allgemeinen wasserfreies Alkali-phenolat und trockene aprotische Lösungsmittel²⁾. Mit β -Naphthol verläuft die C-Benzylisierung in der α -Stellung mit bis zu 85-proz. Ausbeute³⁾. Die C-Benzylisierung von **1** sollte analog zum 4-Benzyl-Derivat **2** verlaufen.

Um die Stellung der Benzylgruppe in **2** festzustellen, wurde das Methylderivat **3** zu einem Anthranilsäurederivat abgebaut: Zuerst verseiften wir **3** durch mehrstündiges Kochen mit Alkali, wobei unter Decarboxylierung 5-Methoxy-2-methyl-4-benzyl-indol (**5**) entstand. **5** wurde nach Menzer und Berguer⁴⁾ mit Wasserstoffperoxid in Eisessig in Gegenwart von Molybdat zu einer Carbonsäure oxydiert, deren Analysenwerte mit denen von 6-Acetamino-3-methoxy-2-benzyl-benzoesäure (**6**) übereinstimmten. **6** zeigte keine Schmp.-Erniedrigung mit der unten dargestellten Verbindung; auch die IR-Spektren stimmten überein.

*) Teilweise mitbearbeitet von Fräulein E. Kubota.

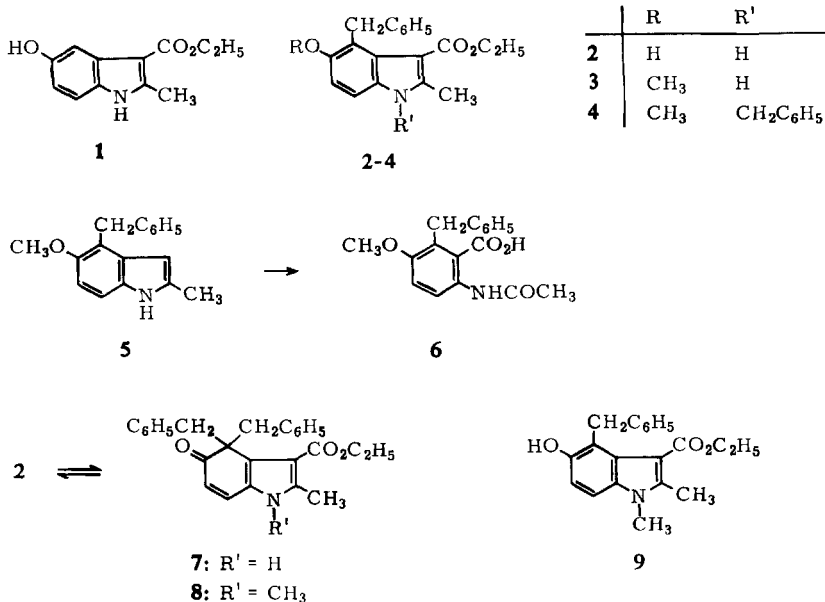
1) R. V. Heintzelman, W. C. Anthony, D. A. Lyttle und J. Szmuszkowicz, J. org. Chemistry **25**, 1554 (1960).

2) Z. B. L. Claisen, K. Kremers, F. Roth und E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. **442**, 234 (1925), für *o*-Cinnamyl-phenol.

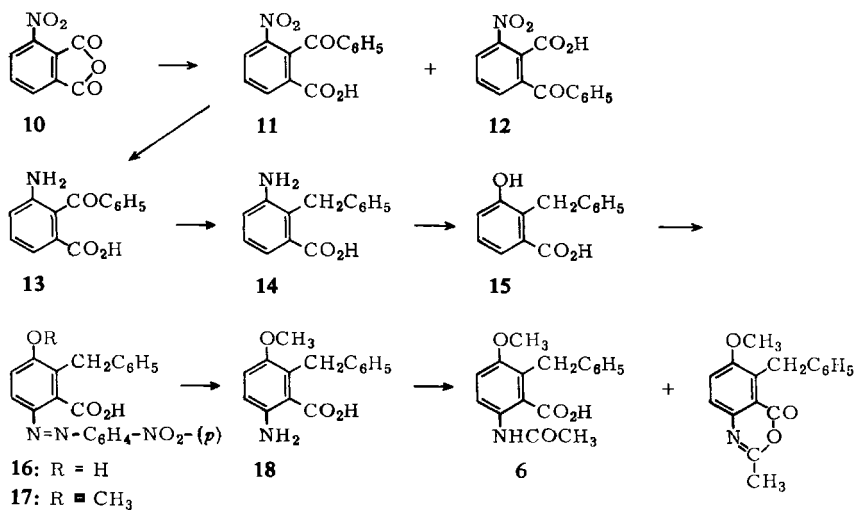
3) a) M. Gomberg und C. C. Buchler, J. Amer. chem. Soc. **42**, 2066 (1920); V. A. Zagorevsky, J. allg. Chem. (russ.) **27**, 3055 (1957); **28**, 488 (1958), C. A. **52**, 8108 g, 14572 c (1958);

3b) N. Kornblum, R. Seltzer und P. Habersfield, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1148 (1963).

4) C. Menzer und Y. Berguer, Bull. Soc. chim. France **1952**, 218.



6 wurde folgendermaßen dargestellt: Bei der Einwirkung von Diphenylcadmium⁵⁾ auf 3-Nitro-phthalsäureanhydrid (**10**) entstehen 30% **11** neben dem Isomeren **12**^{6,7)}. **11** läßt sich über Pd/C katalytisch zu 3-Amino-2-benzoyl-benzoesäure (**13**) reduzieren; diese wird weiter mit Zink-Kupfer-Paar und Ammoniak⁸⁾ in 3-Amino-2-benzyl-benzoesäure (**14**) übergeführt.



⁵⁾ C. H. Wang, R. Isensee, A. M. Griffith und B. E. Christensen, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1909 (1947).

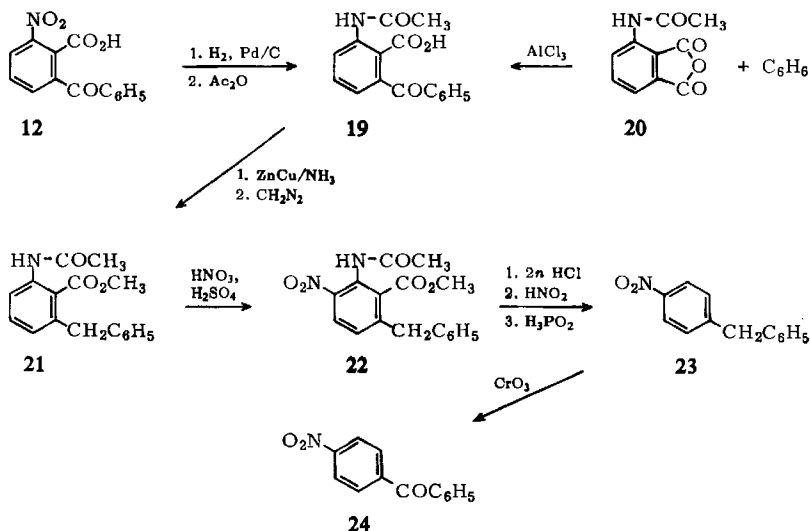
⁶⁾ M. Hayashi, S. Turuoka, I. Morikawa und H. Namikawa, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 184 (1936).

⁷⁾ W. A. Lawrance (J. Amer. chem. Soc. **42**, 1871 (1920)) gab den falschen Schmp. 159–160° für 3-Nitro-2-benzoyl-benzoesäure (**11**) an.

⁸⁾ F. D. Bergmann und E. Loewenthal, Bull. Soc. chim. France **1952**, 66.

Diazotieren und Verkochen führt zur Säure **15**, die weiter durch Kupplung mit *p*-Nitrobenzoldiazoniumsalz das orangefarbene **16** liefert. Dieser Farbstoff läßt sich durch Dimethylsulfat und Alkali zu **17** methylieren; die reduktive Spaltung zu **18** und dessen Acetylierung führen zum gewünschten **6**. Die Ausbeute bei der letzten Acetylierung betrug wegen der Nebenreaktion zu einem Acetylanthranilderivat nur ca. 16%.

Zum Strukturbeweis wurde die isomere 6-Nitro-2-benzoyl-benzoessäure (**12**) auf dem im folgenden Schema gezeigten Wege in 4-Nitro-benzophenon (**24**) übergeführt. Da **21** in *o*-Stellung zur Acetamino-Gruppe nitriert wurde, muß sich die letztere *m*-ständig zum Benzylrest finden. **19** war identisch mit der von Lawrence⁷⁾ aus **20** hergestellten Verbindung.



Versetzt man **2** nochmals in einer kochenden Mischung von Xylol und Alkali mit Benzylchlorid, so erhält man in 39-proz. Ausbeute kristallisiertes Dibenzylderivat **7**. **7** nimmt an der Luft Wasser auf und zeigt grüne Fluoreszenz. Diese wird mit wasserfreien Kristallen in protischen Lösungsmitteln, aber nicht in aprotischen bemerkt. **7** enthält noch einen aktiven Wasserstoff (IR-Bande 3300/cm, ν ca. 13). Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 410 m μ in Äthanol und entspricht einem vollkommen anderen Typ als die Indolverbindungen **1**, **2** und **4** (Abbild. 1). Mit Natriumamid und Methyljodid läßt sich **7** am Stickstoff zu **8** methylieren; **8** zeigt keine OH- und NH-Banden mehr. **7** und **8** geben bei der katalytischen Hydrierung über Raney-Nickel oder Pd/C unter Benzyl-Abspaltung⁹⁾ **2** bzw. dessen *N*-Methylderivat **9**. **9** zeigt ein typisches Indol-UV-Spektrum, ist aber kein *O*-Methylderivat (**3**). Hieraus wurde geschlossen, daß die zweite Benzilylierung von **2** wieder in der 4-Stellung unter Bildung eines Cyclohexadienon-Ringes erfolgt ist.

Struktur **7** wird auch durch das NMR-Spektrum des Methylderivats **8** gestützt (Abbild. 2): Es zeigt zwei Dubletts für olefinische Protonen bei $\tau = 3.80$ und 4.83 ($J = 10$ Hz) und zwei weitere Dubletts bei $\tau = 6.30$ und 6.80 ($J = 12$ Hz); ein Signal

⁹⁾ B. Murin und W. Riedl, Chem. Ber. **92**, 2029 (1959).

des letzteren ist vom *N*-Methyl-Signal überlagert. Sie sind den Benzylmethylengruppen zuzuordnen. Die beiden Protonen der Benzylgruppe sind somit verschieden, die beiden Benzylgruppen insgesamt aber magnetisch äquivalent¹⁰.

Die leichte 4-Benzilylierung von **1** ist auffallend. Eine Umlagerung der Benzylgruppe von der *O*- in die 4-Stellung ist ausgeschlossen, da 3stdg. Erhitzen des *O*-Benzyläthers von **1** in Dimethylanilin auf 200° und sogar das Kochen des Benzyläthers mit Chinolin keine Benzyl-Umlagerung bewirkten. Die Ausbeute bei der *C*-Benzilylierung hängt von der Art der Alkalien ab: Mit Natronlauge beträgt sie etwa 42%, mit Na₂CO₃-Lösung ca. 7% und mit Natriumacetat entstand überhaupt kein **2**. Man darf vermuten, daß die *C*-Benzilylierung eine S_N2-Reaktion ist, wie es von Korn-

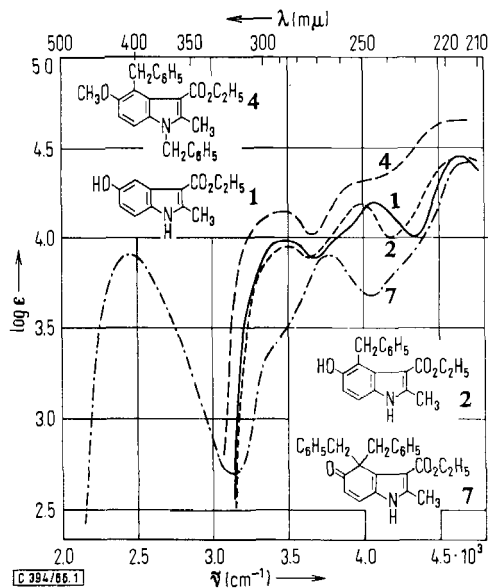


Abbildung 1. UV-Spektren von 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**1**), 5-Hydroxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**2**), 5-Methoxy-2-methyl-1,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**4**) und 5-Oxo-2-methyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol (**7**) in Äthanol

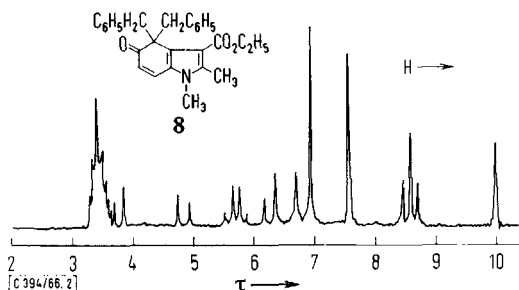


Abbildung 2. NMR-Spektrum in CCl₄ von 5-Oxo-1,2-dimethyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol (**8**) mit TMS als innerem Standard

¹⁰ P. M. Nair und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4564 (1957).

blum und Mitarbb. gezeigt wurde^{3b,11)}. Denselben Schluß haben *Hart* und *Eleuterio*¹²⁾ aus stereochemischen Untersuchungen gezogen.

Die Umsetzung von **1** mit Allylchlorid und Natronlauge führt zu *O*- und *C*-Allylierung im Molverhältnis etwa 1 : 2, die Einwirkung von Methyljodid unter denselben Bedingungen dagegen ausschließlich zu *O*-Methylierung. Man kann 5-Hydroxy-2-methyl-4-allyl-3-äthoxycarbonyl-indol durch Claisen-Umlagerung des Allyläthers bei 200° in guter Ausbeute herstellen; darüber wird später berichtet. Vor kurzem haben *H. Schmid* und Mitarbb.¹³⁾ über die *C*-Allylierung von Phenolen berichtet; unsere Reaktionsbedingungen sind einfacher.

Beschreibung der Versuche*)

Stufenweise Benzilylierung des 5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indols

5-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**1**) wurde nach *Nenitzescu*¹⁴⁾ in einer modifizierten Methode hergestellt. Zur Lösung von 15 g (0.139 Mol) *p*-Benzochinon in 70 ccm Eisessig gibt man bei 40–50° in 30 Min. 21 g (0.151 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester und rührt 1 weitere Stde. Anfangs scheidet sich wenig Chinhydron ab, allmählich wird die Reaktionsmischung braun und Kristalle des Indolderivats fallen aus. Man läßt über Nacht stehen. Die Kristalle sind nach Abfiltrieren und Waschen mit kalter Essigsäure schon sehr rein, Schmp. 202–204°, Ausb. 14 g (46%).

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 216 m μ (4.47), 246 (4.20), 292 (3.98).

Wenn das Lösungsmittel Wasser enthält, entsteht nebenbei ein Benzodifuranderivat vom Schmp. 183°.

5-Hydroxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**2**): Zur kochenden Mischung von 20.0 g (92 mMol) **1** in 80 ccm Xylol und 80 ccm 1.5*n* NaOH gibt man unter Umrühren 12 ccm (120 mMol) Benzylchlorid in 45 Min. und kocht weitere 3 Stdn. Nach Filtrieren läßt man über Nacht im Kühlschrank stehen. Aus Benzol 11.7 g (41%) farblose Nadeln vom Schmp. 159–160°.

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 216 m μ (4.46), 252 (4.20), 287 (3.94).

IR (Nujol): 3200–3400, 1660, 800, 730/cm.

C₁₉H₁₉NO₃ (309.4) Ber. C 73.76 H 6.19 N 4.53 Gef. C 73.50 H 6.08 N 4.33

Acetylderivat: Schmp. 131–132°, aus **2** mit Acetanhydrid in Pyridin.

C₂₁H₂₁NO₄ (351.4) Ber. C 71.78 H 6.55 N 3.99 Gef. C 71.73 H 6.30 N 4.00

5-Methoxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (**3**): Zu einer warmen Lösung von 2.0 g (6.7 mMol) **2** in 20 ccm Äthanol und 20 ccm 2*n* NaOH gibt man portionsweise 3.0 ccm

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV-Aufnahmen wurden mit einem Gerät EPU-2A von Hitachi und die IR-Spektren im Bereich 4000–650/cm mit dem Gerät von Hitachi EPI-S mittels KRS-5 Platten aufgenommen. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit dem Gerät A60 der Firma Varian Ass., Palo Alto, Kalifornien, bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

11) *N. Kornblum, P. J. Berrigan* und *W. J. leNoble*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1141 (1963).

12) *H. Hart* und *H. S. Eleuterio*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 516 (1954).

13) *R. Barner, B. Boller, J. Borgulya, E. G. Herzog, W. von Phillipsborn, C. von Planta, A. Fürst* und *H. Schmid*, *Helv. chim. Acta* **48**, 94 (1965).

14) *C. Nenitzescu*, *Bull. Soc. chim. Rumania* **11**, 37 (1929), *C. A.* **24**, 110 (1930). S. auch *G. Domschke* und *H. Fürst*, *Chem. Ber.* **92**, 3244 (1959).

(15 mMol) *Dimethylsulfat* und erwärmt 20 Min. auf 50°, wobei Kristalle ausfallen. Aus Äthanol 1.6 g (74%) Nadeln vom Schmp. 161–162°.

IR (Nujol): 3350, 1650, 1040, 800, 740/cm.

$C_{20}H_{21}NO_3$ (323.4) Ber. C 74.28 H 6.55 N 4.33 Gef. C 74.80 H 6.81 N 4.43

5-Methoxy-2-methyl-1.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (4): Zum *Natriumamid*, hergestellt aus 0.30 g (13 mg-Atom) Natrium in flüss. Ammoniak, gibt man 4.0 g (12.4 mMol) **2** in 20 ccm Tetrahydrofuran sowie 1.6 g (12.6 mMol) *Benzylchlorid* und erhitzt 1.5 Stdn. unter Rückfluß. Beim Eindampfen erhält man eine kristalline Masse. Aus Äthanol 3.0 g (59%) Würfel vom Schmp. 100–101°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 220 m μ (4.65), 250 (4.32), 288 (4.16).

IR (Nujol): 1680, 790, 740/cm, keine OH- und NH-Banden.

$C_{27}H_{27}NO_3$ (413.5) Ber. C 78.42 H 6.58 N 3.39 Gef. C 78.46 H 6.85 N 3.52

5-Methoxy-2-methyl-4-benzyl-indol (5): Man kocht 6.0 g (15.5 mMol) **3** mit *Natriumbutylat* (aus 100 ccm n-Butanol und 3.0 g (0.13 g-Atom) Natrium) und 12 ccm Wasser 70 Stdn. unter Rückfluß. Nach Ansäuern mit verd. Essigsäure und Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, aus dem man durch Destillation bei 160–190°/2 Torr 3.8 g (80%) hellgelbes Öl erhält. Das Öl gibt ein *Pikrat* in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 127–128°.

$C_{17}H_{18}NO_2$ (262.3) Ber. C 71.30 H 6.87 N 11.83 Gef. C 71.78 H 6.85 N 11.93

6-Acetamino-3-methoxy-2-benzyl-benzoessäure (6): Zu einer Lösung von 1.9 g (7.3 mMol) **5** in 50 ccm Eisessig gibt man 1 ccm 1-proz. *Ammoniummolybdat*-Lösung und 25 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxid* und läßt bei Raumtemp. über Nacht stehen. Die Farbe ändert sich über Orange nach Dunkelrot. Man destilliert die Essigsäure i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und schüttelt mit 2*n* Na_2CO_3 -Lösung. Aus der alkalischen Lösung erhält man beim Ansäuern mit verd. Salzsäure 0.35 g (10%) rohe *Carbonsäure* vom Schmp. 193–195°. Aus Eisessig 0.20 g farblose Nadeln vom Schmp. 198–200°.

IR (Nujol): 3250, 2500, 1715, 1610, 1460, 1280, 1245, 1140, 1060, 810, 745, 715, 695/cm.

$C_{17}H_{17}NO_4$ (291.3) Ber. C 68.28 H 5.73 N 4.68 Gef. C 67.65 H 6.28 N 5.29

5-Oxo-2-methyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol (7): Der kochenden Mischung von 10.0 g (32.5 mMol) **2** in 28 ccm Xylol und 25 ccm 2*n* *NaOH* setzt man 4.9 g (39 mMol) *Benzylchlorid* in 45 Min. zu. Nach 3.5stdg. Kochen trennt man die Xylol-Schicht ab und läßt im Kühlschrank stehen, wobei gelbe Kristalle ausfallen. Aus Benzol/Petroläther (1 : 1) 5.0 g (39%) gelbe Säulen vom Schmp. 147–149°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 215 m μ (4.43), 265 (3.90), 295 (3.40), 410 (3.90).

IR (Nujol): 3300, 1690, 1620/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\tau = 3.56$ Dublett ($J = 10$ Hz), 4.65 Dublett ($J = 10$ Hz) (=CH); 5.54 Quadruplett (CH_3CH_2O); 5.95 Dublett ($J = 12$ Hz), 6.63 Dublett ($J = 12$ Hz) ($PhCH_2$); 7.47 Singulett (=CCH₃); 8.53 Triplett (CH_3CH_2); 3.10 Multipllett (C_6H_5).

$C_{26}H_{25}NO_3$ (399.5) Ber. C 77.76 H 6.20 N 3.65 Gef. C 78.17 H 6.31 N 3.51

Man kann diese Verbindung auch direkt aus **1** und der zweifachen Menge Natronlauge und Benzylchlorid in etwa 22-proz. Ausb. herstellen.

5-Oxo-1.2-dimethyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol (8): Zu dem aus 0.1 g (4.4 mg-Atom) Natrium in flüssigem Ammoniak hergestellten *Natriumamid* gibt man 1.6 g (4.0 mMol) **7** in 10 ccm Tetrahydrofuran und 0.71 g (5 mMol) *Methyljodid* und kocht 1 Stde. Beim Eindampfen bleibt das Rohprodukt vermischt mit Natriumjodid zurück. Nach Aus-

waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol erhält man 1.2 g gelbe Blättchen (65 %) vom Schmp. 154–156°.

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 218 m μ (4.42) (Schulter), 270 (3.95), 295 (3.40) (Schulter), 405 (3.90).

IR (Nujol): 1700, 1640/cm. Keine OH- und NH-Banden.

NMR (CCl₄): τ = 3.40 (C₆H₅); 3.80 Dublett (J = 10 Hz), 4.83 Dublett (J = 10 Hz) (=CH); 5.70 Quadruplett (CH₃CH₂O); 6.30 Dublett (J = 12 Hz), 6.80 Dublett (J = 12 Hz) (PhCH₂); 6.93 Singulett (NCH₃); 7.58 Singulett (=CCH₃); 8.55 Triplett (CH₃CH₂).

C₂₇H₂₇NO₃ (413.5) Ber. C 78.42 H 6.58 Gef. C 78.72 H 6.87

Hydrierung von 7 zu 2: Man hydriert 0.62 g (1.55 mMol) **7** in Äthanol über Raney-Nickel unter Normaldruck. Wasserstoff-Aufnahme bei 20° 37.4 ccm (1 Moläquiv.). Die Lösung zeigt keine grüne Fluoreszenz mehr. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus 60-proz. Äthanol 0.38 g (80 %) Nadeln vom Schmp. 157°. Keine Schmp.-Erniedrigung mit **2**.

Hydrierung von 8 zu 5-Hydroxy-1.2-dimethyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (9): Man hydriert 0.25 g (0.61 Mol) **8** in Äthanol über Raney-Nickel unter Normaldruck. Wasserstoff-Aufnahme bei 21° 17.5 ccm. Aus der Lösung erhält man 90 mg (46 %) feine Nadeln vom Schmp. 202–204°. Sie zeigen die typische UV-Absorption der Indol-Reihe. Der Misch-Schmp. mit **1** ist erniedrigt (180–184°).

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 216 m μ (4.49), 254 (4.33), 288 (4.00).

IR (Nujol): 3450, 1650, 790, 740/cm.

C₂₀H₂₁NO₃ (323.4) Ber. C 74.28 H 6.55 N 4.33 Gef. C 74.79 H 6.88 N 4.46

Benzilylierung von **1** mit anderen Alkalien

a) 1.0 g (4.6 mMol) **1** wird mit 0.6 g (4.7 mMol) *Benzylchlorid* in 10 ccm Xylol und 3.3 ccm 1.5*n* wäbr. *Natriumacetat* 5 Stdn. in der Hitze umgesetzt, wobei nur 0.75 g **1** zurückgewonnen werden.

b) Man setzt 1.0 g **1** mit 0.6 g *Benzylchlorid* in einer kochenden Mischung von 10 ccm Xylol und 3.3 ccm 1.5*n* Na₂CO₃-Lösung um. Aus der Xylol-Lösung erhält man, außer Ausgangssubstanz, 0.10 g (ca. 7%) **2** vom Schmp. 158°.

Unabhängige Synthese von **6**

3-Nitro-2-benzoyl-benzoesäure (11) und 6-Nitro-2-benzoyl-benzoesäure (12): Zur äther. Grignard-Lösung aus 19 g (0.12 Mol) *Brombenzol* und 2.9 g *Magnesiumpulver* gibt man 10.8 g (56 mMol) wasserfreies *Cadmiumchlorid*, kocht 1 Stde., ersetzt dann den Äther durch Benzol (110 ccm) und gibt portionsweise 11 g (57 mMol) *3-Nitro-phthalsäureanhydrid (10)* zu. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß läßt man über Nacht stehen und zersetzt anschließend unter Eiskühlung mit 10-proz. Schwefelsäure, wobei Kristalle von **11** mit Schmp. 232–334° ausfallen, Ausb. 4.6 g (30%). Aus der wäbr. Schicht kommen beim längeren Stehenlassen 2.2 g (14%) **12**, Schmp. 150–156°. Aus Benzol Schmp. 158–160°.

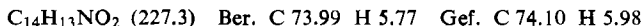
11: C₁₄H₉NO₅ (271.2) Ber. C 61.99 H 3.34 N 5.16 Gef. C 62.12 H 3.88 N 5.61

3-Amino-2-benzoyl-benzoesäure (13): Man hydriert 2.24 g (8.25 mMol) **11** über Pd/C, Ausb. quantitativ. Blättchen aus 60-proz. Äthanol vom Schmp. 165–166°. Das *N-Acetyl-Derivat* erhält man mit *Acetanhydrid*, Schmp. 208–210° (aus Methanol).

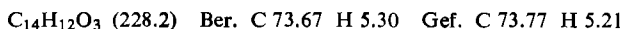
C₁₆H₁₃NO₄ (275.3) Ber. C 67.84 H 4.63 N 4.95 Gef. C 67.82 H 4.98 N 5.11

3-Amino-2-benzyl-benzoesäure (14): Man kocht 5.0 g (0.182 Mol) **13** 40 Stdn. in 300 ccm wäbr. *Ammoniak* (3 : 1) mit *Zink-Kupfer-Paar* (aus 150 g Zinkstaub und 5 g Kupfersulfat⁸⁾).

Nach Filtrieren fallen bei pH 3.4 und Aussalzen 2.55 g rohe *Säure 14* vom Schmp. 127–130° aus. Aus 30-proz. Äthanol steigt der Schmp. der Nadeln auf 135–136°. Ausb. 1.89 g (45%).

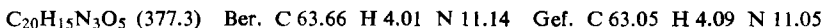


3-Hydroxy-2-benzyl-benzoessäure (15): Man löst 4.5 g (19.7 mMol) **14** unter Erwärmen in 40 ccm 50-proz. Schwefelsäure und gießt auf 60 g Eis. Die Lösung versetzt man mit 1.5 g Natriumnitrit, läßt unter Eiskühlung 1.5 Stdn. stehen, filtriert dann die unlöslichen Flocken ab und gießt in 350 ccm kochende 25-proz. Schwefelsäure in 4 Portionen ein. Danach wird die Wärmezufuhr sofort gestoppt und die Lösung stehengelassen. Nach Erkalten saugt man 1.85 g vom Schmelzbereich 140–190° ab und läßt die Mutterlauge über Nacht stehen, wobei 2.02 g Nadeln vom Schmp. 80–90° kristallisieren; aus Benzol/Petroläther (1:1) Schmp. 108–110°. Ausb. 1.37 g (31%).

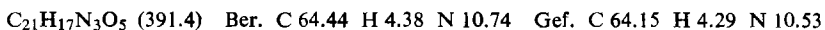


Die Kristalle vom Schmelzbereich 140–190° geben beim Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol den Schmp. 262–264° und sind wahrscheinlich *Fluoren-carbonsäure-(1)*.

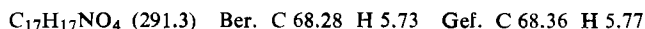
6-[4-Nitro-benzolazo]-3-hydroxy-2-benzyl-benzoessäure (16): Zu 0.82 g (3.6 mMol) **15** in 40 ccm 2*n* Na₂CO₃-Lösung gibt man unter Eiskühlung eine Diazoniumsalz-Lösung aus 0.55 g (4.0 mMol) *p*-Nitro-anilin in 25 ccm 1.25*n* H₂SO₄, wobei die alkalische Lösung dunkelrot wird. Beim Ansäuern fallen feine orangefarbene Nadeln aus. Man erhält aus viel 60-proz. Äthanol 1.10 g (82%) vom Schmp. 195–197° (Zers.).



6-[4-Nitro-benzolazo]-3-methoxy-2-benzyl-benzoessäure (17): Man löst 1.9 g (5.1 mMol) **16** in 53 ccm 2*n* NaOH und versetzt bei 50° mit 4.84 ccm (Überschuß) Dimethylsulfat, filtriert ab und macht das Filtrat sauer, wobei Rohprodukt ausfällt. Aus 25 ccm Äthanol orangefarbene feine Nadeln vom Schmp. 197° (Zers.), Ausb. 0.78 g (40%).



6-Acetamino-3-methoxy-2-benzyl-benzoessäure (6): Man versetzt 0.50 g (1.28 mMol) **17** in 6 ccm konz. Salzsäure mit 5 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat unter Wasserkühlung. Nach einiger Zeit filtriert man das Phenylendiamin-hydrochlorid ab und wäscht es mit wenig Salzsäure. Die vereinigten Salzsäure-Lösungen macht man mit 80 ccm 2*n* Na₂CO₃ alkalisch, wobei Zinnhydroxid ausfällt. Man zentrifugiert und wäscht den Niederschlag mit Na₂CO₃-Lösung. Die vereinigten Na₂CO₃-Lösungen schüttelt man mit Äther aus, bringt die wäßr. Schicht auf pH 3.4 und zieht mit Äther aus. Der äther. Auszug gibt beim Eindampfen ein braunes dickes Öl. Dessen Acetylierung mit Acetanhydrid und Methanol führt zu einer Kristallmasse, die wegen der Bildung eines Acetylanthranilderivats teilweise in Na₂CO₃-Lösung unlöslich ist. Beim Ansäuern der Na₂CO₃-Lösung fällt **6** mit Schmp. 187–193° aus. Aus verd. Essigsäure 60 mg feine Nadeln vom Schmp. 191–193° (16%).



Die Mischprobe mit oben dargestelltem **6** zeigt keine Schmp.-Erniedrigung; auch die IR-Spektren stimmen überein.

Strukturelle Sicherung von **12**

6-Acetamino-2-benzoyl-benzoessäure (19)

a) Man hydriert 6.0 g (22 mMol) **12** über Pd/C in Äthanol und erhält 4.6 g (87%) Rohprodukt vom Schmp. 154–156° in Nadeln. 1.0 g davon wird mit Acetanhydrid und Natronlauge acetyliert. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 196–197°.

b) Zu 44 g (0.223 Mol) 3-Acetamino-phthalsäureanhydrid (**20**) in 530 ccm Benzol gibt man 88 g (0.66 Mol) wasserfreies pulverisiertes Aluminiumchlorid, erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß, zersetzt dann unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure und dampft die abgetrennte Benzollösung ein. Den Rückstand nimmt man in 2n Na₂CO₃-Lösung auf und säuert nach Filtrieren mit verd. Salzsäure an, wobei 18 g (33%) vom Schmp. 195–196⁷⁾ ausfallen. Mischschmp. beider Präparate ohne Erniedrigung.

C₁₆H₁₃NO₄ (275.3) Ber. C 67.84 H 4.63 Gef. C 67.40 H 4.14

6-Acetamino-2-benzyl-benzoessäure: In einer Suspension von Zink-Kupfer-Paar aus 60 g Zinkstaub und 2 g Kupfersulfat in 80 ccm konz. wäbr. Ammoniak und 20 ccm Wasser kocht man 4.0 g (14.5 mMol) 19 40 Stdn.⁸⁾ Zwischendurch fügt man weitere 60 ccm konz. wäbr. Ammoniak zu. Nach dem Kühlen filtriert man und säuert mit verd. Salzsäure an, wobei Kristalle ausfallen. Aus 60-proz. Äthanol 2.4 g Nadeln (62%) vom Schmp. 153–154°.

C₁₆H₁₅NO₃ (269.3) Ber. C 71.36 H 5.61 Gef. C 71.72 H 5.56

Die Carbonsäure läßt sich mittels Diazomethan in den Methylester **21** vom Schmp. 87–89° umwandeln.

5-Nitro-6-acetamino-2-benzyl-benzoessäure (**22**, CO₂H statt CO₂CH₃): In einer kalten Mischung von 60 ccm konz. Schwefelsäure und 30 ccm Eisessig löst man 4.7 g (16 mMol) **21**, tropft unter Rühren 0.80 ccm rauchende Salpetersäure (d 1.50) ein, rührt weitere 1.5 Stdn. unter Kühlen, gießt dann auf Eis und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Aus dem äther. Auszug erhält man mit Na₂CO₃-Lösung nach Ansäuern 0.4 g (7.3%) der Säure; Schmp. 183° (aus Eisessig).

C₁₆H₁₄N₂O₅ (314.3) Ber. N 8.90 Gef. N 9.14

Beim Methylieren mit Diazomethan entsteht der Methylester **22** vom Schmp. 130–131.5°. Beim Eindampfen der äther. Lösung von der Nitrierung erhält man eine Kristallmasse, die aus Methanol 1.66 g (32%) **22** vom Schmp. 130–131° gibt. Die Mischprobe der beiden Methylester zeigt keine Schmp.-Erniedrigung.

p-Nitro-benzophenon (**24**): Man kocht 0.90 g (2.86 mMol) **22**, CO₂H statt CO₂CH₃, 5 Stdn. mit 50 ccm 2n HCl. Aus der sauren Lösung kristallisieren 0.44 g (58%) feine Nadeln von 4-Nitro-3-amino-diphenylmethan-hydrochlorid vom Schmp. 202–204° (Zers.). Man diazotiert 0.51 g (1.93 mMol) des Hydrochlorids in 5 ccm 20-proz. Schwefelsäure mit 0.18 g Natriumnitrit. Nach Filtrieren setzt man 10 ccm 45-proz. unterphosphorige Säure zu und läßt über Nacht stehen, wobei sich ein farbloses Öl ausscheidet. Man nimmt in Äther auf, dampft ein (Ausb. 0.18 g, 43% **23**), versetzt mit 0.59 g Chromsäure in 1.8 ccm 60-proz. Essigsäure und kocht 5 Stdn. unter Rückfluß. Beim Kühlen kommen aus der grünen Mischung farblose Kristalle. Aus Äthanol 50 mg mit Schmp. 137–138° (Lit.: 138°).

C₁₃H₉NO₃ (227.2) Ber. C 68.72 H 3.99 N 6.17 Gef. C 68.90 H 4.33 N 6.24

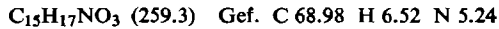
Weitere Alkylierungen von **1**

Allylierung von **1**: Man gibt zur Mischung von 4.0 g (18.2 mMol) **1** in 20 ccm Xylol und 11 ccm 2n NaOH 1.70 g (22 mMol) Allylchlorid und kocht 4 Stdn. Beim Stehenlassen der Reaktionsmischung scheiden sich 1.83 g säulenförmige Kristalle vom Schmp. 138–140° ab. Aus verd. Äthanol Schmp. 148–149°. Ausb. 1.25 g (27%).

IR (Nujol): 3300, 1620, 800/cm.

C₁₅H₁₇NO₃ (259.3) Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40 Gef. C 69.30 H 6.81 N 5.34

Aus der Xylol-Lösung erhält man nach Vertreiben des Xylols durch Wasserdampf und Umkristallisieren aus 60-proz. Äthanol 0.54 g feine Nadeln (11 %) vom Schmp. 125–126°. IR (Nujol): 3300 (scharf), 1650, 840, 800/cm.



Die Verbindung vom Schmp. 148–149° ist das C-Allylderivat, weil sie im IR-Spektrum starke Wasserstoff-Brückenbindungen der OH- und NH-Gruppe (breite Bande) zeigt. Die Verbindung vom Schmp. 125–126° ist ein Äther mit einer scharfen Bande bei 3300/cm. Sie zeigt noch dazu eine Bande bei 840/cm.

Methylierung von 1: Man setzt 1.0 g (4.6 mMol) **1** in der kochenden Mischung von 15 ccm Xylol und 3.7 ccm 1.5*n* NaOH mit 1.3 g (10 mMol) Methyljodid um. Nach Abtrennen von Xylol und Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol erhält man fast quantitativ Nadeln vom Schmp. 157–158°, die mit der aus **1** mittels Dimethylsulfat hergestellten Verbindung identisch sind.

[394/66]