

4-Amino-stilben-aldehyd-(4') und 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')

VON GÜNTHER DREFAHL, HELMUT SEEBOTH und WALTER DEGEN

Inhaltsübersicht

Beide Verbindungen wurden durch Kuppelung der Diazoniumverbindungen des p-Aminobenzaldehyds bzw. der p-Aminobenzoessäure mit p-Acetamino-zimtsäure als Reaktionspartner dargestellt.

Die von H. MEERWEIN²⁾ angegebene Darstellungsweise für Stilbenderivate durch Reaktion von Diazoniumverbindungen mit α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen, vorzugsweise Zimtsäure und ihren Derivaten, in Gegenwart von KupferII-Salzen³⁾ besitzt als besonderen Vorteil eine erhebliche Variationsbreite der Substituenten beider Partner. Lediglich die Löslichkeitsverhältnisse sowie eine starke gegensinnige Beeinflussung der für den Eintritt der Reaktion notwendigen Polarisierung der Zimtsäure sowie der Diazoniumverbindungen führen zu einer Einschränkung.

Zur Darstellung von in 4-Stellung mit Aminogruppen substituierten Stilbenderivaten wurde die Reaktion auf die p-Acetamino-zimtsäure übertragen. Für das Gelingen der Reaktion mußte einerseits der relativen Schwerlöslichkeit dieser Verbindung Rechnung getragen werden und zum anderen war es notwendig, daß das Endprodukt sich direkt aus dem Ansatz abschied, wogegen die nicht umgesetzten Ausgangsprodukte in Lösung bleiben mußten, sollte nicht die Reindarstellung praktisch undurchführbar sein. Als geeignet erwies sich ein Lösungsmittelgemisch Aceton-Pyridin-Wasser, das durch Zusatz von Eisessig in den p_H -Bereich 4–6 eingestellt wurde. In beiden Fällen gelang die Isolierung der reinen Verbindungen in Ausbeuten von 30–35%.

Zur besseren Darstellung der p-Acetamino-zimtsäure wurde eine PERKINSsche Synthese mit p-Acetamino-benzaldehyd durchgeführt. Die

¹⁾ III. Mitteil.: G. DREFAHL u. J. ULBRICHT, Liebigs Ann. Chem. **598**, 174 (1956).

²⁾ H. MEERWEIN, E. BÜCHNER, K. v. EMSTER, J. prakt. Chem. **152**, 237 (1939).

³⁾ J. K. KOCHI, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5090 (1955).

Ausbeute beträgt hierbei 50% an Reinsubstanz; das Verfahren erweist sich bereits dadurch der üblichen Nitrierung der Zimtsäure und Isomeren-Trennung mit anschließender Reduktion überlegen.

Die 4-Acetamino-stilben-carbonsäure-(4') wurde noch auf einem zweiten Wege durch Kondensation des p-Acetamino-benzaldehyds mit p-Cyan-phenylelessigsäure in Gegenwart von Piperidin in 50proz. Ausbeute über das Nitril hergestellt. Die Verseifung des Nitrils erfolgte durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure unter gleichzeitiger Veresterung sowie Abspaltung der Acetylgruppe zum 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')-methylester-hydrochlorid, aus dem durch Ausfällen mit Ammoniak in alkoholischer Lösung der freie Ester dargestellt wurde.

Der 4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4') läßt sich ohne Schwierigkeiten zu den üblichen Derivaten umsetzen. Bei einer Hydrolyse der Acetaminogruppe tritt spontan Polymerisation unter Bildung tief-farbiger Produkte ein, die sich als Polyazomethine in saurer Lösung wiederum depolymerisieren, diazotieren und in bekannter Weise zu Azofarbstoffen kuppeln lassen. Zur Durchführung von Substitutionen an der freien Aminogruppe mußte aus den angeführten Gründen eine stabile Maskierung der Aldehydgruppe vorliegen, wozu bei der als notwendig erkannten alkalischen Verseifung allein die Mercaptale geeignet erschienen. Das in guter Ausbeute dargestellte 4-Amino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal wurde in die Ureido- und Phenylureido-verbindung überführt und nach Abspaltung der Mercaptalreste der Aldehyd auch an der Carbonylgruppe substituiert.

Zur Überführung in den 4-Acetamino-dibenzyl-aldehyd-(4') wurde die Carbonylgruppe durch Acetalisierung mit o-Ameisensäureester geschützt. Die Hydrierung mit RANEY-Nickel und anschließende Spaltung der Acetalbindung führt zum freien Aldehyd, der bei einer Verseifung seiner Acetaminogruppe wieder die erwartete Polymerisationsneigung zeigt.

Die nach der MEERWEIN-Reaktion erhaltene 4-Acetamino-stilben-carbonsäure-(4') ließ sich nur bei gleichzeitiger Veresterung der Carboxylgruppe entacetylieren. Durch alkalische Verseifung des Esters erhält man die 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4') als wenig stabile, hellgelbe amorphe Substanz, die sich nur aus verd. Salzsäure unter Bildung des Hydrochlorids als Dihydrat umkristallisieren ließ.

Die freien Ester der 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4') zeigen in öligem Lösung schwach anästhesierende Eigenschaften.

Beschreibung der Versuche

4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4')

a) Herstellung der Diazonium-Lösung: 14 g p-Acetamino-benzaldehyd werden in 180 cm³ Wasser unter Zusatz von 52 cm³ konz. Salzsäure in der Siedehitze gelöst und bis zum Auftreten einer tiefroten Färbung (etwa 12 Minuten) gekocht. Unter starkem Rühren wird auf 0° abgekühlt und ohne Rücksicht auf die ausgefallene rotbraune Masse mit 7 g Natriumnitrit in 24 cm³ Wasser bei guter Kühlung diazotiert. Nach einstündigem Rühren bei 0° wird die gelbe Lösung durch Filtrieren geklärt.

b) 4-Acetamino-zimtsäure: 25 g 4-Acetamino-benzaldehyd und 15 g geschmolzenes, gepulvertes Natriumacetat werden mit 20 cm³ Essigsäureanhydrid auf 165° erhitzt. Nach 6 Stunden dekantiert man die braunen Schmierer von den ausgeschiedenen kompakten gelben Stücken. Der Rückstand wird dreimal mit Natriumcarbonat-Lösung ausgekocht und nach dem Filtrieren mit verdünnter Salzsäure gefällt. Durch Umkristallisieren aus 10proz. Essigsäure werden farblose Blättchen oder Nadeln vom Schmp. 262–263° in 50proz. Ausbeute erhalten.

Durch entsprechendes Aufarbeiten der dekantierten Schmierer lassen sich weitere 2–3 g isolieren.

c) MEERWEIN-Reaktion: 8 g p-Acetamino-zimtsäure werden in einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen 1-l-Kolben unter Zugabe von 100 cm³ Pyridin, 120 cm³ Aceton, 40 cm³ Eisessig und 50 cm³ Wasser gelöst und auf 0° abgekühlt. Nach Zugabe der Diazonium-Lösung läßt man eine Lösung von 3 g CuCl₂, 2 H₂O in 40 cm³ Wasser einfließen, wobei sich der Eintritt der Reaktion unter Umständen sehr stürmisch durch Entwicklung von Kohlendioxyd und Stickstoff zu erkennen gibt. Nach einer anfänglich starken Kühlung läßt man die Temperatur binnen 4 Stunden auf 25° ansteigen, erwärmt 1 Stunde auf 30° und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Der ausgefallene, stark verunreinigte Aldehyd wird abfiltriert, mit 50proz. Alkohol gewaschen, getrocknet und mit Xylol extrahiert. Der nach dem Erkalten ausgefallene Aldehyd wird abfiltriert und das Filtrat erneut zum Auskochen verwendet. Durch Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus 75proz. Methanol fällt der 4-Acetaminostilben-aldehyd-(4') in Form blaßgelber Blättchen mit bemerkenswertem Oberflächenglanz an. Schmp. 229°; Ausbeute 30%.

C₁₇H₁₅O₂N (265,3) Ber. C 76,95 H 5,69 N 5,28;

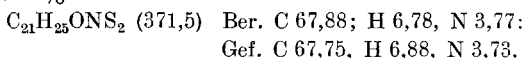
Gef. C 76,77 H 5,73 N 5,26.

Derivate des 4-Acetamino-stilben-aldehyds-(4')

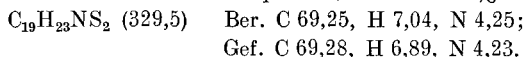
Thiosemicarbazon:	Schmp. 333° (Zers.)
Semicarbazon:	Schmp. 337° (Zers.)
Oxim:	Schmp. 245°
Phenylhydrazon:	Schmp. 286°
2.4-Dinitro-phenyl-hydrazon:	Schmp. 304° (Zers.)

4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal: 12 g 4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4') werden in 240 cm³ Eisessig in der Wärme gelöst, auf 15° abgekühlt und mit 8 cm³ Diäthylmercaptan bei Zusatz von 4 g wasserfreiem Zink(II)-chlorid versetzt. Unter häufigem Schütteln wird bei einer Temperatur von 15° ein mäßig starker Chlorwasserstoff-Strom bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 2stündigem Stehenlassen wird der Kolbeninhalt auf Eis gegossen, der filtrierte Niederschlag mit Wasser gewaschen

und aus Alkohol umkristallisiert. Weiße, glänzende Nadeln vom Schmp. 172°; Ausbeute 80%.

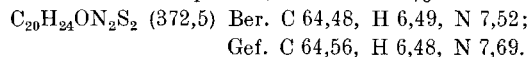


4-Amino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal: 10 g des vorstehend beschriebenen Acetaminomercaptals werden in 1000 cm³ Isopropanol mit 110 g Kaliumhydroxyd 2 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten kristallisiert das Amin in blaßgelben, glänzenden Nadeln aus. Schmp. 157°; Ausbeute 90%.

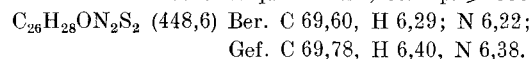


Das aus Äther mit Chlorwasserstoff fällbare Aminhydrochlorid ist unbeständig und spaltet beim Isolieren Mercaptan ab.

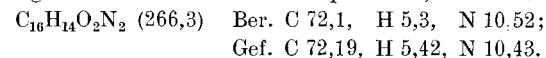
4-Ureido-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal: 1 g 4-Amino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal wird in 18 cm³ Äthanol und 4 cm³ Eisessig unter anteilweiser Zugabe eines großen Überschusses von Kaliumisocyanat gekocht. Beim Erkalten kristallisiert die Verbindung in blaßgelben Nadeln aus, die aus Alkohol umkristallisiert werden können. Schmp. 186°; Ausbeute 88%.



4-Phenylureido-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal: 4,5 g 4-Amino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal werden in 200 cm³ absoluten Benzol gelöst und mit 1,7 g Phenylisocyanat versetzt. Im Laufe weniger Stunden erstarrt der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei, der abfiltriert und aus großen Mengen Alkohol umkristallisiert wird. Die Ausbeute ist quantitativ; Schmp. > 350°.

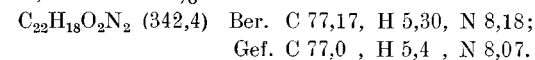


4-Ureido-stilben-aldehyd-(4'): 2,5 g 4-Ureido-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal werden in 350 cm³ Aceton und 40 cm³ Wasser gelöst und mit 7,5 g Quecksilber(II)-chlorid und 3 g Quecksilberoxyd versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird von den Quecksilbersalzen abfiltriert und die grünfluoreszierende Lösung in der Wärme mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Der über Nacht ausfallende freie Aldehyd wird, aus Alkohol umkristallisiert, in Form von grüngelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln erhalten. Schmp. > 360°; Ausbeute 89%.



Die Lösungen des Aldehyds in Alkohol, Aceton oder Pyridin zeigen starke grüne Fluorescenz.

4-Phenylureido-stilben-aldehyd-(4'): 1,5 g 4-Phenylureido-stilben-aldehyd-(4')-diäthylmercaptopal werden in 500 cm³ Aceton auf dem Wasserbad gelöst und mit einer Lösung von 3 g Quecksilber(II)-chlorid in 40 cm³ Aceton und 5 cm³ Wasser unter Zusatz von 1 g Quecksilberoxyd versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei 55° wird heiß von den ausgeschiedenen Quecksilbersalzen abfiltriert und der Aldehyd durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht. Zum Umkristallisieren löst man in Pyridin und versetzt bei Siedetemperatur mit dem doppelten Volumen Alkohol. Blaßgelbe Blättchen vom Schmp. > 360°; Ausbeute 90%.



Die Lösungen des Aldehyds in Aceton und Pyridin zeigen starke grüne Fluorescenz. Thiosemicarbazon: Schmp. > 350°.

Oxim: Schmp. > 350°.

4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4')-diäthylacetal: 3,5 g 4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4'), 10 cm³ Orthoameisensäureäthylester, 100 cm³ absoluter Alkohol und 8 mg Ammoniumchlorid werden 45 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten fällt das Acetal in blaßgelben Kristallen aus, die über Natriumhydroxyd getrocknet werden. Schmp. 184°; Ausbeute 90%. Weiße, glänzende Nadeln aus wäbr. Pyridin.

C₂₁H₂₅O₃N (339,4) Ber. C 74,31, H 7,40, N 4,13;
Gef. C 73,78, H 7,42, N 4,15.

4-Acetamino-dibenzyl-aldehyd-(4'): 1,3 g des vorstehend beschriebenen Acetals werden in 250 cm³ Methanol gelöst und in Gegenwart von RANEY-Nickel bei Normalbedingung hydriert. Nach beendigter Wasserstoffaufnahme wird auf die Hälfte eingengt, 100 cm³ 50proz. Essigsäure zugegeben und bis zur beginnenden Trübung eingedampft. Nach dem Erkalten kristallisiert der Dibenzyl-Aldehyd in farblosen Blättchen oder Nadeln, die aus sehr viel Wasser umkristallisiert werden können; Schmp. 149°, Ausbeute 80%.

C₁₇H₁₇O₂N (267,3) Ber. C 76,4, H 6,4, N 5,25;
Gef. C 76,31, H 6,46, N 5,33.

Thiosemicarbazon: Schmp. 230°; erstarrt beim weiteren Erhitzen und schmilzt erneut bei 262° (Zers.).

Versuche zur Darstellung von 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')

4-Acetamino-stilben-carbonsäure-(4'): 20,5 g p-Acetamino-zimtsäure werden in 100 cm³ Pyridin, 100 cm³ Aceton und 50 cm³ Eisessig gelöst und die auf 0° abgekühlte Lösung mit der frischen Diazonium-Lösung aus 17,4 g p-Amino-benzoesäure-hydrochlorid, 6,8 g Natriumnitrit und 16 cm³ konz. Salzsäure in 140 cm³ Wasser unter kräftigem Rühren versetzt. Nach 10 Minuten setzt man 17 g CuCl₂ · 2 H₂O in 30 cm³ Wasser zu, wonach man die Temperatur im Laufe von 2 Stunden auf 30° ansteigen läßt. Zur Beendigung der Reaktion wird der Ansatz 1 Stunde bei 30° und anschließend 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei das Rohprodukt ausfällt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig in Form perlmuttartig glänzender Blättchen erhalten wird. Schmp. >240° (Zers.); Ausbeute 35%.

C₁₇H₁₅O₃N (281,3) Ber. C 72,58, H 5,38, N 4,98;
Gef. C 72,7, H 5,41, N 5,07.

Aus dem Filtrat des Reaktionsproduktes können etwa 6 g p-Acetamino-zimtsäure zurückgewonnen werden.

4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')-methylester: 2 g 4-Acetamino-stilben-carbonsäure-(4') werden durch 2stündiges Kochen mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol in das Hydrochlorid des Aminoesters überführt, aus dem in methanol. Lösung durch Zusatz von Ammoniak der Ester in Freiheit gesetzt wird. Schmp. 221°; Ausbeute 85%.

C₁₆H₁₅O₂N (253,3) Ber. C 75,87, H 5,97, N 5,53;
Gef. C 75,75, H 5,95, N 5,64.

Äthylester: Schmp. 160°.

C₁₇H₁₇O₂N (267,3) Ber. C 76,37, H 6,41, N 5,24;
Gef. C 76,34, H 6,51, N 5,35.

4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')-hydrochlorid (Dihydrat): Beim Versetzen von 1 g 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')-methylester in 300 cm³ Methanol mit einer Lösung von 10 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser trat nach kurzem Erwärmen

Auflösung ein. Nach dem Abkühlen wurde die Aminocarbonsäure durch Ansäuern mit 10proz. Essigsäure als hellgelbe, amorphe, flockige Substanz erhalten, die sich bei Versuchen, sie umzukristallisieren, zersetzte. Durch Aufkochen mit 1500 cm³ 8proz. Salzsäure wurde nach dem Abkühlen das krist. Hydrochlorid in silberglänzenden Blättchen erhalten. Ausbeute 75%.

$C_{15}H_{13}O_2N \cdot HCl + 2 H_2O$ (311,8) Ber. C 57,78, H 5,82, N 4,49,

Gef. C 57,82, H 5,71, N 4,51.

4-Acetamino-stilben-carbonsäure-(4')-nitril: 4 g p-Cyan-phenylessigsäure, 4 g Acetaminobenzaldehyd und 0,8 g Piperidin werden im Sandbad eine Stunde auf 135° erhitzt. Das entstandene dunkelbraune Harz wird in 50 cm³ Eisessig gelöst und in 5 l Wasser eingegossen. Es entsteht ein gelber, flockiger Niederschlag. Aus verd. Essigsäure gelbe, glänzende Blättchen vom Schmp. 232°. Ausbeute 50%.

$C_{17}H_{14}ON_2$ (262,3) Ber. C 77,84, H 5,38, N 10,68;

Gef. C 77,90, H 5,42, N 10,59.

Das Nitril kann durch 2stündiges Kochen mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol in das 4-Amino-stilben-carbonsäure-(4')-methylester-hydrochlorid übergeführt werden. Der hieraus darstellbare freie Ester vom Schmp. 221° ist identisch mit dem oben beschriebenen, aus dem Reaktionsprodukt der MEERWEIN-Reaktion erhaltenen Methylester.

Jena, Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Mai 1956.