

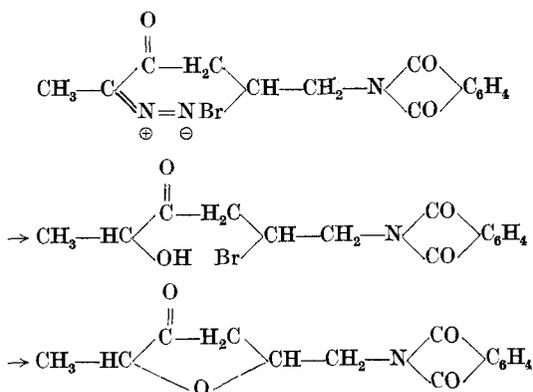
Über die WOLFFsche Umlagerung des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2)

VON JIŘÍ MICHALSKÝ und IRENA RAKOVÁ

Inhaltsübersicht

Die in der klassischen Form mittels Silberoxyds durchgeführte WOLFFsche Umlagerung des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2) führt zu dem γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester. Das dabei primär auftretende Umlagerungsprodukt, der β -Brom- γ -phthalimido-buttersäureester, konnte weder bei Anwendung dieses Verfahrens noch bei dessen WILDS-MEADERSchen Abart gefaßt werden.

Im Zuge unserer Bemühungen um eine einfache Trisnormuscarinsynthese haben wir, nach geeigneten Ausgangsmaterialien suchend, auch die β -Brom- γ -phthalimido-buttersäure in den Kreis der Überlegungen einbezogen. Wir beabsichtigten, durch den Umsatz des β -Brom- γ -phthalimido-buttersäurechlorids mit dem Diazoäthan über das 2-Diazo-5-brom-6-phthalimido-hexanon-(2) zu dem Trisnor-phthalyl-muscarinon zu gelangen.



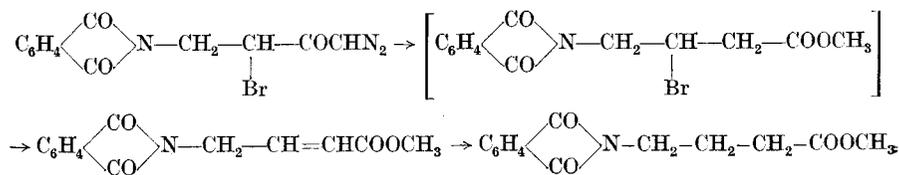
Aus den Untersuchungen von BROWN und MUSGRAVE¹⁾ geht hervor, daß der ARNDT-EISSERTSche Säureaufbau der Trichloressigsäure nach dem Silberoxydverfahren einen normalen Verlauf nimmt. Diesen Autoren gelang es, die Trichloressigsäure über das Diazo-trichloraceton in den

¹⁾ F. BROWN u. W. K. R. MUSGRAVE, J. chem. Soc. [London] 1953, 2087.

Ester der homologen β, β, β -Trichlorpropionsäure überzuführen. Diese Arbeit gab uns Anlaß, mit Hilfe des ARNDT-EISSERTSchen Säureaufbauverfahrens die β -Brom- γ -phthalimido-buttersäure aus der α -Brom- β -phthalimido-propionsäure über das 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) darzustellen, wenn auch auf Grund der kürzlich erschienenen Arbeit von ROEDIG und LUNK²⁾ wenig Aussichten auf den Erfolg der bedachten Synthese bestanden.

ROEDIG und LUNK haben nämlich das Diazomethyl-pentachloräthylketon zu der ARNDT-EISSERTSchen Reaktion herangezogen. Da das klassische Silberoxydverfahren wegen der großen Reaktionsträgheit des betreffenden Diazoketons versagte, haben die genannten Autoren nach den in neuer Zeit bekanntgewordenen zwei Varianten³⁾⁴⁾ der ARNDT-EISSERTSchen Synthese gegriffen. Durch Anwendung dieser Modifikationen gelang es ihnen tatsächlich, den Säureaufbau durchzuführen. In beiden Fällen wurde aus den Reaktionsansätzen ausschließlich die $\beta, \gamma, \gamma, \gamma$ -Tetrachlorcrotonsäure bzw. ihr Ester isoliert. Die primär gebildete $\beta, \beta, \gamma, \gamma$ -Pentachlorbuttersäure oder ihr Methylester waren bei diesen Variationen des ARNDT-EISSERTSchen Säureaufbaus nicht zu fassen.

Von diesen bekannten Tatsachen ausgehend, haben wir nun das 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) der WOLFFSchen Umlagerung mittels Silberoxyds unterzogen. Kurz nach dem Reaktionseintritt kam es zur milchigen Trübung der Lösung, die vom ausgeschiedenen Silberbromid herrührt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde aus dem Reaktionsgemisch eine in perlmutterglänzenden Blättchen kristallisierende Substanz vom Schmp. 103–104° isoliert, die weder Halogen noch eine Hydroxylgruppe enthält und bei der katalytischen Hydrierung ein Mol Wasserstoff aufnimmt. Das Hydrierungsprodukt zeigte sich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem γ -Phthalimido-buttersäuremethylester identisch. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kamen wir zum Schluß, daß es sich im vorliegenden Fall um den γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester handeln muß.



²⁾ A. ROEDIG u. H. LUNK, Chem. Ber. **87**, 971 (1954).

³⁾ A. L. WILDS u. A. L. MEADER jr., J. org. Chem. **13**, 763 (1948).

⁴⁾ L. HORNER, E. SPIETSCHKA u. A. GROSS, Liebigs Ann. Chem. **573**, 17 (1951).

Der γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester ist zum erstenmal von LANGENBECK⁵⁾ aus dem γ -Bromcrotonsäuremethylester und Phthalimidkalium dargestellt worden. Der γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester läßt sich leicht zur γ -Phthalimido-crotonsäure verseifen, die vor kurzem von BALENOVIĆ⁶⁾ auf anderem Wege dargestellt und beschrieben wurde. Durch Reesterifikation mittels 1% HCl in Methanol oder durch den Umsatz des γ -Phthalimido-crotonsäurechlorids⁶⁾ mit Methanol konnte man den Methylester vom Schmp. 103–104° zurückgewinnen.

Nachdem also der Versuch um die Darstellung der β -Brom- γ -phthalimido-buttersäure aus der α -Brom- β -phthalimido-propionsäure durch den ARNDT-EISSERTSchen Säureaufbau unter den oben erwähnten Reaktionsbedingungen fehlgeschlagen hatte, haben wir versucht, durch Anwendung der WILDS-MEADERSchen Variation³⁾ zum Ziel zu gelangen. Die Umlagerung des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimidobutanons-(2) in heißem Benzylalkohol ging glatt vor sich. Aus dem Reaktionsgemisch konnte man zuerst eine Substanz vom Schmp. 140° isolieren, die sich nach dem Vergleich mit dem authentischen, auf anderem Wege dargestellten Präparat als 1,3-Dibrom-4-phthalimido-butanon-(2) erwies. Die Entstehungsweise dieses Dibromketons läßt sich so erklären, daß der bei der Umlagerung vorübergehend auftretende β -Brom- γ -phthalimido-buttersäurebenzylester Bromwasserstoff abspaltet, welcher dann das bis dahin unumgesetzte 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) angreift. Die Richtigkeit des angedeuteten Reaktionsverlaufes konnte durch nachfolgende Isolierung des γ -Phthalimido-crotonsäurebenzylesters bestätigt werden. Die durch Verseifung des Benzylesters gewonnene freie Säure wurde weiter in den bekannten γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester vom Schmp. 103–104° übergeführt. Die Anfangsschwierigkeiten mit der Abtrennung des 1,4-Dibrom-4-phthalimidobutanons-(2) von dem γ -Phthalimido-crotonsäurebenzylester konnten durch dessen in Äther unlöslichen Bispyridiniumdibromid, von dem an anderer Stelle näher berichtet wird, behoben werden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind auf dem BÖTTIUS-Block bestimmt.

1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2)

Die Lösung von 10 g der α -Brom- β -phthalimido-propionsäure in 150 ml Thionylchlorid wurde zwei Stunden lang auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert, das Säurechlorid in Benzol aufgenommen und in eine auf –30° abgekühlte ätherische Diazomethanlösung

⁵⁾ W. LANGENBECK u. H. BOSER, Chem. Ber. **84**, 526 (1951).

⁶⁾ K. BALENOVIĆ, J. JAMBREŠIĆ u. B. URBAS, J. org. Chem. **19**, 1589 (1954).

(aus 15 g Nitrosomethylharnstoff bereitet) langsam eingetragen. Nach 12stündigem Stehen bei -30° wurde das ausgeschiedene Diazoketon gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. Das 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) kristallisiert in gelben Prismen vom Schmp. $116-118^{\circ}$. Ausbeute 7,7 g (72,8% d. Th.). Bei zu raschem Eintragen des Säurechlorids in die ätherische Diazomethanolösung bildete sich fast ausschließlich das 1-Chlor-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) vom Schmp. 141° .

$C_{12}H_8O_3N_3Br$ (322,1) ber. N 13,05%, gef. N 12,71%.

1-Chlor-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2)

Zu einer Suspension von 5 g 1-Diazo-3-brom-4-phthalimidobutanon-(2) in 20 ml Essigsäure wurde tropfenweise und unter stetem Umrühren die 37% Chlorwasserstoffsäure so lange eingetragen, bis die stürmische Stickstoffentwicklung nachließ. Das Reaktionsgemisch wurde nach 30 Minuten mit 100 ml Wasser verdünnt und das sich kristallin ausgeschiedene Chlorbromketon aus Methanol umgelöst. Lange farblose Nadeln vom Schmp. 141° . Ausbeute 5,08 g (99,2% d. Th.).

$C_{12}H_8O_3NBrCl$ (330,6) ber. C 43,60% H 2,74% N 4,37%
gef. C 43,45% H 2,58% N 4,53%.

1,3-Dibrom-4-phthalimido-butanon-(2)

Dieses Dibromketon wurde in ähnlicher Weise wie das vorher beschriebene Chlorbromketon dargestellt. Aus 5 g des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2) durch den Umsatz mit 40% Bromwasserstoffsäure wurde 5,6 g (99% d. Th.) des Dibromketons gewonnen, das nach dem Umlösen aus Methanol farblose bei 140° schmelzende Nadeln bildet.

$C_{12}H_8O_3NBr_2$ (375,0) ber. C 38,44% H 2,42% N 3,73%
gef. C 38,25% H 2,65% N 3,62%.

γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester

a) Zu der auf 60° erhitzten Lösung von 8 g 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) in 200 ml frisch destilliertem Methanol wurde im Laufe einer Stunde die methanolische Suspension von Silberoxyd (aus 6 g $AgNO_3$) eingetragen. Nachdem die heftige Stickstoffentwicklung nachgelassen hatte, wurde die Lösung noch 11 Stunden weitergekocht, dann mit Aktivkohle kurz behandelt, filtriert und Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester kristallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmp. $103-104^{\circ}$. Ausbeute 4,9 g (81,4% d. Th.).

$C_{13}H_{11}O_4N$ (245,2) ber. C 63,68% H 4,52% N 5,71%
gef. C 63,55% H 5,14% N 5,86%.

b) Der γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester wurde weiterhin durch Esterifikation der γ -Phthalimido-crotonsäure mit 1proz. methanolischer Chlorwasserstoffsäure, sowie durch den Umsatz des γ -Phthalimido-crotonsäurechlorids⁶⁾ mit Methanol gewonnen. Die beiden Präparate zeigten sich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem durch die WOLFFSche Umlagerung des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2) dargestellten γ -Phthalimido-crotonsäuremethylester identisch.

γ -Phthalimido-buttersäuremethylester

100 mg des γ -Phthalimido-crotonsäuremethylesters, in 20 ml Äthanol gelöst, wurden über 300 mg des Paladium-Bariumsulfates bei 20° und bei atmosphärischem Druck hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge, was etwa 10 Minuten in Anspruch nahm, kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Blättchen schmolzen bei 88°. Das Präparat zeigte im Mischschmelzpunkt mit demselben auf anderem Wege⁷⁾ dargestellten Methylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{13}H_{13}O_4N$ (247,1)	ber. C 63,13%	H 5,30%	N 5,67%
	gef. C 63,20%	H 5,60%	N 5,52%

 γ -Phthalimido-crotonsäure

a) 1,5 g des γ -Phthalimido-crotonsäuremethylesters wurden mit einem Gemisch aus 25 ml 37proz. Chlorwasserstoffsäure und 25 ml Essigsäure eine Stunde lang hydrolysiert. Die Lösung wurde dann im Vakuum abgedampft und der kristalline Rückstand aus heißem Wasser, mit evtl. Zugabe von Aktivkohle, umgelöst. Die Säure bildet farblose Nadeln vom Schmp. 164—165°. Ausbeute 1,2 g (85% d. Th.). Beim Umkristallisieren dieser Säure aus Äthanol oder Essigsäure wurden die Präparate vom Schmp. 194° bzw. 194—196° gewonnen.

$C_{12}H_9O_4N$ (231,2)	ber. C 62,34%	H 3,92%	N 6,06%
	gef. C 62,11%	H 4,12%	N 6,25%

b) Dargestellt durch die WILDS-MEADERSche Modifikation des ARNDT-EISTERTSchen Säureaufbauverfahrens aus dem 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2).

Die Lösung von 2 g des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2) in 10 ml frisch destilliertem Benzylalkohol wurde in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben in das auf 180° erhitzte Ölbad eingetaucht. Nach dem Aufhören der Stickstoffentwicklung wurde Benzylalkohol im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in 25 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit Aktivkohle behandelt. Die nach einigem Stehen ausgeschiedenen farblosen Blättchen wurden nochmals aus Methanol umgelöst. Schmp. 140°. Diese Substanz ist mit dem oben beschriebenen 1,3-Dibrom-4-phthalimido-butanon-(2) identisch. Nach der Abtrennung des Dibromketons wurden die Mutterlaugen abgedampft und der Rückstand zwecks vollständiger Beseitigung des Dibromketons in 5 ml heißen Pyridin gelöst. Die Kristallabscheidung des Pyridiniumsalzes wurde durch reichliche Ätherzugabe vervollständigt. Die ätherische Lösung wurde zuerst mit verdünnter Schwefelsäure und dann mit Wasser gut gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und Äther unter vermindertem Druck verjagt. Der ölige Rückstand (γ -Phthalimidocrotonsäurebenzylester) wurde mit einem Gemisch von Chlorwasserstoff- und Essigsäure verseift. Nach dreimaligem Umlösen aus heißem Wasser schmolz die γ -Phthalimido-crotonsäure bei 166—170°. Die variierenden Schmelzpunkte der γ -Phthalimido-crotonsäure sind auf die beiden in den Präparaten in verschiedenen Mengenverhältnissen vertretenen geometrisch isomeren Formen⁸⁾ zurückzuführen.

$C_{12}H_9O_4N$ (231,2)	ber. C 62,34%	H 3,92%	N 6,06%
	gef. C 62,40%	H 3,76%	N 6,12%

⁷⁾ J. MICHALSKÝ, J. BORKOVEC u. J. HADÁČEK, Chem. listy **49**, 1379 (1955).

Brno (ČSR), Institut für Organische Chemie der Masaryk-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. Dezember 1958.