

Zur Synthese carbonylmarkierter Hydroxybenzaldehyde*

G. BILLEK **, H. KINDL, A. SCHIMPL *** und F. P. SCHMOOK

Organisch-chemisches Institut der Universität Wien

Eingegangen am 9. April 1968

SUMMARY

Hydroxybenzaldehydes labelled in the carbonyl group with ^{14}C can be synthesised in a simple three-step reaction. Cu^{14}CN , prepared from K^{14}CN , and bromophenols give hydroxyarylnitriles-(nitril- ^{14}C) which are reduced by Raney-nickel and sodium hypophosphite to the corresponding hydroxybenzaldehydes-(carbonyl- ^{14}C).

ZUSAMMENFASSUNG

Hydroxybenzaldehyde, die in der Carbonylgruppe mit ^{14}C markiert sind, lassen sich einfach in einer dreistufigen Reaktionsfolge darstellen. Cu^{14}CN — erhalten aus K^{14}CN — und Bromphenole geben Hydroxyarylnitrile-(nitril- ^{14}C), die mit Raney-Nickel und Natriumhypophosphit zu den entsprechenden Hydroxybenzaldehyden-(carbonyl- ^{14}C) reduziert werden können.

1. EINLEITUNG.

In der Carbonylgruppe mit Radiokohlenstoff markierte substituierte Benzaldehyde sind unersetzliche Vorstufen für die Synthese der kernnah markierten Zimtsäuren.

Zahlreiche aromatische Verbindungen, wie z.B. die Cumarine, die Flavonoide und Anthocyanidine, die Stilbene und andere Naturstoffklassen bilden sich aus Zimtsäuren, die im pflanzlichen Stoffwechsel eine zentrale Stellung

* Herrn Prof. Dr. L. Schmid, Lehrkanzel für Lebensmittelchemie im Organisch-chemischen Institut der Universität Wien, zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Derzeitige Anschrift: Unilever Forschungslaboratorium Hamburg, D-2 Hamburg 50, Behringstr. 154.

*** Derzeitige Anschrift: Institut für Virologie der Universität Würzburg, D-87 Würzburg Luitpold-Krankenhaus.

einnehmen. Ihre Funktion als « precursors » kann durch den Einsatz markierter Zimtsäuren bewiesen werden. Die Markierung der Zimtsäuren in der Carboxylgruppe (Zimtsäuren-1-¹⁴C) und in der α -Position der Seitenkette (Zimtsäuren 2-¹⁴C) gelingt leicht durch Umsetzung des entsprechend substituierten inaktiven Benzaldehyds mit carboxyl- oder methylenmarkierter Malonsäure.

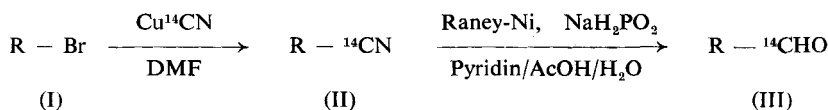
Der Einsatz derartig markierter Zimtsäuren gab jedoch nicht immer eindeutige Aussagen über die Biosynthese aromatischer Pflanzeninhaltsstoffe, so daß wir bei unseren Untersuchungen über die Bildung der Stilbene ⁽¹⁾ und des Sinalbins ⁽²⁾ auch kernnah markierte Zimtsäuren heranziehen mußten: *p*-Cumarsäure-3-¹⁴C und 2,4-Dihydroxymimtsäure-3-¹⁴C. Die Biosynthese des Bergenins ⁽³⁾ und der Benzoesäuren ^(4, 5) konnten wir nur mittels kernnah markierter Zimtsäuren (*o*-, *m*- und *p*-Cumarsäure-3-¹⁴C, Ferula- und Isoferulasäure-3-¹⁴C) untersuchen, da im Verlauf der Bildung dieser Naturstoffe stets ein Abbau der Seitenkette um zwei C-Atome eintrat.

Im folgenden sei über eine einfache Methode zur Synthese carbonylmarkierter Hydroxybenzaldehyde berichtet, die sich nach bekannten Methoden zu kernnah markierten Zimtsäuren umsetzen lassen.

2. METHODIK.

Benzaldehyd-(carbonyl-¹⁴C) erhält man in guter Ausbeute nach der Stevens-McFadyen-Reaktion aus Benzoessäure-(carboxyl-¹⁴C) ⁽⁶⁾. Für Hydroxybenzaldehyde ist diese Reaktion nicht anwendbar, so daß die besonders bei kleinen Substanzmengen schwierig durchzuführende Rosenmund-Reduktion der Säurechloride herangezogen werden muß, die außerdem einen Schutz der phenolischen Hydroxylgruppen erfordert ⁽⁷⁾. Zahlreiche Versuche wurden unternommen, um die Herstellung einzelner Hydroxybenzaldehyde zu vereinfachen, z.B. durch Hochdruckhydrierung der Arylnitrile unter Zusatz von Semicarbazid ⁽⁸⁾, wobei die Spaltung der Semicarbazone bei empfindlichen Aldehyden Schwierigkeiten bereiten kann, oder mittels Lithium-tri-tert. butoxyaluminium-hydrid-Reduktion der Säurechloride ⁽⁹⁾.

Backeberg und Staskun ⁽¹⁰⁾ berichteten, daß Arylnitrile mittels Raney-Nickel und Natriumhypophosphit zu Benzaldehyden reduziert werden können. Wir haben diese Methode auf Hydroxybenzaldehyde übertragen und konnten feststellen, daß bei einer Reduktion unter diesen Bedingungen ein Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe nicht notwendig ist. Da Arylnitrile, und auch solche mit freien Hydroxylgruppen, nach Friedman und Shechter ⁽¹¹⁾ in guten Ausbeuten aus den Arylhalogeniden und Kupfer-I-cyanid zugänglich sind, lassen sich zahlreiche carbonylmarkierte Hydroxybenzaldehyde nach dem allgemeinen Syntheseweg



sehr einfach darstellen.

3. EXPERIMENTELLER TEIL.

Kupfer-I-cyanid-¹⁴C :

136,8 mg $K^{14}CN$ (2,1 mM) werden in ca. 20 ml Wasser gelöst und mit einer frisch bereiteten und heiß filtrierten wässrigen Lösung von 300 mg $CuCl$ (3 mM) versetzt. Die Zugabe einer geringen Menge von $NaHSO_3$ verhindert die Oxydation. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird der Niederschlag von $Cu^{14}CN$ vorzugsweise unter Verwendung eines Filterstäbchens abgesaugt, mit O_2 -freiem Wasser gewaschen und über KOH getrocknet. Ausbeute : 180 mg $Cu^{14}CN$ (95 % d. Th.) eines rein weißen Pulvers, welches in einem mit N_2 gefüllten Gefäß im Dunkeln längere Zeit haltbar ist.

Hydroxyarylnitrile-(nitril-¹⁴C) :

2,1 mM des Bromphenols (I) werden in 20 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 180 mg $Cu^{14}CN$ (2 mM) und einer Spatelspitze frisch gefälltem Cu -pulver versetzt. Das Cu -pulver erhält man durch Reduktion von $CuSO_4$ mit Zn -staub und anschließender Behandlung mit verdünnter Salzsäure; es wird vor dem Zusatz mit Äthanol und Äther gewaschen und auf der Nutsche trocken gesaugt. Die Reaktionsmischung wird in einem Bad von 160-170° C 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert, mit Dimethylformamid gewaschen und das Filtrat mit 90 ml einer 5 %igen wässrigen HCl angesäuert. Man erhitzt diese Lösung 5 min auf 50° C, kühlt ab und extrahiert mehrfach mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft.

Die rohen Nitrile können ohne weitere Reinigung zur Reduktion eingesetzt werden, obwohl sie bisweilen durch nicht umgesetzte Bromphenole verunreinigt sind. Aus diesem Grund werden auch in Tab. 1 die Ausbeuten an Arylnitrilen nicht angegeben.

TABELLE 1.

Bromphenole (I)	Hydroxybenzaldehyde-(carbonyl- ¹⁴ C) (III)		
	Formel	Ausbeute %	Schmp. °C
<i>a</i> 2-Brom-phenol	Salicylaldehyd	63	flüssig
<i>b</i> 3-Brom-phenol	3-Hydroxybenzaldehyd	48	106
<i>c</i> 4-Brom-phenol	4-Hydroxybenzaldehyd	45	115-116
<i>d</i> 4-Brom-resorcin	2,4-Dihydroxybenzaldehyd	49	133-136
<i>e</i> 4-Brom-guajakol	Vanillin	41	80-82
<i>f</i> 5-Brom-guajakol	Isovanillin	48	117

Hydroxybenzaldehyde-(carbonyl-¹⁴C) :

Das rohe Arylnitril-(nitril-¹⁴C) aus der vorstehend beschriebenen Synthese (ca. 2mM) wird in 30 ml eines Gemisches aus Pyridin : Essigsäure : Wasser = 2 : 1 : 1 gelöst und mit 2,0 g Natriumhypophosphit (NaH₂PO₂ · H₂O, Merck 4646) und mit ca. 300-500 mg (d.i. 1-2 Spatelspitzen) Raney-Nickel versetzt. Falls das Raney-Nickel unter Äthanol aufbewahrt wurde, muß es mit Äther gewaschen werden, da Äthanol die Reduktion stört.

Das Reaktionsgemisch wird in einem kleinen Rundkolben mit aufgesetztem Steigrohr in einem Bad von 45° C 2 h magnetisch gerührt. Danach wird vom Katalysator filtriert und erst mit dem oben angegebenen Lösungsmittelgemisch und dann mit etwas Äthanol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit wässriger HCl (1 : 1) angesäuert (pH 1) und mit insgesamt 250 ml Äther in fünf Anteilen erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft. Der so erhaltene Rückstand des rohen Aldehyds enthält stets etwas Essigsäure, die bei den schwer flüchtigen Aldehyden III *b-f* durch Einstellen des Kolbens in einen Exsikkator mit KOH und Evakuieren auf ca. 10 Torr in wenigen Stunden entfernt werden kann. Die weitere Reinigung dieser Hydroxyaldehyde erfolgt durch Umkristallisieren aus H₂O unter Zusatz von Aktivkohle und bei IIIc, e und f durch anschließende fraktionierte Sublimation, z.B. im « liegenden Rohr »⁽¹²⁾.

Wegen der beträchtlichen Flüchtigkeit des Salicylaldehyds (IIIa) haben wir zur Entfernung der Essigsäure den Ätherextrakt vorerst mit einer wässrigen Lösung von NaHCO₃ (2 %) gewaschen und auf ein vollständiges Abdampfen der Ätherlösung verzichtet.

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION.

In Tabelle 1 sind die nach dieser Methode in spez. Aktivitäten von 1-2 mC/mM dargestellten Hydroxybenzaldehyde-(carbonyl-¹⁴C) zusammengefaßt. Die angegebenen Ausbeuten sind jene der gereinigten Endprodukte und sind auf eingesetztes Cu¹⁴CN bezogen. Nur bei Salicylaldehyd-(carbonyl-¹⁴C) wurde die Ausbeute durch Fällung eines aliquoten Teils der ätherischen Lösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ermittelt.

Da die hier beschriebenen markierten Hydroxybenzaldehyde meist als Zwischenstufen für weitere Synthesen eingesetzt werden, z.B. für die bereits erwähnten kernnah markierten Zimtsäuren⁽⁴⁾, kann in diesen Fällen die Reinigung der Endprodukte unterbleiben, wodurch sich die in Tabelle 1 angegebenen Ausbeuten etwas verbessern. Vorversuche mit inaktiven Verbindungen zeigten, daß die Gesamtausbeute der Reaktionsfolge im wesentlichen von der Umsetzung der Arylhalogenide mit CuCN abhängt. So erhielten wir durch Reduktion eines reinen 3-Methoxy-4-hydroxy-benzonitrils (Vanillonitril) den entsprechenden Aldehyd Vanillin in einer Ausbeute von 97 % (als 2,4-Dinitrophenylhydrazon). Ausgehend von 4-Bromguajakol und CuCN war die Ausbeute

an Vanillin nur 41 % (Tab. 1). Aus reinem 3,4-Dihydroxybenzonnitril erhielt man 90 % Protocatechualdehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Weitere Hydroxybenzaldehyde, die sich mit dieser Reaktionsfolge aus dem entsprechenden Bromphenol herstellen ließen, waren Gentisinaldehyd (33 % Ausbeute) und Syringaaldehyd (43 %). Man kann annehmen, daß sich diese einfache Methode zur Synthese carbonylmarkierter Hydroxybenzaldehyde auch auf andere Substitutionstypen anwenden läßt.

LITERATUR

1. BILLEK, G. und SCHIMPL, A. — In G. Billek, *Biosynthesis of Aromatic Compounds*, Pergamon Press, London : 1966, S. 37.
2. KINDL, H. — *Mh. Chem.*, **95** : 439 (1964).
3. KINDL, H. — *Mh. Chem.*, **95** : 1561 (1964).
4. KINDL, H. und BILLEK, G. — *Österr. Chemiker Ztg.*, **63** : 290 (1962); KINDL, H. und BILLEK, G. — *Mh. Chem.*, **95** : 1044 (1964); BILLEK G. und SCHMOOK, F. P. — *Mh. Chem.* **98** : 1651 (1967).
5. BILLEK, G. und SCHMOOK, F. P. — *Österr. Chemiker Ztg.*, **67** : 401 (1966).
6. GEISSMAN, T. A. — Atomic Energy Comm. Report, UCRL-1233; *Nuc. Sci. Abstracts*, **5** : 4722 (1951); zit. in : A. Murray und D. L. Williams, *Org. Synth. with Isotopes*, S. 627, Interscience, 1958.
7. KRATZL, K. und BILLEK, G. — *Holzforsch.*, **7** : 66 (1953); *Mh. Chem.*, **85** : 845 (1954); FREUDENBERG, K. und REICHERT, M. — *Naturwiss.*, **41** : 229 (1954); BROWN, S. A. und NEISH, A. C. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **34** : 769 (1956).
8. GRISEBACH, H. und PATSCHKE, L. — *Chem. Ber.*, **95** : 2098 (1962).
9. BILLEK, G. und HERRMAN, E. F. — *Mh. Chem.*, **90** : 89 (1959).
10. BACKEBERG, O. G. und STASKUN, B. — *J. Chem. Soc. (London)*, 3961 : 1962.
11. FRIEDMAN, L. und SHECHTER, H. — *J. Org. Chem.*, **16** : 2522 (1961).
12. BILLEK, G. — *Atompraxis*, **4** : 371 (1958).