

Über die roten Anile. 1. Mitt.

Darstellung von α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitril und dessen niedrigeren Homologen

Von

J. Michalský und L. Sadilek

Aus dem Institut für Organische Chemie der Masaryk-Universität in Brünn

(Eingegangen am 21. Januar 1959)

Durch Anwendung der von *F. Kröhnke*¹ ausgearbeiteten Methode zur Darstellung von α -Keto-carbonsäuren konnte man über die roten Anile VIII die entsprechenden α -Keto-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-alkancarbonsäuren (IX, XI) gewinnen. Die erfolgreich durchgeführte Synthese des α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitrils (VIIIc) läßt auch die geplante Synthese von α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxydiphenyl-(6)]-valeriansäurenitril und der entsprechenden α -Keto-säure (V, [H statt Br]) als hoffnungsvoll erscheinen.

Den in der letzten Zeit mit vollem Erfolg abgeschlossenen Arbeiten über den totalsynthetischen Aufbau des Colchinolmethyläthers (III)² gingen auf dasselbe Ziel gerichtete, aber ergebnislose Versuche von *Barton*, *Cook*, *Loudon* und *MacMillan*³ voraus. Die erwähnten Autoren haben versucht, die Ringverknüpfung des β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-propionsäurechlorids (I a) zum Tetramethoxy-brom-cyclo-

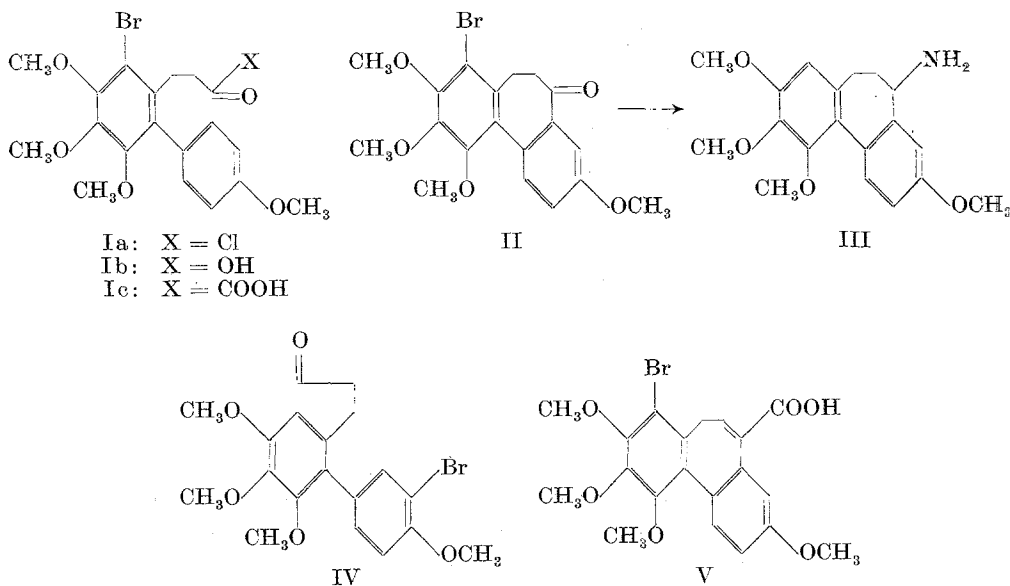
¹ *F. Kröhnke*, Chem. Ber. **80**, 298 (1947).

² *G. L. Buchanan*, *J. W. Cook*, *J. D. Loudon* und *L. MacMillan*, Nature **162**, 692 (1948); *J. W. Cook*, *J. Jack* und *J. D. Loudon*, Chem. and Ind. **1950**, 650; *J. W. Cook*, *J. Jack*, *J. D. Loudon*, *G. L. Buchanan* und *L. MacMillan*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 1397; *H. Rapoport*, *A. R. Williams* und *M. E. Cisney*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3324 (1950), **73**, 1414 (1951); *H. Rapoport*, *R. H. Allan* und *M. E. Cisney*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 670 (1955).

³ *N. Barton*, *J. W. Cook*, *J. D. Loudon* und *J. MacMillan*, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 1079.

heptadienon (II) durchzuführen. Statt II bildete sich aber bei einer Reaktion, die mit einem Platzwechsel des Bromatoms verbunden war, das 5,6,7-Trimethoxy-4-(4'-methoxy-3'-bromphenyl)-indanon-(1) (IV).

Wegen der leichten Zugänglichkeit der β -[2,3,4,4'-Tetramethoxydiphenyl-(6)]-propionsäure^{4a} (I b, [H statt Br]) scheint es uns angebracht, an die Bestrebungen von *Barton* und seinen Mitarbeitern anzuknüpfen und zu versuchen, mittels einer ähnlich gebauten und ebenso reaktionsfähigen Substanz die erwünschte Ringverknüpfung zu erzwingen. Da sich die α -Keto-carbonsäuren bzw. ihre Ester in ähnlichen Fällen als reaktionsfreudig genug erwiesen haben, hat sich unsere Aufmerksamkeit in erster Linie auf die α -Keto- γ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-buttersäure (I c) gerichtet. Durch den im Reaktionsschema angedeuteten Ringschluß glauben wir zu der Tetramethoxy-bromdibenzcycloheptatriencarbonsäure (V) zu gelangen.



Zum Aufbau der α -Ketosäure I c aus I b haben wir die Methode von *Kröhnke*¹ in Aussicht genommen. Um die Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode für den gegebenen Fall zu prüfen, haben wir vorerst einige vorbereitende Versuche an einfacheren Modellsstoffen durchgeführt. Über diese Versuche, die zur Synthese von einigen α -(p-Dialkylamino-

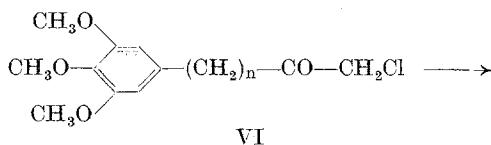
^{4a} J. W. Cook, G. T. Dickson, J. Jack, J. D. Loudon, J. McKeown, J. MacMillan und W. F. Williamson, J. Chem. Soc. [London], 1950, 139. —

^b H. R. Frank, P. E. Fanta und D. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2314 (1948).

phenylimino)- β -keto-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-alkancarbonsäurenitrilen und den entsprechenden α -Keto-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-alkancarbonsäuren geführt haben, wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

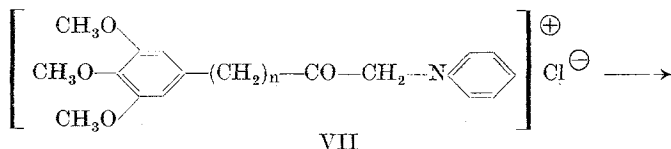
Bei der Einwirkung von p-Nitrosodimethyl- bzw. -diäthylanilin und Natriumcyanid auf das 3,4,5-Trimethoxyphenacylpyridiniumchlorid (VII a) bei mäßig erhöhter Temperatur konnte man in hohen Ausbeuten die α -(p-Dialkylaminophenylimino)- β -keto- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionsäurenitrile (VIII a und d) gewinnen. Die beiden Nitrile lassen sich durch verdünnte Chlorwasserstoffsäure leicht zu der 3,4,5-Trimethoxyphenylglyoxylsäure (IX a) spalten, die in Form des 2,4-Dinitrophenylhydrazons und des 2-Hydroxy-3-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-chinoxalins charakterisiert wurde.

Auf ähnliche Weise konnte man über das 1-Chlor-3-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propanon-(2) (VI b) und weiter über dessen Pyridiniumsalz (VII b) zu dem α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäurenitril (VIII b) gelangen. Ebenso verlief die Darstellung des α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitrils (VIII c), dessen erfolgreiche Synthese im Hinblick auf die oben diskutierten Möglichkeiten des Aufbaues von α -Keto- γ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-buttersäure von entscheidender Bedeutung war, ohne Schwierigkeiten.



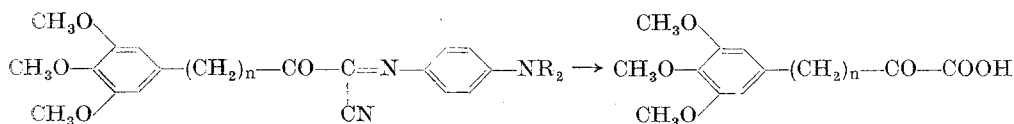
VI

a: n = 0 b: n = 1 c: n = 2



VII

a: n = 0 b: n = 1 c: n = 2



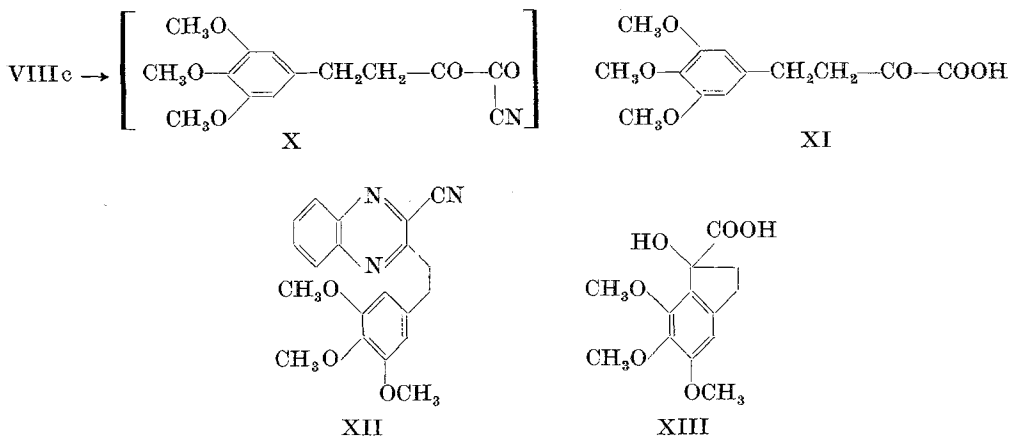
VIII

IX

a: n = 0, R = CH₃
 b: n = 1, R = CH₃
 c: n = 2, R = CH₃
 d: n = 0, R = C₂H₅

a: n = 0
 b: n = 1

Die Ausgangssubstanz zur Synthese des Nitrils VIII c, das 1-Chlor-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-butanon-(2) (VI c), wurde in üblicher Weise über das entsprechende Pyridiniumsalz (VII c) zum Nitril umgewandelt. Nach der vorsichtigen Spaltung des Nitrils VIII c mit 15proz. Chlorwasserstoffsäure wurde eine ölige Substanz isoliert, deren Verbrennungswerte zwar der angenommenen Zusammensetzung der α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure entsprachen, die aber weder mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin noch mit *o*-Phenylendiamin in Reaktion trat. Daß aber trotzdem die Spaltung des Nitrils VIII c normal verläuft und daß die α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure (XI) wenigstens vorübergehend entstehen muß, konnte man durch die Kondensation des bei der Spaltung auftretenden labilen Zwischenproduktes X mit *o*-Phenylendiamin zum 2-[[β -(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-äthyl]-chinoxalin-3-carbonsäurenitril (XII) beweisen^{1, 5}. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse ist man zur Ansicht gelangt, daß die α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure (XI) sehr wahrscheinlich einem raschen intramolekularen Ringschluß unter Bildung des entsprechenden Indanderivates XIII unterliegt. Der strenge Beweis dieses Vorganges soll in einer späteren Mitteilung erbracht werden.



Experimenteller Teil

3,4,5-Trimethoxy- ω -chloracetophenon: Das aus 50 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure auf übliche Weise⁶ dargestellte Säurechlorid wurde langsam

¹ J. Michalský, J. Borkovec und J. Hadáček, Chem. listy **49**, 1379 (1955); J. Michalský, J. prakt. Chem; im Druck.

⁶ K. H. Slotta und G. Szyszka, J. prakt. Chem. **137**, 339 (1933), Ber. dtsch. Chem. Ges. **67**, 1106 (1934).

zu einer auf -10° abgekühlten äther. Diazomethanlösung zugetropft^{7, 8}. Nach einigem Stehen schieden sich 27 g des kristallinen 3,4,5-Trimethoxy- ω -diazooacetophenons^{7, 8} aus. Das Diazoketon wurde von der Lösung abgetrennt und zu der Wolffschen Umlagerung zum 3,4,5-Trimethoxyphenyllessigsäureamid⁸ benutzt. Die verbleibende Lösung wurde zur Trockne abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoff bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung behandelt. Die äther. Lösung wurde dann mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingengt. Aus der Lösung kristallisierten 22,7 g des rohen 3,4,5-Trimethoxy- ω -chloracetophenons aus, das, aus Äther oder Methanol umgelöst, weiße Nadeln vom Schmp. $86-87^{\circ}$ bildet (VIa).

$C_{11}H_{13}ClO_4$ (244,7). Ber. C 54,00, H 5,35. Gef. C 53,34, H 6,16.

3,4,5-Trimethoxyphenacyl-pyridiniumchlorid (VII a): 15 g 3,4,5-Trimethoxy- ω -chloracetophenon wurden mit 30 ml trockenem Pyridin übergossen und die Lösung kurze Zeit auf 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen begann die Kristallabscheidung des Pyridiniumsalzes; sie wurde durch Ätherzugabe beendet. Ausb. 19,7 g fast reinen Produktes (98% d. Th.). Aus Äthanol-Äther umgelöst bildet das Pyridiniumsalz farblose Kristalle vom Schmp. $222,5-223^{\circ}$.

$C_{16}H_{18}ClNO_4$ (323,7). Ber. N 4,17. Gef. N 4,01.

α -(*p*-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionsäurenitril (*VIII a*): Die vereinigten, auf $40-50^{\circ}$ erhitzten Lösungen von 7 g *p*-Nitrosodimethylanilin in 75 ml Äthanol und 4,6 g Natriumcyanid in 50 ml Wasser wurden unter heftigem Umrühren in die Lösung von 15 g 3,4,5-Trimethoxyphenacylpyridiniumchlorid in 100 ml Äthanol rasch eingetragen. Nach der Vereinigung der Lösungen färbte sich das Reaktionsgemisch augenblicklich blutrot und kurze Zeit danach begann sich das rote Anil abzuscheiden. Nach 10 Min. wurde dem Gemisch Wasser zugefügt, das Anil abgesaugt, zuerst gut mit Wasser und dann mit verd. Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 15,1 g (89% d. Th.). Nach dem Umlösen aus Benzol-Äthanol (3:2) konnte man monokline Blättchen von granatroter Farbe mit grünem oberflächlichen Metallglanz gewinnen. Schmp. $184,5^{\circ}$.

$C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367,4). Ber. C 65,38, H 5,76, N 11,44.
Gef. C 64,88, H 6,03, N 11,18.

α -(*p*-Diäthylaminophenylimino)- β -keto- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionsäurenitril (*VIII d*): Zu der auf 50° erhitzten Lösung von 5 g 3,4,5-Trimethoxyphenacylpyridiniumchlorid in 50 ml Äthanol wurde unter stetem Umrühren das Gemisch der ebenfalls auf 50° erhitzten Lösungen von 3,5 g *p*-Nitrosodiäthylanilin in 30 ml Äthanol und 1,8 g Natriumcyanid in 20 ml Wasser zugefügt. Das ausgeschiedene rote Anil wurde aus Benzol-Äthanol umkristallisiert. Es bildet große rote monokline Prismen mit violetter Metallglanz vom Schmp. $131-131,5^{\circ}$. Ausb. 85% d. Th.

$C_{22}H_{25}N_3O_4$ (395,5). Ber. C 66,81, H 6,37, N 10,62.
Gef. C 66,25, H 6,30, N 10,52.

⁷ W. N. Howell und A. Robertson, J. Chem. Soc. [London] **1936**, 587; W. Baker, W. M. Morgans und R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] **1933**, 374.

⁸ K. Banholzer, T. W. Campbell und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **35**, 1577 (1952); K. H. Slotta und J. Müller, Z. physiol. Chem. **238**, 14 (1936).

3,4,5-Trimethoxyphenylglyoxylsäure (IX a): 1 g des roten Anils VIII a wurde mit 5 ml konz. Salzsäure übergossen und das Gemisch 10 Min. lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung entfärbte sich infolge Zersetzung des roten Anils, gleichzeitig kam es zur Abscheidung der α -Ketosäure in langen farblosen Nadeln. Ausb. 500 mg (76,5% d. Th.). Die *3,4,5-Trimethoxyphenylglyoxylsäure* wurde durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt. Schmp. 150—151°. *Mauthner*⁹ gibt den Schmp. 155 bis 156° an.

$C_{11}H_{12}O_6$ (240,2). Ber. 55,01 C, H 5,03. Gef. C 55,15, H 5,13.

Das *2,4-Dinitrophenylhydrazon* dieser α -Ketosäure bildet, aus Äthanol umkristallisiert, orangefelbe Nadeln vom Schmp. 207,5°.

$C_{17}H_{16}N_4O_9$ (420,3). Ber. N 13,33. Gef. N 13,63.

Das *2-Hydroxy-3-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-chinoxalin* bildet aus verd. Äthanol schwach gelbliche Nadelchen vom Schmp. 239°.

$C_{17}H_{16}N_2O_4$ (312,3). Ber. N 8,97. Gef. N 9,11.

1-Chlor-3-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propanon-(2) (VI b): Das ölige 1-Di-azo-3-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propanon-(2)¹⁰ (9 g) wurde in 200 ml Äther gelöst und in die Lösung so lange Chlorwasserstoff eingeleitet, bis die Stickstoffentwicklung nachließ. Die äther. Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert. Der kristalline Rückstand (7,2 g) wurde aus Methanol umkristallisiert. Das Chlorketon bildet weiße Nadeln vom Schmp. 76,5—77°. *Cook* und *Mitarb.*¹¹ geben den Schmp. 75° an.

$C_{12}H_{15}ClO_4$ (258,7). Ber. C 55,71, H 5,84. Gef. C 55,97, H 5,85.

α -(*p*-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- γ -(*3,4,5*-trimethoxyphenyl)-buttersäurenitril (*VIII b*): 1,5 g des 1-Chlor-3',4',5'-trimethoxyphenyl-propanons-(2) (*VI b*) wurden in 10 ml Pyridin gelöst und die Lösung 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Pyridin wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand mit einem Gemisch der mäßig erwärmten Lösungen von 0,6 g Natriumcyanid in 10 ml Wasser und 0,9 g *p*-Nitrosodimethylanilin in 30 ml Äthanol übergossen. Das Reaktionsgemisch wurde augenblicklich tiefrot. Das zuerst ölig ausgeschiedene rote Anil verfestigte sich bald. Die Ausbeute des rohen Produktes betrug 0,7 g (31,6% d. Th., bezogen auf das Chlorketon *VI b*). Nach Umlösen aus Benzol-Äthanol (1:1) bildet das Anil *VIII b* violettrote Nadeln vom Schmp. 223,5—224,5°.

$C_{21}H_{23}N_3O_4$ (381,4). Ber. C 66,13, H 6,08, N 11,02.
Gef. C 65,98, H 5,94, N 10,99.

3,4,5-Trimethoxyphenylbrenztraubensäure (IX b): Die Spaltung des Nitrils *VIII b* durch verd. Chlorwasserstoffsäure in Aceton führte zur Ketosäure *IX b*, die sich nach dem Verjagen des Acetons in Kristallen abschied. Aus

⁹ *F. Mauthner*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **41**, 921, 3662 (1908).

¹⁰ *J. Hadáček, J. Michalský und L. Macholán*, Chem. listy **49**, 271 (1955).

¹¹ *J. W. Cook, W. Graham, A. Cohen, R. W. Lapsley und C. A. Lawrence*, J. Chem. Soc. [London] **1944**, 322.

Benzol umgelöst, bildet sie farblose Nadeln, die im Einklang mit den Literaturangaben bei 167—168° schmolzen^{9, 13}.

β -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure: Das aus 11 g des 1-Diazo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propanons-(2) durch *Wolffsche* Umlagerung dargestellte β -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäureamid wurde in 100 ml Methanol mit der Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 50 ml Wasser 6 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, das abgeschiedene Natriumsulfat abgetrennt, die Lösung stark eingeeengt, mit Kalilauge neutralisiert und vorsichtig wiederum angesäuert. Die kristalline Säure bildet, aus heißem Wasser umgelöst, farblose Nadeln vom Schmp. 104°. Ausb. 3 g (28,3% d. Th., bezogen auf das Diazoketon). In der Literatur werden die Schmelzpunkte 100—101°¹², 100—102°¹¹, bzw. 104°^{4b} angegeben.

$C_{12}H_{16}O_5$ (240,3). Ber. C 59,98, H 6,71. Gef. C 60,26, H 6,88.

1-Chlor-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-butanon-(2) (VI c): 5,4 g der gut getrockneten β -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure wurden in 100 ml Benzol, welchem 5 ml Thionylchlorid und einige Tropfen trockenen Pyridins zugesetzt waren, gelöst. Nach 40stdg. Stehen bei 15° wurde die Lösung 3 Stdn. lang auf 65° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das ölige Säurechlorid in 100 ml Äther gelöst, die Lösung auf —10° abgekühlt und langsam und unter stetem Umrühren der auf —10° abgekühlten äther. Diazomethanolösung (dargestellt aus 8 g Nitrosomethylharnstoff) zugetropft. Nach 12stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde die Lösung filtriert und der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert. Das ölige Diazoketon wurde in 100 ml Äther gelöst und durch die Lösung Chlorwasserstoff bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung geleitet. Nach 2stdg. Stehen wurde die äther. Schicht von dem ausgeschiedenen Öl abgetrennt, gut mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und stark eingeeengt. Nach einigem Stehen im Eisschrank kristallisierten 4,8 g des Chlorketons in weißen Nadeln. Das 1-Chlor-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butanon-(2) (VI c) bildet, erneut aus Äther umgelöst, farblose Kristalle vom Schmp. 74—74,5°.

$C_{13}H_{17}ClO_4$ (272,7). Ber. C 57,26, H 6,28. Gef. C 57,67, H 6,41.

α -(*p*-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitril (VIII c): Das aus 4 g 1-Chlor-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-butanon-(2) auf übliche Weise dargestellte Pyridiniumchlorid wurde mit den vereinigten, auf 40° erhitzten Lösungen von 1,5 g Natriumcyanid in 10 ml Wasser und 2,2 g *p*-Nitrosodimethylanilin in 25 ml Äthanol übergossen. Aus der tiefroten Lösung begann sich fast augenblicklich das rote Anil abzuscheiden. Nach 30 Min. wurde Wasser zugegeben, das Anil abgesaugt und gut mit verd. Äthanol gewaschen. Ausb. 4,7 g (81% d. Th., bezogen auf das Chlorketon VI c). Nach dem Umlösen aus Benzol-Äthanol wurde das Nitril VIII c in feinen orangeroten Nadeln vom Schmp. 156—156,5° gewonnen.

$C_{22}H_{25}N_3O_4$ (395,3). Ber. C 66,81, H 6,37, N 10,62.

Gef. C 67,43, H 6,44, N 10,68.

2-[β -(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-äthyl]-chinoxalin-3-carbonsäurenitril (XII): 500 mg VIII c wurden zusammen mit 150 mg des *o*-Phenylendiamins in 20 ml Essigsäure mit einigen Tropfen konz. Salzsäure 10 Min. lang auf dem

¹² F. Benington, R. D. Morin und L. C. Clark jr., J. org. Chemistry **21**, 1545 (1956).

¹³ W. Baker und R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 152.

siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugegeben. Es schied sich sofort das Nitril XII aus, das, aus Äthanol (mit Aktivkohle) umgelöst, gut entwickelte Prismen vom Schmp. 165—167° bildet.

$C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,4). Ber. C 68,75, H 5,48, N 12,03.

Gef. C 68,43, H 5,14, N 12,25.

α-Keto-γ-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure (XI) bzw. 3-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-indan-3-carbonsäure (XIII): 500 mg des reinsten VIII c wurden mit 20 ml 15proz. Chlorwasserstoffsäure übergossen. Nach halbstündigem Umschütteln ging das Anil vollständig in Lösung, die noch weitere 10 Min. bei 40° gehalten wurde. Das Gemisch wurde abgekühlt und die ausgeschiedene Substanz erschöpfend mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, kurz mit Aktivkohle behandelt und der Äther unter vermindertem Druck verjagt. Der ölige Rückstand wurde gut getrocknet und analysiert.

$C_{13}H_{16}O_6$ (268,3). Ber. C 58,20, H 6,01. Gef. C 58,42, H 5,80.