

Über die roten Anile. 2. Mitt.¹

Darstellung von α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)- und α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-buttersäure

Von

J. Michalský und M. Smrž

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

(Eingegangen am 8. Mai 1959)

Bei der Spaltung des α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitrils (V) mit Chlorwasserstoffsäure entsteht die α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure (VII) und nicht, wie infolge des Versagens einiger typischen α -Ketocarbonsäurereaktionen vermutet wurde, die 3-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-indan-3-carbonsäure.

Nach der Aufspaltung des α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitrils mittels verdünnter Chlorwasserstoffsäure isolierten wir eine Substanz, die wir auf Grund der Ergebnisse der Elementaranalyse und des negativen Ausfalls einiger für die α -Ketocarbonsäuren typischen Reaktionen nicht für die erwartete α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure hielten¹. Wir bevorzugten die Struktur der 3-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-indan-3-carbonsäure, die wir uns durch einen intramolekularen Cyclisierungsvorgang aus der sich vorübergehend bildenden α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure entstanden dachten.

Im Rahmen der Untersuchungen über die Strukturaufklärung dieser Säure haben wir nun vorerst auf dem im Reaktionsschema angedeuteten Wege die α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-buttersäure (VIII) durch saure Spaltung von α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-valeriansäurenitril (VI) dargestellt. Diese α -Ketosäure, in der zum Unterschied von der α -Keto- γ -(3,4,5-tri-

¹ 1. Mitt.: J. Michalský und L. Sadílek, Mh. Chem. **90**, 171 (1959).

methoxyphenyl)-buttersäure (VII) erwies. Bei Behandlung dieser Keto-säure mit Wasserstoffsuperoxyd in neutraler Lösung spaltete sich in wenigen Minuten fast die theoretische Menge Kohlendioxyd ab. Aus dem Reaktionsansatz wurde die β -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure isoliert. Aus der kristallinen α -Ketosäure VII konnte man nun auch das sich in tiefgelben Nadeln abscheidende 2,4-Dinitrophenylhydrazon gewinnen, dessen mißglückte Darstellung aus den rohen Spaltprodukten von V uns früher zu der falschen Annahme führte, daß unter den angewendeten Reaktionsbedingungen die Reaktion über die α -Ketosäure hinweg zu der 3-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-indan-3-carbonsäure verläuft.

Experimenteller Teil

β -(3,4,5-Trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-propionsäure (X): 3,5 g Brom in 10 ml Eisessig wurden langsam in die Lösung von 2,4 g β -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure eingetragen. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde das überschüssige Brom durch Natriumsulfit entfernt, das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser verdünnt, die kristallin ausgeschiedene β -(3,4,5-Trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-propionsäure gesammelt und aus Äthanol umgelöst. Ausb. 3,3 g (81,2% d. Th.). Schmp. 119—120°. In der Literatur wird ein Doppelschmelzpunkt 119,5 und 122° (Benzol-Petroläther-Gemisch²) angegeben.

$C_{12}H_{14}Br_2O_5$ (398,1). Ber. C 36,22, H 3,54. Gef. C 36,48, H 3,27.

1-Chlor-4-(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-butanon-(2) (II): 2,3 g β -(3,4,5-Trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-propionsäure wurden in 30 ml trockenem Benzol, dem 2,5 ml Thionylchlorid zugefügt waren, gelöst und das Reaktionsgemisch 3 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das ölige Säurechlorid in 10 ml Benzol gelöst und die Lösung langsam und unter stetem Umrühren einer auf —15° abgekühlten äther. Diazomethanlösung (dargestellt aus 3,5 g Nitrosomethylharnstoff) zugetropft. Nach 20stdg. Stehen bei —15° wurde die Lösung filtriert und mit gasförmigem Chlorwasserstoff bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung behandelt. Nach einigem Stehen wurde die Lösung mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und stark eingengt. Das rohe Chlorketon (2,1 g = 86,5% d. Th.) wurde aus Methanol umkristallisiert. Es bildet weiße Nadeln vom Schmp. 107—108°.

$C_{13}H_{15}Br_2ClO_4$ (430,5). Ber. C 36,26, H 3,51. Gef. C 36,41, H 3,89.

α -(*p*-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-valeriansäurenitril (VI): In 10 ml trockenen Pyridins wurden 2 g 1-Chlor-4-(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-butanon-(2) (II) gelöst und die Lösung 30 Min. auf 60—65° erhitzt. Durch Ätherzugabe schied sich das Pyridiniumchlorid als Öl ab. Es wurde abgetrennt und mit den vereinigten, auf 40° erhitzten Lösungen von 750 mg *p*-Nitrosodimethylanilin in 8 ml Äthanol und 500 mg Natriumcyanid in 3 ml Wasser unter heftigem Rühren übergossen. Aus dem tiefrot gefärbten Reaktionsgemisch schieden sich 1,7 g

² H. R. Frank, P. E. Fanta und D. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2318 (1948).

(65,4% d. Th.) des roten Anils VI ab. Aus Benzol-Äthanol-Gemisch umkristallisiert, bildet es intensiv rote Prismen vom Schmp. 170—172°.

$C_{22}H_{23}Br_2N_3O_4$ (553,2). Ber. C 47,76, H 4,19, N 7,59.
Gef. C 47,99, H 4,67, N 7,34.

α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-buttersäure (VIII): 400 mg α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-valeriansäurenitril (VI) wurden mit einem Gemisch von 10 ml Aceton und 10 ml 15proz. Salzsäure durch halbstündiges Erhitzen auf 40° gespalten. Das Aceton wurde dann verjagt und die ölige α -Ketosäure dreimal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen und der Lösung Wasser und einige Tropfen verd. HCl zugegeben. Nach einigen Tagen hatte sich die α -Ketosäure in perlmutterglänzenden Blättchen abgeschieden. Über P_2O_5 getrocknet, zeigte sie den Schmp. 83,5—85,5°. Ausb. 85% d. Th.

$C_{13}H_{14}Br_2O_6$ (426,1). Ber. C 36,64, H 3,31. Gef. C 37,08, H 3,53.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-buttersäure bildet aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 195—197°.

$C_{19}H_{18}Br_2N_4O_9$ (606,2). Ber. N 9,24. Gef. N 8,89.

2-Hydroxy-3- β -(3,4,5-trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-äthyl-chinoxalin: 90 mg des roten Anils VI wurden durch kurzes Aufkochen mit einem Gemisch von 1 ml 35proz. Salzsäure und 1 ml Eisessig zerlegt. Zu der noch heißen und fast farblosen Lösung wurden 20 mg o-Phenylendiamin zugefügt und das Reaktionsgemisch weitere 10 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Durch vorsichtige Wasserzugabe schied sich das Chinoxalinderivat in weißen Nadeln aus, die, aus Eisessig umkristallisiert, bei 224—225° schmolzen.

$C_{19}H_{18}Br_2N_2O_4$ (498,2). Ber. N 5,62. Gef. N 5,80.

β -(3,4,5-Trimethoxy-2,6-dibromphenyl)-propionsäure (X) aus VIII: 42,6 mg (0,1 mMol) der α -Ketosäure VIII wurden in 1 ml 0,1 n NaOH gelöst, die Lösung auf pH 7 gebracht und mit 0,3 ml 3proz. Wasserstoffsuperoxydlösung behandelt. Nach etwa 15 Min. hat sich fast die theoretische Menge von Kohlendioxyd abgespalten (in einer Gasmikrobürette volumetrisch gemessen). Das Reaktionsgemisch wurde dann angesäuert und die Säure X aus Äthanol umgelöst. Schmp. 120—121°. Mit demselben auf anderem Wege² dargestellten Präparat zeigte diese Säure keine Schmelzpunktniedrigung.

α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure (VII): 1,5 g des α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeriansäurenitrils wurden mit 60 ml 15proz. Salzsäure übergossen und die Suspension 30 Min. bei Zimmertemp. gründlich durchgeschüttelt. Zwecks Vervollständigung der Spaltung wurde das Reaktionsgemisch weiter noch 10 Min. lang auf 60° erhitzt, dann dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert, die äther. Auszüge mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und der Äther verjagt. Der ölige Rückstand hat nach einigem Stehen durchkristallisiert. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther wurden farblose Prismen vom Schmp. 136—137° gewonnen. Ausb. 80% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_6$ (268,3). Ber. C 58,20, H 6,01. Gef. C 58,35, H 6,34.

Das *2,4-Dinitrophenylhydrazon* der α -Ketosaure VII bildete sich zum Unterschied von dem der α -Ketosaure VIII weit schwieriger. Es bildet aus Methanol tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 211—213°.

$C_{19}H_{20}N_4O_9$ (448,4). Ber. N 12,49. Gef. 12,22.

Die *oxydative Decarboxylierung* der α -Keto- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-buttersäure mittels Wasserstoffsperoxyds wurde analog der Decarboxylierung von VIII durchgeführt: 53,6 mg (0,2 mMol) der Ketosaure VII wurden in 2 ml 0,1 n NaOH gelöst, die Lösung auf pH 7 eingestellt und mit 0,5 ml 3proz. Wasserstoffsperoxyds behandelt. Nach etwa 7 Min. kam die Kohlendioxydentwicklung zum Stillstand. Die nach dem Ansäuern gewonnene Substanz zeigte sich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit der β -(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)-propionsäure (Schmp. 101—102°) identisch.

$C_{12}H_{16}O_5$ (240,3). Ber. C 59,98, H 6,71. Gef. C 59,53, H 7,05.