

Über die roten Anile, 3. Mitt.¹

Darstellung von α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-valeriansäurenitril

Von

J. Michalský und M. Smrž

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

(Eingegangen am 22. Februar 1960)

Nach dem α -Ketocarbonsäureaufbauverfahren von F. Kröhnke² wurde aus der β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-propionsäure das α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-valeriansäurenitril (VIII) aufgebaut, das zu der α -Keto- γ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-buttersäure gespalten werden konnte. Für die β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-propionsäure wurde eine neue Darstellungsmethode ausgearbeitet.

In Anlehnung an die Idee von Barton und Cook³ und Tarbell⁴, aus dem β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-propionsäurechlorid das Tetramethoxy-brom-dibenzcycloheptadienon und weiter Colchinolmethyläther aufzubauen, sind wir im Begriff, durch intramolekularen Ringschluß von α -Keto- γ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-bromdiphenyl-(6)]-buttersäure (IX) zu der Tetramethoxy-brom-dibenzcycloheptatrien-carbonsäure zu gelangen. Auf Grund der in den vorangehenden Mitteilungen^{1, 5}

¹ 2. Mitt.: J. Michalský und M. Smrž, Mh. Chem. **90**, 458 (1959).

² F. Kröhnke, Chem. Ber. **80**, 298 (1947).

³ N. Barton, J. W. Cook, J. D. Loudon und L. MacMillan, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2314 (1948).

⁴ H. R. Frank, P. E. Fanta und D. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2314 (1948). H. T. Huang, D. S. Tarbell und H. R. V. Arnstein, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4181 (1948).

⁵ J. Michalský und L. Sadílek, Mh. Chem. **90**, 171 (1959).

dieser Reihe erzielten Versuchsergebnisse konnte nun auch das für die geplante Synthese erforderliche α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-valeriansäurenitril (VIII) dargestellt werden. Durch saure Spaltung dieses Nitrils wurde die entsprechende α -Keto-säure (IX) zugänglich gemacht.

Die als Ausgangsmaterial zur Synthese des Nitrils (VIII) benötigte β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)]-propionsäure (IV) wurde früher auf zwei verschiedenen Wegen^{3, 4} dargestellt, nämlich durch die Kondensation des 3,4,5-Trimethoxy-2-(p-methoxyphenyl)-benzaldehyds mit Malonsäure, nachträgliche Decarboxylierung und Hydrierung der Doppelbindung einerseits³ und durch den Umsatz des β -(3,4,5-Trimethoxy-2-jod-phenyl)-propionsäureesters mit p-Jod-anisol nach *Ullmann* andererseits⁴. Da uns größere Mengen von β -(3,4,5-Trimethoxy-2-jod-phenyl)-propionsäure zur Verfügung standen, haben wir zuerst versucht, die Säure IV nach den Angaben von *Tarbell* und Mitarb.⁴ aufzubauen. Trotz strengem Einhalten der angegebenen Reaktionsbedingungen waren wir jedoch nicht imstande, aus dem Reaktionsgemisch neben den Ausgangssubstanzen und dem p,p'-Di-anisyl die gewünschte Säure IV zu isolieren, obwohl es den genannten Autoren gelungen sein soll, diese Säure in 55proz. Ausbeute zu gewinnen. Auch verschiedenartige Abwandlungen der Reaktionsbedingungen führten nicht zum Ziel.

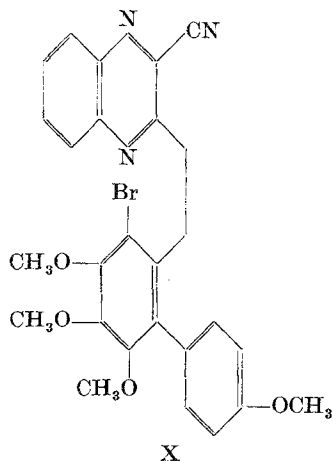
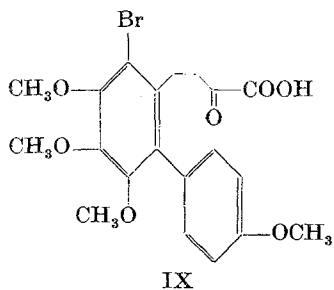
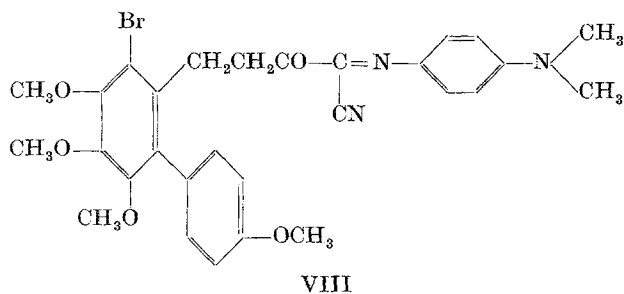
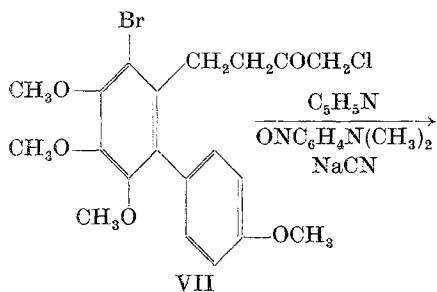
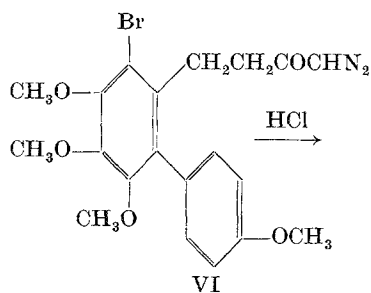
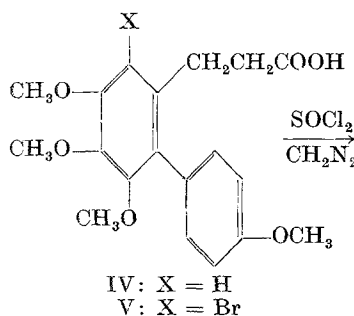
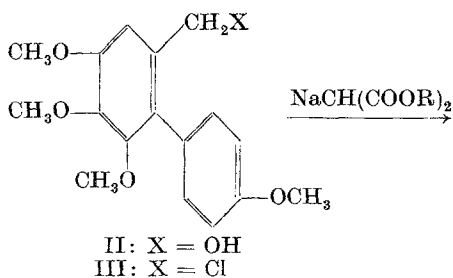
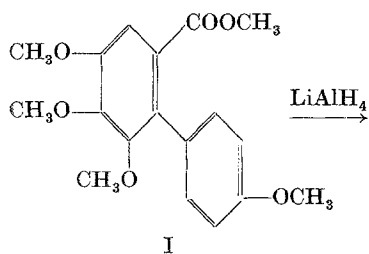
Wir schlugen daher einen anderen, zum Aufbau der Propionsäurekette oft benutzten Weg ein. Der durch die *Ullmann*-Reaktion von 3,4,5-Trimethoxy-2-brom-benzoesäuremethylester⁶⁻⁸ und p-Jodanisol leicht zugängliche 2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)-carbonsäuremethylester⁴ (I) wurde mit LiAlH_4 zum Carbinol II reduziert, das als 3,5-Dinitrobenzoat charakterisiert wurde. Durch die Einwirkung von SOCl_2 in Benzol wurde das Carbinol zum 3,4,5-Trimethoxy-2-(p-methoxy-phenyl)-benzylchlorid (III) umgewandelt, das weiter, ohne isoliert zu werden, durch Kondensation mit Natriummalonsäurediäthylester, nachfolgende Verseifung und partielle Decarboxylierung des Kondensationsproduktes in die β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)]-propionsäure (IV) übergeführt werden konnte. Ohne zuvor gereinigt zu werden, wurde diese Säure direkt bromiert. Die β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-propionsäure (V) zeigte nach dem Umlösen aus verd. Äthanol in Übereinstimmung mit den Literaturangaben^{3, 4} den Schmp. 169—170°.

Aus der β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-propionsäure wurde in üblicher Weise über das Diazomethyl- β -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-äthyl-ke-ton (VI) durch dessen Behandlung mit Chlorwasserstoff das Chlormethylketon VII dargestellt. Das aus dem

⁶ K. Feist und G. L. Dschu, Festschrift für A. Tschirsch, Leipzig 1926, S. 23 ff.

⁷ E. C. Horning und J. A. Parker, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2107 (1952).

⁸ K. Friedrich und H. Mirbach, Chem. Ber. **89**, 2574 (1959).



Chlormethylketon gewonnene Pyridiniumsalz konnte durch simultane Einwirkung von p-Nitrosodimethylanilin und NaCN in ausgezeichneter Ausbeute in das α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-valeriansäurenitril (VIII) übergeführt werden. Die Kondensation des bei der Spaltung von VIII in Eisessig entstehenden labilen α , β -Diketo- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-valeriansäurenitrils mit o-Phenylendiamin führte zu dem Chinoxalinderivat X. Dieser Umstand deutet darauf hin, daß die saure Spaltung des roten Anils VIII normal zu der α -Keto- γ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-buttersäure (IX) läuft^{2, 5}. Über diese α -Keto-säure und über die bevorstehenden Ringschlußversuche wird in einer nachfolgenden Mitteilung berichtet.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Boëtius*-Block bestimmt.

3,4,5-Trimethoxy-2-brom-benzoesäure: Zu der Lösung von 42,4 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure in 250 ml Eisessig wurden unter Wasserkühlung 38 g Brom (12 ml) in 50 ml Eisessig zugetropft. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml konz. Kaliumsulfatlösung versetzt und danach mit 3 l Wasser verdünnt. Die ausgeschiedene Säure wurde abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 151 bis 152°. *Friedrich* und *Mirbach*⁸ geben den Schmp. 149,5–150,5° (Wasser). Ausb. 38,2 g (65,4% d. Th.).

C₁₀H₁₁BrO₅ (291,1). Ber. C 41,26, H 3,81. Gef. C 41,66, H 4,02.

2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)-carbonsäure: 10 g 3,4,5-Trimethoxy-2-brom-benzoesäuremethylester (aus der obigen Säure durch Diazomethaneinwirkung dargestellt), 35 g p-Jodanisol und 25 g Kupfer (bereitet nach *Gore* und *Hughes*⁹) wurden innig vermischt und im Metallbad auf 250–260° erhitzt. Nachdem etwa 15 Min. intensiv gerührt wurde und das Reaktionsgemisch zähe geworden ist, wurde die Temp. auf 270° erhöht. Nach 20 Min. wurde das Erhitzen unterbrochen, das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Benzol extrahiert. Aus den vereinigten Auszügen wurde Benzol im Vak. entfernt, der Rückstand mit 10 g NaOH in 200 ml Methanol übergossen und die Lösung 3 Stdn. lang auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden dem Reaktionsgemisch 200 ml Wasser zugefügt und das ausgeschiedene überschüssige p-Jodanisol zusammen mit p,p'-Dianisyl abgetrennt. Die verbleibende Lösung wurde nach Abdampfen des Methanols mit Äther gründlich durchgeschüttelt und dann mit verd. H₂SO₄ angesäuert. Das Gemisch von Tetramethoxy-diphenylcarbonsäure und Hexamethoxy-diphensäure wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die 2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)-carbonsäure wurde aus dem Gemisch durch Extraktion mit heißem Benzol abgetrennt. Der zurückbleibende Rückstand schmolz nach dem Umlösen aus Äthanol bei 250–251°⁴ und konnte somit als die 4,5,6,4',5',6'-Hexamethoxy-diphensäure identifiziert werden. Die Benzollösung wurde dann zur Trockne abgedampft und der Rückstand aus

⁹ *P. H. Gore* und *G. K. Hughes*, J. Chem. Soc. [London], **1959**, 1615.

verd. Äthanol umkristallisiert. Die Säure zeigte in Übereinstimmung mit den Angaben von Tarbell und Mitarb.⁴ den Doppelschmelzpunkt 163—164° und 173—174°. Ausb. 3,9 g (37,5% d. Th.).

C₁₇H₁₈O₆ (318,3). Ber. C 64,14, H 5,70. Gef. C 64,55, H 5,34.

2,3,4,4'-Tetramethoxy-diphenyl-(6)-carbonsäuremethylester (I): Dieser Ester wurde aus der oben beschriebenen Säure durch Einwirkung von Diazomethan dargestellt. Er bildet farblose Kristalle, die aus Methanol umgelöst, bei 82—83° schmolzen. In der Literatur werden die Schmelzpunkte 74°³ bzw. 63°⁴ angegeben.

C₁₈H₂₀O₆ (332,4). Ber. C 65,05, H 6,06. Gef. C 65,72, H 6,20.

3,4,5-Trimethoxy-2-(p-methoxyphenyl)-benzylalkohol (II): Zu einer Suspension von 0,55 g LiAlH₄ in 30 ml absol. Äther wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 4 g I in 50 ml absol. Äther binnen 20 Min. eingetragen. Die entstandene feste Masse wurde vorsichtig zuerst mit 10 ml eiskaltem Wasser und nach dem Abtrennen der äther. Lösung noch mit 100 ml 10proz. H₂SO₄ zerlegt. Die wäßrige Lösung wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers konnte das Carbinol als farbloses Öl in einer Ausb. von 3,7 g (93% d. Th.) gefaßt und in Form des 3,5-Dinitrobenzoates (Schmp. 150—150,5°) charakterisiert werden.

C₂₄H₂₂N₂O₁₀ (498,5). Ber. C 57,83, H 4,45, N 5,62.
Gef. C 57,63, H 4,73, N 5,64.

3,4,5-Trimethoxy-benzylchlorid: Die Lösung von 9,4 g 3,4,5-Trimethoxybenzylalkohol¹⁰ in 100 ml absol. Benzol wurde unter Rühren und Kühlen mit 10 ml Thionylchlorid in 50 ml absol. Benzol versetzt. Nach 12stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde Benzol mit überschüssigem Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äther-Petroläther umgelöst. 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid bildet Blättchen vom Schmp. 60—62°¹⁰. Ausb. 7,5 g (80% d. Th.).

C₁₀H₁₃ClO₃ (216,7). Ber. C 55,43, H 6,05, Cl 16,36.
Gef. C 55,56, H 5,90, Cl 16,05.

3,4,5-Trimethoxy-2-(p-methoxyphenyl)-benzylchlorid: Dieses Präparat wurde aus II analog dem 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid dargestellt und in rohem Zustand weiterverarbeitet. Ausb. 83% d. Th.

β-[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-propionsäure (V): Aus 0,5 g Na und 10 ml absol. Äthanol dargestelltes Natriumäthylat wurde nach Abdestillieren des Äthanolüberschusses mit 3,2 ml Malonester in 25 ml absol. Benzol übergossen und das Reaktionsgemisch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Zugabe von 5 g 3,4,5-Trimethoxy-2-(p-methoxyphenyl)-benzylchlorid in 50 ml absol. Benzol wurde das Kochen weitere 20 Stdn. fortgesetzt, das ausgeschiedene NaCl abgetrennt, Benzol im Vak. entfernt und der Rückstand 3 Stdn. lang mit alkohol. NaOH hydrolysiert. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die Lösung mit verd. H₂SO₄ angesäuert und das ausgeschiedene Produkt mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten

¹⁰ M. U. Tsao, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5495 (1951).

Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und der Äther verjagt. Der ölige Rückstand wurde zwecks partieller Decarboxylierung 2 Stdn. auf $170\text{--}180^\circ$ im Vak. (10 mm) erhitzt, dann in 10 ml Eisessig aufgenommen und mit 2,5 g Brom in 10 ml Eisessig behandelt. Nach 2stdg. Stehen bei $0\text{--}5^\circ$ wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und die Säure V in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde mit Kaliumbisulfit-Lösung und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach Verjagen des Äthers verbleibende Öl kristallisierte nach einigem Stehen. Nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol (Aktiv-Kohle) bildet die Säure V farblose Prismen vom Schmp. $169\text{--}171^\circ$. Ausb. 3,7 g (56% d. Th., bezogen auf III).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$ (425,3). Ber. C 53,66, H 4,97.
Gef. C 53,54, C 53,80, H 5,10, H 5,23.

1-Chlor-4-[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-butanon-(2) (VII): 200 mg der β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-propionsäure wurden mit 0,25 ml SOCl_2 in 5 ml absol. Benzol 3 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das ölige Säurechlorid, in 5 ml Äther gelöst, langsam und unter stetem Umrühren zu einer auf -25° abgekühlten äther. Diazomethanolösung (aus 1 g Nitrosomethylharnstoff) zugetropf. Nach 12stdg. Stehen im Eisschrank wurde durch die filtrierte Lösung des Diazoketons VI Chlorwasserstoff in dünnem Strom geleitet, bis die Gasentwicklung nachließ. Nach einigem Stehen wurde die äther. Lösung gründlich mit Wasser gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Das Chlormethylketon VII bildete weiße Nadeln, die, aus Methanol umgelöst, bei $105\text{--}106^\circ$ schmolzen. Ausb. 190 mg (88% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClO}_5$ (457,8). Ber. C 52,48, H 4,84. Gef. C 52,94, H 5,16.

α -(p-Dimethylaminophenylimino)- β -keto- δ -[2,3,4,4'-tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-valeriansäurenitril (VIII): Aus 150 mg des Chlormethylketons VII dargestelltes Pyridiniumsalz wurde mit den vereinigten auf 40° erhitzten Lösungen von 50 mg p-Nitrosodimethylanilin in 1 ml Äthanol und 35 mg NaCN in 0,5 ml Wasser übergossen. Aus der blutroten Lösung schied sich ein dicker Kristallbrei roter Nadelchen aus, die abgesaugt, gut mit Äthanol gespült und aus Benzol-Äthanol-Gemisch umkristallisiert wurden. Das Anil VIII bildet orangefarbene Nadelchen vom Schmp. $148,5\text{--}149,5^\circ$. Ausb. 160 mg (84% d. Th.).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_5$ (580,5). Ber. C 60,00, H 5,21, N 7,24.
Gef. C 59,56, H 5,63, N 7,18,
C 60,35, H 5,40, N 7,32.

2 β -[2,3,4,4'-Tetramethoxy-5-brom-diphenyl-(6)]-äthyl-chinoxalin-(3)-carbonsäurenitril (X): 20 mg von VIII wurden zusammen mit der äquivalenten Menge o-Phenylendiamin in 2 ml Eisessig solange auf siedendem Wasserbad erhitzt, bis sich die Lösung entfärbte (etwa 10 Min.). Nach dem Abkühlen begann die Kristallabscheidung, die durch Wasserzugabe (2 ml) vervollständigt wurde. Nach dem Umlösen aus Äthanol kristallisiert das Chinoxalinderivat X in Blättchen vom Schmp. $213\text{--}215^\circ$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (534,4). Ber. N 7,87, Gef. N 7,76.