

Darstellung neuer Indandion-Analoga, 4. Mitt.*:

Halogenierung und Rhodanierung des Indandion-Analogons
aus Diphensäureanhydrid und Phenyllessigsäure

Von

B. Aleksiev und M. Milošev

Aus dem Lehrstuhl für organische Chemie
des Höheren Chemisch-technologischen Instituts, Sofia 56

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 8. Mai 1969)

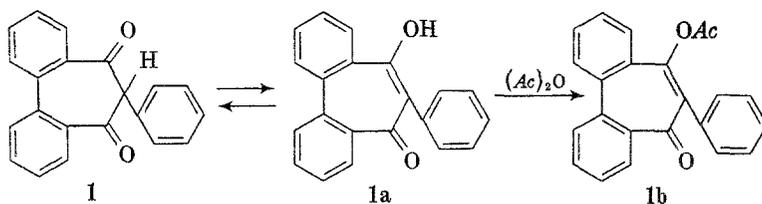
Durch Umsetzung des aus Diphensäureanhydrid und Phenyl-essigsäure synthetisierten Indandion-Analogons **1** mit Brom, Sulfurylchlorid und Ammoniumrhodanid wurden Monohalogeno- und Rhodanoderivate in sehr guter Ausbeute erhalten. Nach der Umsetzung des Enolacetats (**1b**) von **1** mit Cl_2 in CCl_4 fiel ein Dichlorderivat an. Die IR- und NMR-Spektralanalyse sowie chemische Umwandlungen beweisen, daß bei den Monoderivaten eine Substitution in der Methingruppe des 7gliedrigen Diketonrings stattgefunden hat, während das Dichlorderivat durch additive Chlorierung desselben Ringes (des Enolacetats) entsteht.

Preparation of New Indandione Analogues, IV: Halogenation and Rhodanation of the Indandione Analogue from Diphenic Anhydride and Phenylacetic Acid

The indandione analog **1** synthesized from diphenic anhydride and phenylacetic acid gave by interaction with bromine, sulfur chloride and ammonium rhodanide monohalogenated and rhodanated derivatives in very good yields. From its enolacetate **1b** with chlorine in CCl_4 a dichloro derivative was isolated. IR- and NMR-spectral analysis as well as some chemical transformations showed that in the monoderivatives the methin group of the 7membered diketone ring was substituted, and that the dichloro derivative is an enol acetate addition product, respectively.

* 3. Mitt.: Chem. Ber., im Druck.

In Gegenwart von Triäthylamin kondensiert sich Diphensäureanhydrid in Essigsäureanhydridlösung mit Phenylessigsäure zu dem Diketon **1** mit einem 7gliedrigen Ring, d. h., zu 5,7-Dioxo-6-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten¹. In Lösung enolisiert sich dieses Indandion-Analogon leicht, wobei unter den gewählten Bedingungen die Enolform **1a** völlig in ihr Acetat **1b** übergeht:



Die Neigung von **1** zur Enolbildung übertrifft vielfach die des 2-Phenylindandions-(1,3), dessen antikoagulierende Wirkung manche Autoren mit dem Enolbildungsvermögen in Zusammenhang bringen². Andere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, daß 2-Brom- und 2-Rhodan-2-phenylindandion-(1,3), trotz ihrer Unfähigkeit zur Enolbildung, eine erhebliche antikoagulative Wirkung besitzen³. Wir haben deshalb die Halogenierbarkeit und Rhodanierbarkeit des Analogons **1** und seines Enolacetats **1b** untersucht.

Zur Darstellung der Halogenderivate von **1** und **1b** benutzten wir in Analogie zu den bei den 2-Aryl(Alkyl)indandionen⁴ beschriebenen Methoden eine Lösung von Brom in Chloroform bzw. Sulfurylchlorid oder Chlor in Tetrachlorkohlenstoff. Durch Umsetzung von **1** mit Brom erhielten wir in hoher Ausbeute das farblose kristalline Produkt **2**, dessen alkoholische Lösung sich mit alkoholischer NaOH nicht färbt. Die Analyse von **2** weist auf den Eintritt eines Bromatoms in das Molekül hin (vgl. Tab. 1). Derselbe Stoff entsteht auch beim Bromieren des Enolacetats **1b**. Eine ähnliche Erscheinung beschreibt man⁵ beim Bromieren des aus der Enolform von 2-Phenylindandion-(1,3) erhaltenen Methyläthers.

Etwas abweichend davon verhalten sich **1** und **1b** bei der Umsetzung mit Chlorierungsmitteln. Während **1** beim Versetzen mit Sulfurylchlorid in das Monochlorderivat **3** übergeht, bildet **1b** ein chlorfreies Produkt, das sich als identisch mit dem Diketon **1** erwies. Dieses Ergebnis änderte

¹ B. Aleksiev und M. Milošev, Chem. Ber. **100**, 701 (1967).

² D. Molho, Thrombose und Embolie, S. 193, Basel 1955.

³ M. Kotelova, Cyclische β -Diketone (Russ.), unter der Redaktion von G. Vanag, Izd. Akad. Nauk Lett. SSR, S. 337, Riga, 1961.

⁴ M. Furdik und P. Hrnčiar, Chem. zvesti **12**, 464 (1958); P. Hrnčiar, ebenda, **16**, 673 (1962).

⁵ E. Hoyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3269 (1901); A. Strakov, G. Vanag und E. Gudriniece, J. ob. chim. [russ.] **31**, 906 (1961).

sich nicht nach Temperaturerhöhung und Verlängerung der Umsetzungszeit. Daher versuchten wir, die Chlorierung von **1b** in einer Lösung von Chlor in CCl_4 durchzuführen. Es ergab sich, daß **1b** bei Raumtemperatur selbst nach 48 Stdn. mit Chlor nicht reagiert; Erhitzen auf 70° führte zu dem kristallinen Stoff **4**, der zwei Chloratome auf ein Molekül Enolacetat enthält.

Die Darstellung von Rhodanderivaten der Indandione gelingt, wenn man ein Halogenatom des jeweiligen Halogenderivats durch eine Rhodangruppe ersetzt oder direkt rhodaniert⁶. Unsere Versuche zur Substitution des Halogenatoms in **2** und **3** durch eine Rhodangruppe unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen schlugen fehl, da sie stets unter Eliminierung des Halogens zu dem Diketon **1** führten. Dasselbe ergab sich auch beim Einhalten der l. c.⁴ angeführten Vorschriften, die bei den 2-Halogen-2-(p-halogenphenyl)-indandionen-(1,3) Halogenabspaltung und Molekülverdoppelung unter Bis-indandion-Bildung bewirkten. Daher versuchten wir eine direkte Rhodanierung von **1** bei niedriger Temperatur in Dioxan/Methanol; so fielen farblose Kristalle in sehr guter Ausbeute an, deren Stickstoff- und Schwefelgehalt dem für das Monorhodanderivat **5** berechneten entsprach. Unter denselben Bedingungen setzt sich **1b** nicht um. Bei gleicher Behandlung von **1** in Gegenwart von Methanol allein oder mit Spuren von Ammoniak scheidet sich aus der Lösung das N- und S-haltige Produkt **6** ab, das sich in Schmelzpunktlage und quantitativer Zusammensetzung von **5** unterscheidet. Fehlt das Ammoniak, so wird nur **5** isoliert, ist es aber in größeren Mengen zugegen, dann treten Veränderungen im Ringsystem auf.

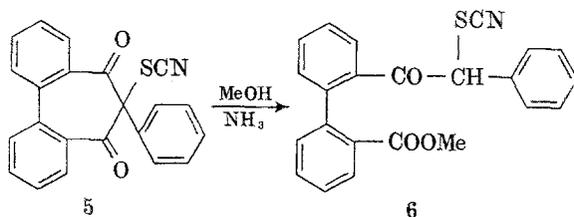
Über die Struktur der erhaltenen Monohalogen- und Rhodanderivate geben ihre IR-Spektren Aufschluß. Diese weichen wesentlich vom Spektrum des Diketons **1** ab und sind demjenigen von 2-Phenyl-indandion-(1,3) sehr ähnlich¹. Der Austausch des Wasserstoff- gegen ein Halogenatom oder eine Rhodangruppe hat offensichtlich in der Methingruppe stattgefunden, die zwischen den beiden Carbonylgruppen des Moleküls von **1** gelagert ist, was die Enolisierung vereitelt, so daß im Spektrum Absorptionsbanden auftreten, die den symmetrischen und asymmetrischen Schwingungen der beiden Carbonylgruppen entsprechen. Das intensive, für die Rhodangruppe charakteristische Maximum^{6, 7} bei 2160 cm^{-1} ist in den IR-Spektren von **5** und **6** nachweisbar. Das Spektrum von **5** ist den Spektren von **2** und **3** ähnlich; es bestätigt die für ein 6-Rhodan-

⁶ G. Vanag, E. Gudriniece, A. Aren und B. Aren, Dokl. Akad. Nauk SSSR **130**, 315 (1960); B. Aren, Cyclische β -Diketone (Russ.), unter der Redaktion von G. Vanag, Izd. Akad. Nauk Lett. SSR, S. 289, Riga, 1961; B. Aren und G. Vanag, Izv. Akad. Nauk Lett. SSR, Serie Chim., Nr. 3, 337 (1963); Nr. 5, 621 (1965) (russ.).

⁷ E. Mosettig, J. org. Chem. **24**, 2071 (1959); M. Grant und H. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 2742 (1960).

derivat von **1** zu erwartende Struktur. Im Einklang damit stehen auch die Ergebnisse der NMR-Spektralanalyse: neben dem Multiplett der aromatisch gebundenen Wasserstoffatome bei 7,00—7,70 ppm sind anders gebundene Wasserstoffatome nicht vorhanden. Eine Bestätigung der angenommenen Struktur erhielten wir durch Einwirkenlassen von konz. Ammoniak (in Äthanol) auf **5**: nach 30min. Erhitzen unter Rückfluß ging es vollständig in das Diketon **1** über.

Die IR-Spektren von **6** und **5** sind wesentlich voneinander verschieden, was zur Annahme berechtigt, daß es bei der Bildung von **6** zur Sprengung des 7gliedrigen Ringes von **5** unter dem Einfluß des Methanols und der (vermutlichen katalytischen) Einwirkung des Ammoniaks gekommen ist. Ein ähnlicher Abbau wurde bereits beim 2-Nitroindandion-(1,3) beschrieben⁸.



Beim Erhitzen in Methanol oder Äthanol wird der Ring des Diketons unter Bildung von Estern der α -Nitroacetophenon-o-carbonsäure gesprengt.

Zur Klärung der Struktur des Dichlorderivats **4** wurden dessen Spektren aufgenommen. Das UV-Spektrum von **4** erwies sich als sehr ähnlich dem des eingesetzten Enolacetats **1b**. Auch die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind einander ähnlich: beide weisen Banden für jeweils zwei Carbonylgruppen auf. Zum Unterschied vom **1b**-Spektrum vermißt man aber im IR-Spektrum von **4** (Abb. 1a) die Bande bei 1630 cm^{-1} , die für eine C=C-Bindung charakteristisch ist. Daß die beiden Cl-Atome tatsächlich an die Doppelbindung des Enolacetats angelagert sind, zeigt dann das NMR-Spektrum von **4** (Abb. 1b). Die scharfe Spitze bei 1,38 ppm kennzeichnet die drei von der Acetylgruppe herrührenden Methylprotonen, während das Multiplett im Bereich 6,70—7,74 ppm den 13 aromatisch verknüpften Wasserstoffatomen entspricht.

Zugunsten der für **4** vorgeschlagenen Struktur spricht auch seine Oxydationsbeständigkeit. **4** erfährt keine merkliche Veränderung, selbst nach Erhitzen, in Acetonlösung mit KMnO_4 ⁹. Dasselbe gilt auch für

⁸ L. Zalucajew, Izv. Akad. Nauk Lett. SSR, Serie chim., Nr. 1, 71 (1952); J. ob. chim. **26**, 914 (1956) (russ.).

⁹ Ch. Ivanov und B. Aleksiev, Dokl. Akad. Nauk SSSR **94**, 57 (1954) (russ.).

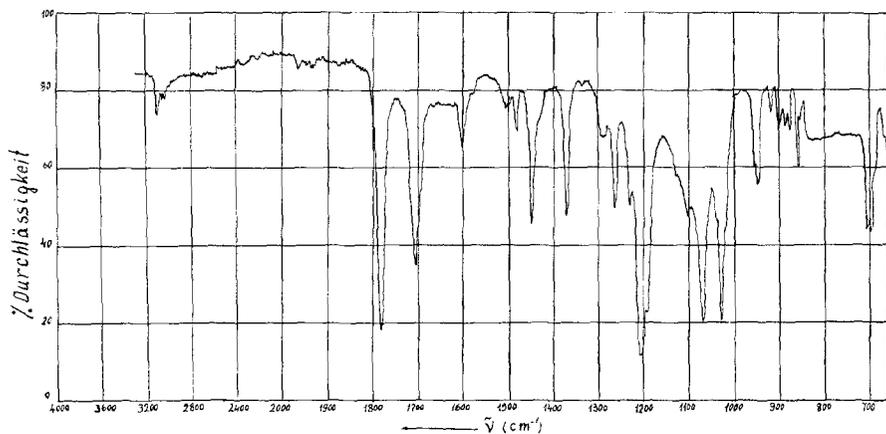


Abb. 1 a

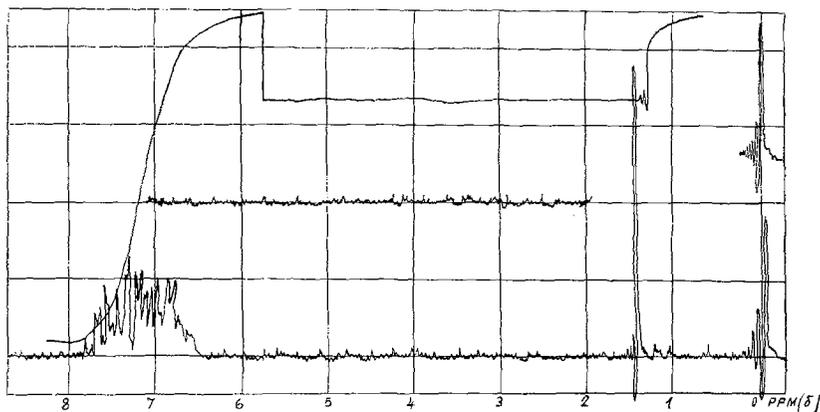
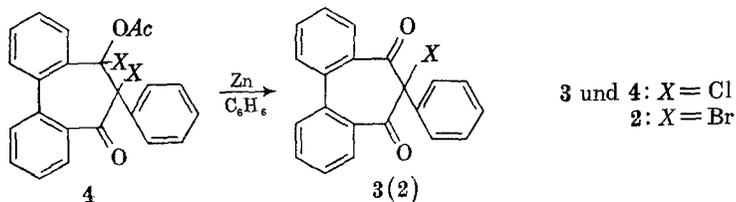


Abb. 1 b

Abb. 1. 5-Oxo-6,7-dichlor-6-phenyl-7-acetoxy-dibenzo[*a,c*]cycloheptan.

a) IR-Spektrum in CCl_4 ; b) NMR-Spektrum in CDCl_3

die Wirkung von Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung¹⁰. Bestätigt wird ferner diese Struktur durch die fast quantitative Um-



¹⁰ G. Wittig und G. Pieper, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 295 (1940).

wandlung von **4** in **3** beim Erhitzen mit Zinkpulver in absolutem Benzol.

Das Erhitzen von **4** unter den gleichen Bedingungen, doch in Abwesenheit von Zink, bewirkt selbst nach 15 Stdn. keine merklichen Änderungen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem *Kofler*-Heizmikroskop. Die UV-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer PE 137 in Äthanol, die IR-Spektren mit UR-10, Zeiss, Jena (1 mm KBr-Küvette) in CCl₄, die NMR-Spektren mit dem Jeol C-60 S, 60 MHz, in CDCl₃ gegen TMS aufgenommen.

1. Darstellung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6-brom-dibenzo[a,c]cycloheptan (**2**)

Nach Versetzen von 0,30 g (0,001 Mol) **1** in 30 ml CHCl₃ mit 0,32 g (0,002 Mol) Brom, gelöst in 10 ml CHCl₃, und 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. werden dem Reaktionsgemisch 30 ml 96proz. Äthanol zugesetzt und dann zwei Drittel der Lösungsmittel abdestilliert. Es fallen 0,34 g farblose Kristalle an, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 148 bis 149° schmelzen (vgl. Tab.). IR-Banden (cm⁻¹): ν_{C-H} (aromat.) 3070 (m), 3040 (w) und 3030 (w); ν_{C=O} 1732 (m) und 1710 (ss); ν_{aromat. Ring} 1605 (m) und 1500—1450 (m); ν_{C₆H₅} 695 (s).

Tabelle 1. Halogen- und Rhodanderivate des Indandion-Analogs (**1**) mit einem siebengliedrigen Ring

Produkt	Formel	Ausb., Schmp., %d. Th. °C		Elementaranalyse					
				% Cl (Br)		% S		% N (<i>Dumas</i>)	
				Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.
2	C ₂₁ H ₁₃ BrO ₂	90,2	148—149	21,05	21,18	—	—	—	—
3	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₂	90,1	124—125	10,72	10,65	—	—	—	—
4	C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ O ₃	70,6	175—176	17,09	17,24	—	—	—	—
5	C ₂₂ H ₁₃ NO ₂ S	78,9	157—159	—	—	8,90	9,02	4,10	3,94
6	C ₂₃ H ₁₇ NO ₃ S	63,8	117—119	—	—	8,20	8,25	3,56	3,62

2. Darstellung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6-chlor-dibenzo[a,c]cycloheptan (**3**)

0,30 g (0,001 Mol) **1** in 30 ml CHCl₃ werden mit 0,27 g (0,002 Mol) SO₂Cl₂, gelöst in 10 ml CHCl₃, versetzt, 10 Min. im Wasserbad auf 80° erhitzt und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Behandlung des Reaktionsgemisches wie sub 1. fallen 0,30 g farblose Kristalle an, die aus Äthanol umkristallisiert werden; Schmp. 124—125°.

IR-Banden (cm⁻¹): ν_{C-H}(aromat.) 3070 (m), 3040 (w) und 3028 (w); ν_{C=O} 1730 (m) und 1710 (ss); ν_{aromat. Ring} 1602 (m), 1500—1455 (m); ν_{C₆H₅} 695 (s).

3. Darstellung von 5-Oxo-6,7-dichlor-6-phenyl-7-acetoxy-dibenzo[a,c]cycloheptan (4)

30 ml chlorgesättigter CCl_4 wird mit 0,34 g (0,001 Mol) **1 b** versetzt, im Wasserbad auf 70° 1 Stde. erhitzt und weiter wie sub 1. behandelt. Es entstehen 0,29 g farblose Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden; Schmp. $175\text{--}176^\circ$.

IR-Banden (cm^{-1}): $\nu_{\text{C-H(arat.)}}$ 3070, 3040 und 3030 (w); $\nu_{\text{C=O}}$ 1785 (s) und 1705 (m); $\nu_{\text{aromat. Ring}}$ 1602 (w) und 1508—1452 (m); $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1208 (s); $\nu_{\text{C}_6\text{H}_5}$ 708 und 699 (m).

4. Umwandlung von 4 in 3

Der Lösung von 0,10 g **4** in 30 ml absol. Benzol werden 0,3 g Zinkpulver zugesetzt und im Wasserbad 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Benzol wird entfernt, der Rückstand in Alkohol gelöst und das Zinkpulver abfiltriert. Es bilden sich 0,076 g (Ausb. 93,8%) farblose, bei $124\text{--}125^\circ$ schmelzende Kristalle, die dem Mischschmp., dem IR-Spektrum und der Elementaranalyse nach mit **3** identisch sind.

5. Darstellung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6-rhodan-dibenzo[a,c]cycloheptan (5)

0,30 g (0,001 Mol) **1** in 30 ml Methanol/Dioxan (1 : 1) werden mit 0,15 g (0,002 Mol) NH_4CNS versetzt. Der auf -5° abgekühlten Suspension werden allmählich 0,1 ml Brom in 10 ml mit NH_4Br gesätt. Methanol zugesetzt. Die rosenrote Lösung läßt man 24 Stdn. bis zur völligen Entfärbung stehen, verdünnt mit Wasser und kristallisiert den Niederschlag aus Äthanol um, wobei 0,28 g farblose Kristalle (**5**) anfallen. IR-Banden (cm^{-1}): $\nu_{\text{C-H(arat.)}}$ 3070 (m), 3040 (w) und 3025 (w); ν_{SCN} 2160 (m); $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 (s) und 1698 (ss); $\nu_{\text{aromat. Ring}}$ 1603 (m) und 1500—1450 (m); $\nu_{\text{C}_6\text{H}_5}$ 695 (s).

Unter den gleichen Bedingungen entstehen aus 0,30 g **1** in Methanol allein mit Spuren NH_3 0,25 g farblose Kristalle (**6**). IR-Banden (cm^{-1}): $\nu_{\text{C-H(arat.)}}$ 3070 (m) und 3035 (w); $\nu_{\text{C-H(aliph.)}}$ 2953 (m), 2928 (m) und 2855 (w); ν_{SCN} 2160 (m); $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 (ss) und 1695 (s); $\nu_{\text{aromat. Ring}}$ 1602 (m) und 1500—1440 (m); $\nu_{\text{C}_6\text{H}_5}$ 710 und 700 (m).

6. Umwandlung von 5 in 1

Der Lösung von 0,20 g **5** in 30 ml Äthanol werden 0,6 ml 25proz. NH_3 zugesetzt und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengung der Lösung unterhalb von 15 ml fallen 0,15 g (Ausb. 89,3%) Kristalle vom Schmp. 183 bis 184° an, die mit **1** identisch sind.