

Synthese von 1,1'-Biphenyl-3-carbonsäure- und 3,5-dicarbonsäurederivaten unter Verwendung von Ethoxymethylenmalononitril

Hans-Werner Schmidt* und Margarete Kores

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz,
Österreich

(Eingegangen 9. Februar 1987. Angenommen 31. März 1987)

*Synthesis of 1,1'-Biphenyl-3-carboxylic Acid and 3,5-Dicarboxylic Acid
Derivatives by Use of Ethoxymethylenmalononitrile*

Reaction of ethoxymethylenmalononitrile with ethyl 4-phenylacetoacetate leads to ethyl 1,1'-biphenyl-6-amino-5-cyano-2-hydroxy-3-carboxylate (**3**). Acid or basic hydrolysis of the ester and cyano group of **3** affords the new derivatives **4**, **5** and **6**. **7 a, b** are obtained by *Sandmeyer*-reaction of **3**. Basic hydrolysis of **7 a** gives the 3,5-dicarboxylic acid derivative **8**.

(Keywords: 1,1'-Biphenyl-3-carboxylate; Hydrolysis; Sandmeyer-reaction)

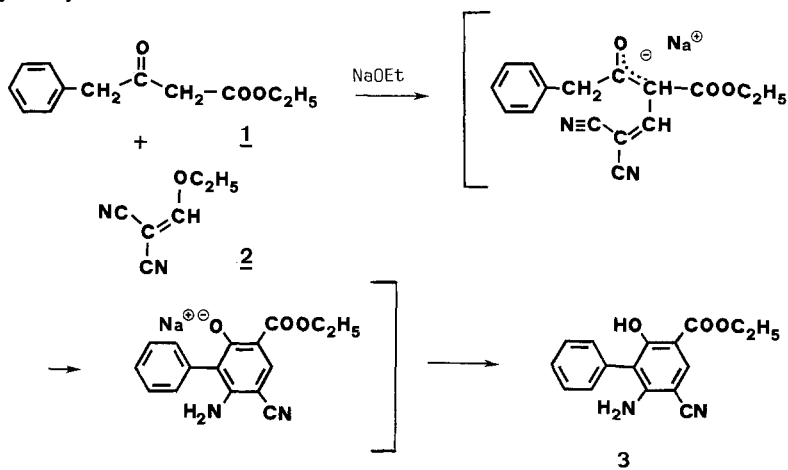
Einleitung

Über Biphenyl-3-carbonsäure- und 3,5-dicarbonsäurederivate, die am Phenylring, welcher den Carbonsäurerest trägt, zusätzliche funktionelle Substituenten wie z. B. Amino-, Hydroxy- oder Nitrilgruppen aufweisen, ist aus der Literatur relativ wenig bekannt [1—4]. Erwähnenswert und von einigem Interesse sind hier 1,1'-Biphenyl-3-carbonsäuren mit einer Hydroxygruppe in *ortho*-Position; sie sind von der Struktur her auch als phenylsubstituierte Salicylsäuren zu bezeichnen und haben aufgrund ihrer antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkung gewisse Bedeutung erlangt [5].

Die vorliegende Arbeit beschreibt einen einfachen Syntheseweg zur Darstellung von 1,1'-Biphenyl-6-amino-5-cyano-2-hydroxy-3-carbonsäureethylester (**3**), einer Verbindung, die ebenfalls diese Salicylsäurestruktur aufweist und zudem in der Amino- und Cyangruppe noch zwei weitere funktionelle Substituenten besitzt, die eine Reihe von Derivatisierungsreaktionen ermöglichen.

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen unserer Arbeiten über Reaktionen von Ethoxymethylenmalononitril — im folgenden kurz *EMMDN* — mit methylenaktiven Verbindungen [6, 7] berichteten wir auch von Umsetzungen mit β -Oxocarbonsäureestern wie z. B. Acet- und Propionylessigestern, die zu 4-Amino-5-cyansalicylsäureestern führten [8]. Setzt man nun als β -Oxocarbonsäureester den 4-Phenylacetessigsäureethylester **1**, der nach *Oikawa* [9] in ca. 80%iger Ausbeute aus *Meldrums* Säure [10] und Phenylessigsäurechlorid darstellbar ist, analog in alkoholischer Natriumethylatlösung mit *EMMDN* um, so erhält man den 1,1'-Biphenyl-6-amino-5-cyan-2-hydroxy-3-carbonsäureester **3**.



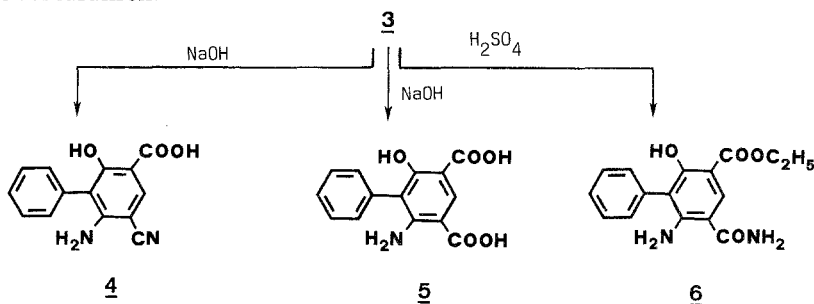
Die Reaktionsbedingungen wurden hier jedoch etwas abgeändert: Ist üblicherweise ein Erhitzen des Reaktionsgemisches auf ca. 80 °C notwendig, so zeigt sich in diesem Fall, daß eine Umsetzung schon bei Raumtemperatur das gewünschte Endprodukt in guter Ausbeute ergibt. **3** läßt sich auch darstellen, wenn man umgekehrt an Stelle von **1** dessen 2-Ethoxymethylenderivat mit Malonsäuredinitril unter denselben Reaktionsbedingungen umsetzt, jedoch erhält man auf diesem Wege eine deutlich schlechtere Ausbeute.

Vereinfacht betrachtet, verläuft der Mechanismus der Reaktion folgendermaßen: Zunächst erfolgt Bindungsknüpfung am C₂-Atom von **1** mit *EMMDN* unter Alkoholabspaltung, anschließend tritt unter den gegebenen Bedingungen Ringschluß über das C₄-Atom und eine der beiden Nitrilgruppen ein. Der genaue Reaktionsmechanismus wurde bereits früher diskutiert [7], jedoch sind die damaligen Aussagen über die vorzugsweise Bildung des Carbocyclus gegenüber jener des möglichen Heterocyclus (Pyridonderivat [11], Ringschluß über die C₃-Carbonylgruppe) jetzt dahingehend zu ergänzen, daß für den

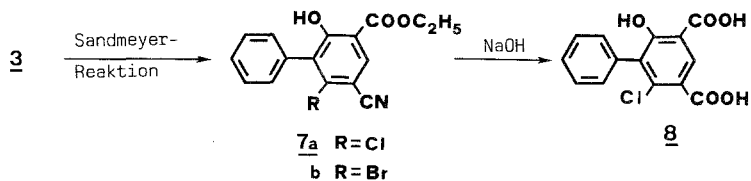
Cyclisierungsschritt außer der Ethylatmenge und der Reaktionstemperatur auch die Art des Substituenten in 4-Stellung des Acetessigesters eine wesentliche Rolle spielt.

In der Amino-, Cyan-, Ester und Hydroxygruppe besitzt das Molekül nun vier Substituenten, die eine gute Voraussetzung zur Synthese einiger weiterer Derivate bilden: Hydrolyse der Ester- bzw. Cyangruppe führt je nach gewählten Bedingungen zu unterschiedlichen Produkten. In 1*N* Natronlauge bei Raumtemperatur entsteht unter Erhalt der Cyangruppe die Carbonsäure **4**, arbeitet man in 25%iger Natronlauge bei erhöhter Temperatur, isoliert man als Hydrolyseprodukt die 1,1'-Biphenyl-6-amino-2-hydroxy-3,5-dicarbonsäure **5**. Sie ist von der Struktur her auch als symmetrisch substituierte Isophthalsäure anzusehen. Bisher sind aus der Literatur keine solchen, mit funktionellen Gruppen disubstituierten 3,5-Dicarbonsäuren bekannt.

Saure Hydrolyse der CN-Gruppe mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur führt zum entsprechenden 5-Carbamoyl-3-carbonsäureester **6**. Wie schon bei analogen Salicylsäurederivaten [12] gelang es auch hier nicht, die CN-Gruppe unter Erhalt der Esterfunktion direkt oder über das Carbamoylderivat in die Carboxylgruppe überzuführen.



Neben diesen Hydrolysereaktionen ermöglicht die Aminogruppe von **3** die Herstellung entsprechend halogensubstituierter Produkte. In einer *Sandmeyer*-Reaktion entsteht demnach der 6-Chlor- und 6-Brom-carbonsäureester **7a, b**. Analog zu **5** ließ sich **7a** zur Dicarbonsäure **8** hydrolysieren. Über Reaktionen an der Hydroxygruppe soll zu einem späteren Zeitpunkt gesondert berichtet werden.



Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Schmelzpunktsapparat nach Dr. *Tottoli*. IR-Spektren: Spektralphotometer Perkin-Elmer 421. ¹H-NMR-Spektren: Varian 360A, TMS als innerer Standard. Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106; die experimentellen Werte stimmen mit den aus den angegebenen Summenformeln errechneten ausgezeichnet überein.

1,1'-Biphenyl-6-amino-5-cyan-2-hydroxy-3-carbonsäureethylester (3)

Zu einer Lösung von 9.2 g (0.4 mol) Natrium in 200 ml abs. Ethanol werden 35.0 g (0.17 mol) 4-Phenylacetessigsäureethylester (1) zugegeben, wobei sofort ein farbloses Salz ausfällt. Man erwärmt leicht, bis sich das Reaktionsgemisch wieder rühren läßt, und gibt nach 30 min 20.7 g (0.17 mol) Ethoxymethylenmalononitril [13] in 30 ml abs. Ethanol zu, worauf zunächst alles in Lösung geht. Es wird 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei nach einiger Zeit das Natriumsalz von 3 ausfällt. Nach einer weiteren Stunde im Kühlschrank wird das Salz abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet. Das pulverisierte Salz wird in 800 ml Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure auf pH 1—2 gebracht und das ausgefallene Produkt isoliert. Aus Ethanol leicht rosa Nadeln. Ausb. 24.5 g (51%), Schmp. 148 °C. C₁₆H₁₄N₂O₃ (282.4).

IR (KBr): 3 480, 3 350 (NH₂), 2 220 (CN), 1 660 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.35 (t, 3 H), 4.3 (q, 2 H), 5.8 (s, 2 H), 7.3 (m, 5 H), 8.0 (s, 1 H), 11.3 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-amino-5-cyan-2-hydroxy-3-carbonsäure (4)

3.1 g (12 mmol) 3 werden in 100 ml 1 N Natronlauge 2 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. Salzsäure auf pH 1—2 gebracht und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Aus Ethanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 242 °C Zers. Ausb. 2.5 g (89%). C₁₄H₁₀N₂O₃ (254.2).

IR (KBr): 3 480, 3 340 (NH₂), 2 220 (CN), 1 640 (br, C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5.8 (s, 2 H), 7.4 (m, 5 H), 8.0 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-amino-2-hydroxy-3,5-dicarbonsäure (5)

3.0 g (10.6 mmol) 3 werden in 20 ml 25%iger Natronlauge 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. Salzsäure auf pH 1—2 gebracht und der Niederschlag abgesaugt. Aus Dimethylformamid erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 240 °C Zers.; Ausb. 2.0 g (69%). C₁₄H₁₁NO₅ (273.2).

IR (KBr): 3 480, 3 350 (NH₂, OH), 1 650 (br, C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 6.8—7.9 (m, 9 H), 8.5 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-amino-5-carbamoyl-2-hydroxy-3-carbonsäureethylester (6)

4.0 g (14.2 mmol) 3 werden in 20 ml konz. Schwefelsäure 36 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 200 ml Eiswasser gegossen und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Aus Ethanol erhält man 2.6 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 175 °C; C₁₆H₁₆N₂O₄ (300.3).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.4 (t, 3 H), 4.3 (q, 2 H), 6.8 (s, 2 H), 7.4 (m, 7 H), 8.2 (s, 1 H), 11.3 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-chlor-5-cyan-2-hydroxy-3-carbonsäureethylester (7a)

Diazoniumsalzlösung: 4.0 g (14.2 mmol) **3** werden in der Siedehitze in 40 ml Eisessig gelöst und anschließend schnell unter gutem Rühren auf 20 °C abgekühlt, wobei **3** feinverteilt ausfällt. Diese Suspension wird in eine Lösung von 1.0 g (14.5 mmol) Natriumnitrit in 7 ml konz. Schwefelsäure eingetragen; die Temperatur soll 20 °C nicht übersteigen. Anschließend wird bei Raumtemperatur so lange weitergerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist.

Sandmeyer-Katalysator: 3.0 g (18.8 mmol) Kupfersulfat werden in 16 ml Wasser gelöst und 1.6 g (27.3 mmol) Natriumchlorid zugegeben. Dieser Lösung tropft man langsam unter Rühren eine Lösung von 1.2 g (9.5 mmol) Natriumsulfit in 5 ml Wasser zu, saugt das Kupfer(I)-chlorid ab, wäscht mit wenig Wasser und löst es in 8 ml konz. Salzsäure.

Sandmeyer-Reaktion: Die Diazoniumsalzlösung wird langsam unter Rühren bei 15–20 °C in die Katalysatorlösung eingetragen. Nach beendeter Zugabe wird mit 20 ml Eisessig verdünnt und 30 min auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen gießt man auf 200 ml Eiswasser, saugt das Produkt ab und erhält aus Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 113 °C. Ausb. 3.0 g (70%); C₁₆H₁₂ClNO₃ (301.7).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 660 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.3 (t, 3 H), 4.4 (q, 2 H), 7.3 (m, 5 H), 8.3 (s, 1 H), 11.6 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-brom-5-cyan-2-hydroxy-3-carbonsäureethylester (7b)

Analog zu **7a** dargestellt; es werden 2.9 g (26.2 mmol) Natriumbromid verwendet und das Kupfer(I)-bromid in 15 ml Bromwasserstoffsäure gelöst. Aus Ethanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 110 °C; Ausb. 76%. C₁₆H₁₂BrNO₃ (346.2).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.4 (t, 3 H), 4.3 (q, 2 H), 7.3 (m, 5 H), 8.3 (s, 1 H).

1,1'-Biphenyl-6-chlor-2-hydroxy-3,5-dicarbonensäure (8)

Aus 4.0 g (13.2 mmol) **7a** und 50 ml 25%iger Natronlauge analog zu Verbindung **5** dargestellt. Aus Eisessig/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 275 °C Zers.; Ausb. 2.6 g (67%). C₁₄H₉ClO₅ (292.7).

IR (KBr): 1 660 mit Sch bei 1 685 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.4 (m, 5 H), 8.4 (s, 1 H), 8.9 (bs, 3 H).

Literatur

- [1] Brunner MJ, Finkelstein P, Hibnick H, Schubert EN, Sichak St (1964) Brit. Patent 946029; Brunner MJ, Finkelstein P, Hibnick H, Schubert EN, Sichak St (1964) CA 60: 11953e
- [2] Brownbridge P, Tak-Hang Chan (1980) Tetrahedron Lett 1980: 3423
- [3] Prelog V, Würsch J, Königsbacher K (1951) Helv Chim Acta 34: 258
- [4] Bird CW, Wong CK (1975) Tetrahedron Lett 1975: 1877
- [5] Hannah J, Royle WV, Jones H, Matzuk K, Kelly KW, Witzel BE, Holtz WJ, Houser RA, Shen TY, Sarett LH (1978) J Med Chem 21: 1093
- [6] Schmidt HW, Junek H (1978) Monatsh Chem 109: 1075

- [7] *Schmidt HW, Schipfer R, Junek H* (1983) *Liebigs Ann Chem* 1983: 695
- [8] *Schmidt HW, Junek H* (1979) *Liebigs Ann Chem* 1979: 2005
- [9] *Oikawa Y, Sugano K, Yonemitsu O* (1978) *J Org Chem* 43: 2088
- [10] *Davidson D, Bernhard SA* (1948) *J Am Chem Soc* 70: 3426
- [11] *Baker R, Crombie L, Dove RV, Slack DA* (1979) *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1979: 681
- [12] *Schmidt HW, Dworzak R* (1986) *Monatsh Chem* 117: 393
- [13] *Jones RE* (1951) *J Am Chem Soc* 73: 3684