

41. Hermann Stetter und Eberhard Siehnhold: Zur Kenntnis des Kondensationsproduktes aus Dihydroresorcin und Phenacylbromid

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 11. Dezember 1954)

Die Alkylierung des Dihydroresorcins mit Phenacylbromid gibt die erwartete Substitution am C-Atom 2. Aus dem Kondensationsprodukt läßt sich durch Behandlung mit Schwefelsäure 4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron erhalten, das durch Wolff-Kishner-Reduktion und anschließende Dehydrierung mit Schwefel in 2-Phenyl-cumaron übergeführt werden kann. Durch Behandlung des Kondensationsproduktes mit Ammoniak und Anilin bilden sich 4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol und 4-Oxo-1.2-diphenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol. Die Säurespaltung und Reduktion des Kondensationsproduktes führt, bedingt durch die 1.4-Stellung der Ketogruppen, nicht zu der erwarteten 7-Phenyl-heptan-carbonsäure-(1). Statt dessen erhält man bei der Säurespaltung β -[1-Phenyl-3-oxo-cyclopenten-(1)-yl-(2)]-propionsäure.

Bei früheren Alkylierungen des Dihydroresorcins mit organischen Halogenverbindungen war beobachtet worden, daß die C-Alkylierung mit besonders guter Ausbeute verläuft, wenn man solche Halogenverbindungen verwendet, bei denen das Halogen durch nachbarständige Gruppen eine Aktivierung erfährt. Beispiele für solche Alkylierungen sind die Umsetzung des Dihydroresorcins mit Bromessigester¹⁾, Allylbromid und Benzylchlorid²⁾. Es war naheliegend, α -Halogenketone, bei denen ja ebenfalls eine Aktivierung des Halogens vorhanden ist, für Alkylierungen des Dihydroresorcins heranzuziehen.

Als Halogenketon benutzten wir Phenacylbromid. Die C-Alkylierung läßt sich leicht erreichen, wenn man in methanolisch/wäßriger Lösung das Kaliumsalz des Dihydroresorcins mit Phenacylbromid umsetzt. Man erhält das alkalilösliche Kondensationsprodukt I vom Schmp. 158.5° in 44-proz. Ausbeute.

Bei dem Versuch, durch Säurespaltung des Kondensationsproduktes I mit wäßriger Bariumhydroxydlösung die entsprechende 7-Phenyl-heptan-dion-(4.7)-carbonsäure-(1) (II) zu erhalten, wurde eine Säure gewonnen, die ein Mol. Wasser weniger enthält. Bei dieser Säure dürfte es sich um die β -[1-Phenyl-3-oxo-cyclopenten-(1)-yl-(2)]-propionsäure (III) handeln, die sich aus der primär entstandenen Diketocarbonsäure II durch cyclisierende Aldolkondensation und anschließende Wasserabspaltung unter dem Einfluß des stark alkalischen Milieus gebildet hat.

Der Versuch, das Kondensationsprodukt I direkt der reduzierenden Säurespaltung³⁾ zu unterwerfen, ergab ebenfalls nicht die erwartete 7-Phenyl-heptan-carbonsäure-(1).

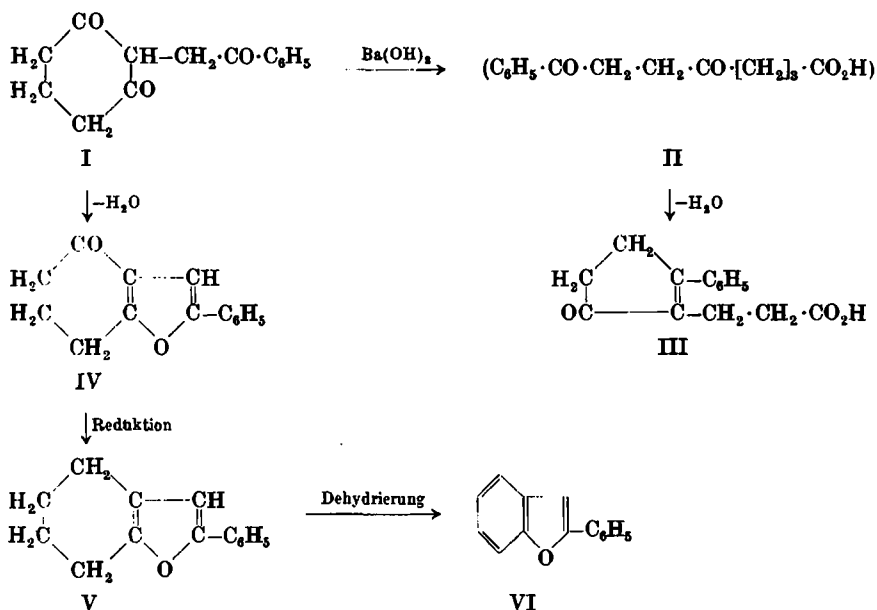
¹⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 68 [1952].

²⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 1063 [1952].

³⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 290 [1952].

Da es sich bei dem Kondensationsprodukt I um ein 1,4-Diketon handelt, solche Diketone bei der Behandlung mit Ammoniak und primären Aminen aber leicht unter Bildung des Pyrrolringes reagieren, lag die Vermutung nahe, daß auch bei der Behandlung mit Hydrazin in der reduzierenden Säurespaltung nicht die erforderliche Hydrazonebildung eintritt.

Die große Tendenz zum Ringschluß zwischen den 1,4-ständigen Carbonylgruppen in dieser Verbindung konnte dadurch bewiesen werden, daß es gelang, durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure in 72-proz. Ausbeute eine kristalline Verbindung zu erhalten, die 1 Mol. Wasser weniger enthält als das Ausgangsmaterial. Bei dieser Verbindung handelt es sich um 4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (IV). Den Beweis für die Konstitution dieser Verbindung konnten wir dadurch erbringen, daß wir die Verbindung durch Wolff-Kishner Reduktion zu 2-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (V) reduzierten. Durch Dehydrierung mit Schwefel erhielten wir hieraus 2-Phenyl-cumaron (VI) in 89-proz. Ausb., das bereits in der Literatur⁴⁾ beschrieben ist. Durch Analyse und Vergleich mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat konnten wir die Identität sicherstellen.

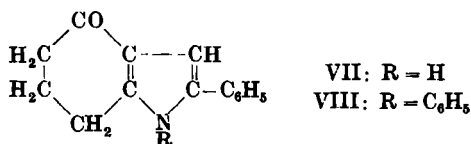


Genau so glatt wie der Furanring bildet sich in dem Kondensationsprodukt I auch der Pyrrolring. Durch Umsetzung mit methanolischem Ammoniak im Rohr bei 100° erhielten wir in 82-proz. Ausb. 4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol (VII) als schön kristallisierte Verbindung.

⁴⁾ St. v. Kostanecki u. J. Tambor, Ber. dtach. chem. Ges. 42, 826 [1909]; R. Stoermer u. M. Reuter, ebenda 36, 3981 [1903]; R. Stoermer, ebenda 36, 3990 [1903]; R. Stoermer u. Fr. Frick, ebenda 57, 24, 26 [1924].

Die Umsetzung mit Anilin in Eisessig als Lösungsmittel gibt in analoger Weise 4-Oxo-1.2-diphenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol (VIII) (Ausb. 76 % d. Th.).

Als Ergebnis dieser Arbeit läßt sich feststellen, daß die C-Alkylierung des Dihydroresorcins mit α -Halogenketonen zwar möglich ist, daß aber die Kondensationsprodukte infolge der 1.4-Stellung der Ketogruppen nicht für die Synthese von Carbonsäuren geeignet sind. Dagegen ermöglichen solche Kondensationsprodukte die Synthese des 4.5.6.7-Tetrahydro-cumaron- und 4.5.6.7-Tetrahydro-indol-Ringsystems.



Beschreibung der Versuche⁵⁾

Kondensation von Dihydroresorcin mit Phenacylbromid: Der Erfolg dieser Kondensation hängt von der Reinheit des Phenacylbromids ab. Das von uns verwandte Phenacylbromid wurde nach der Vorschrift von R. M. Cowper und L. H. Davidson⁶⁾ hergestellt und durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Das erhaltene Präparat war schneeweiß. Länger aufbewahrte und verfärbte Produkte eignen sich nicht für diese Kondensation.

Man löst 5.6 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser und fügt dann sofort 11.2 g Dihydroresorcin, 50 ccm Methanol und 20 g Phenacylbromid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur gerührt. Nach etwa 1 Stde. erhält man eine klare gelbe Lösung. Nach weiteren 3 Stdn. fallen die ersten Kristalle aus. Nun unterbricht man das Rühren und läßt das Reaktionsgemisch noch 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Abfiltrieren des kristallinen Niederschlages destilliert man aus dem Filtrat das Methanol i. Vak. ab. Aus der wäßr. Lösung scheidet sich ein weiterer Teil Kristalle ab, die mit einem Öl vermischt sind. Der gesamte Rückstand wird nun mit einer Lösung von 6 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser unter heftigem Rühren 30 Min. lang behandelt. Es bleibt ein Öl zurück, von dem man abdekantiert. Die alkalische Lösung säuert man mit konz. Salzsäure bis p_H 3 an. Dabei verfährt man so, daß man unter Rühren die Säure allmählich zusetzt, bis die erste Trübung entsteht. Man reibt dann mit einem Glasstabe an der Wand des Gefäßes oder setzt Impfkristalle zu, bis man die Abscheidung von Kristallen bemerkt. Erst dann fügt man die restliche Säure hinzu. Nach dem Stehenlassen im Eisschrank für einige Stunden saugt man die Kristalle ab, trocknet auf einer Tonplatte und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 10.2 g (44 % d. Th.); Schmp. 158.5° (kor.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3) Ber. C 73.02 H 6.13 Gef. C 73.14 H 6.38

β -[1-Phenyl-3-oxo-cyclopenten-(1)-yl-(2)]-propionsäure (III): 126 g krist. Bariumhydroxyd werden in 300 ccm dest. Wasser kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Zu der vorher filtrierten Lösung gibt man 23 g des Kondensationsproduktes I und erhitzt 30 Stdn. unter Rückfluß, wobei sich die Lösung dunkel färbt. Danach leitet man in das auf einem Dampfbad erhitzte Reaktionsgemisch solange Kohlendioxyd ein, bis die Lösung gegen Lackmus neutral reagiert. Das ausgefallene Bariumcarbonat wird heiß abfiltriert, mit Wasser ausgekocht, erneut filtriert und trocken gesaugt. Die Filtrate werden vereinigt und auf dem Wasserbad i. Vak. auf 150 ccm eingeeengt. Diese Lösung wird nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei scheidet sich die Säure in krist.

⁵⁾ Alle Schmelzpp. sind unter dem Mikroskop bestimmt.

⁶⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 480.

Form aus. Sie kann aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 9 g (39% d.Th.); Schmp. 130° (korr.).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230.3) Ber. C 73.02 H 6.13 Gef. C 73.39 H 6.21

4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (IV): 5 g des Kondensationsproduktes I werden in kleinen Anteilen in 30 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen. Dabei schüttelt man ununterbrochen und bemißt die einzelnen Anteile so, daß nach $\frac{1}{2}$ Stde. eine klare Lösung entstanden ist. Die rot gewordene, klare Lösung gießt man nunmehr auf 250 g zerstoßenes Eis. Es fällt sofort ein voluminöser Niederschlag aus, den man abfiltriert. Das Rohprodukt läßt sich durch Umkristallisieren aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch und darauf aus Äthanol reinigen. Ausb. 3.4 g (72% d.Th.); Schmp. 133.5° (korr.).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212.2) Ber. C 79.22 H 5.70 Gef. C 79.72 H 5.81

2-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (V): 20.0 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden unter gelindem Erwärmen in 180 ccm Diäthylenglykol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 21.2 g (0.1 Mol) 4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (IV) und 14 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Man erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß, wobei man die Temperatur der siedenden Lösung durch Zugabe von geringen Mengen absol. Methanol auf etwa 125° einstellt. Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazinhydrat ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung 195° erreicht hat (Temperaturmessung in der Flüssigkeit!). Bei dieser Temperatur erhitzt man weitere 12 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit der 6fachen Menge Wasser verdünnt, wobei sich ein Öl abscheidet, das mit Äther extrahiert wird. Nachdem man den Ätherextrakt mit Natriumsulfat getrocknet und den Äther abdestilliert hat, wird der ölige Rückstand i. Vak. abdestilliert. Die Hauptmenge geht bei 120–140°/2 Torr über. Durch erneute Fraktionierung i. Vak. erhält man das Produkt in reiner Form. Ausb. 9.7 g (49% d.Th.); Sdp.₂ 126°. Die Substanz stellt eine blau fluoreszierende Flüssigkeit dar, die unterhalb von 30° erstarrt.

$C_{14}H_{14}O$ (198.3) Ber. C 84.81 H 7.12 Gef. C 84.63 H 7.22

2-Phenyl-cumaron (VI): 6.1 g 2-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (V) werden mit 1.9 g Schwefelpulver in einem mit Luftkühler versehenen Kölbchen im Metallbad erhitzt. Bei 175° beginnt die Schwefelwasserstoffentwicklung. Man erhitzt bis 190°, hält das Gemisch 2 Stdn. bei dieser Temperatur und erhitzt darauf noch weitere 4 Stdn. auf 210°. Das Reaktionsgemisch wird mit überhitztem Wasserdampf destilliert. Dabei setzt sich das Reaktionsprodukt im Kühler als feste, wachsartige Masse ab. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle erhält man reines 2-Phenyl-cumaron. Ausb. 5.3 g (89% d.Th.); Schmp. 120° (korr.).

Der Misch-Schmp. mit einem auf anderem Wege⁷⁾ hergestelltem Präparat zeigte keine Erniedrigung.

$C_{14}H_{10}O$ (194.2) Ber. C 86.57 H 5.19 Gef. C 86.67 H 5.05

4-Oxo-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol (VII): 11.5 g (0.05 Mol) des Kondensationsproduktes I werden zu einer Lösung von 5 g Ammoniak in 30 ccm Methanol gegeben und im geschlossenen Rohr 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Öffnen des Rohres werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8.7 g (82% d.Th.); Schmp. 232° (korr.).

$C_{14}H_{13}ON$ (211.3) Ber. C 79.59 H 6.20 Gef. C 79.47 H 6.36

4-Oxo-1.2-diphenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indol (VIII): 11.5 g (0.05 Mol) des Kondensationsproduktes I werden in 50 ccm Eisessig gelöst. Hierzu gibt man 7 g (0.075 Mol) Anilin (frisch dest.) und erhitzt das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser auf das 6fache des ursprünglichen Volumens. Dabei scheidet sich das Reaktionsprodukt kristallin aus. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äthanol. Ausb. 10.7 g (76% d.Th.); Schmp. 196° (korr.).

$C_{20}H_{17}ON$ (287.3) Ber. C 83.59 H 5.96 N 4.88 Gef. C 83.82 H 6.11 N 4.82

⁷⁾ S. Kawai, T. Nakamura u. N. Sugiyama, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1149 [1939].