

379. Karl Dimroth und Herwig Freyschlag: Über ungesättigte heterocyclische Siebenringsysteme mit aromatischen Eigenschaften, I. Mitteil.: Derivate des Aza-tropilidens

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)]

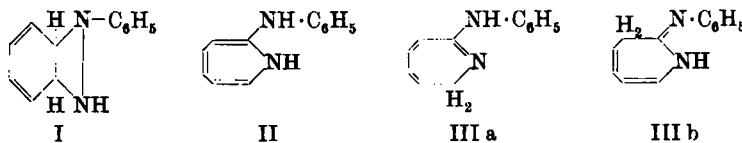
(Eingegangen am 4. August 1956)

Die Synthese eines Derivates des Aza-cycloheptatriens („Aza-tropolidens“) wird beschrieben. Die Verbindung verhält sich nicht wie ein stark ungesättigtes aliphatisches, sondern eher wie ein aromatisches System.

Nach theoretischen Betrachtungen über den aromatischen Zustand, die E. Hückel¹⁾ schon vor 20 Jahren angestellt hat, sind aromatische Eigenschaften vor allem dann zu erwarten, wenn 6 π -Elektronen in einem ebenen Ring-System in Mesomerie treten können. Aber auch ein ebenes oder annähernd ebenes Ringsystem mit 8 π -Elektronen (oder auch mit höheren Elektronenzahlen) sollte nach Hückel noch benzol-ähnliche Eigenschaften besitzen, wenn die Elektronen zu einer Mesomerie-Einheit verschmelzen können.

Aus diesem Grunde sollten dreifach ungesättigte Siebenringssysteme mit Heteroatomen, insbesondere solchen, die noch über freie Elektronenpaare verfügen und in der Lage sind, eine Art Elektronenleitersystem zu bilden, besonders interessante chemische Eigenschaften besitzen. Siebenringssysteme mit aromatischen Eigenschaften sind in der heterocyclischen Reihe bisher unbekannt.

Lediglich R. Huisgen²⁾ berichtet in einem kurzen Vortragsreferat, daß das schon 1912 von L. Wolff³⁾ aus Phenylazid und Anilin bei 150° dargestellte „Benzamil“, dem seinerzeit unter gewissen Vorbehalten die Formel I zugeschrieben wurde, sich in Wirklichkeit von einem siebengliedrigen Ringgerüst ableitet. Es läßt sich als 2-Anilino-„tropazol“ (II), d. h. als Abkömmling eines dem Pyrrol vinylogen aromatischen Ringsystems formulieren. Neben der Tropazol-Konstitution II läßt sich noch die eines tautomeren ungesättigten Amidins diskutieren (unter mehreren Möglichkeiten IIIa und IIIb).



Wir wollen in dieser Arbeit zunächst über eine Stickstoff enthaltende Substanz dieser Klasse berichten und in der folgenden dann die Eigenschaften der ähnlich gebauten, Schwefel enthaltenden Substanz beschreiben. Unsere Stickstoff enthaltende Substanz unterscheidet sich von dem L. Wolff-Huisgenschen „Benzamil“ insofern, als sie keine „Tropazol“-Amidin-Tautomerie mehr besitzt; sie gehört damit nicht mehr zur Reihe der tropolon- sondern der tro-

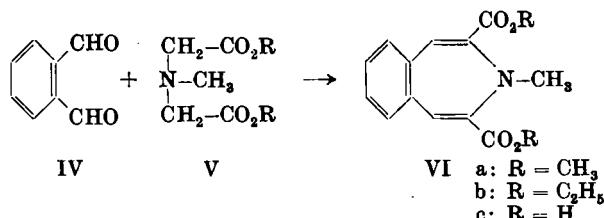
¹⁾ Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **43**, 752 [1937].

²⁾ R. Huisgen, Résumé des Communications XIV Congrès Intern. de Chimie pure et appliquée 1955, 109; Angew. Chem. 67, 756 [1955].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 894, 59 [1912].

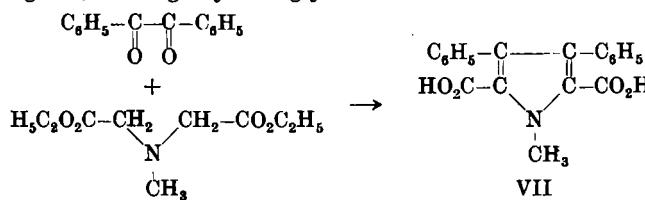
pylium-ähnlichen Verbindungen. Zur Nomenklatur schlagen wir die Benennung „Aza-tropiliden“ für den Grundkörper vor; dieser Name*) vermeidet die schon beim Benzol unangenehme, für Alkohole reservierte Endsilbe „ol“ des „Tropazols“ und hat darüber hinaus den Vorteil einer einfachen Übertragbarkeit auf andere heterocyclische Siebenringsysteme, wie das Schwefel enthaltende, das dementsprechend Thia-tropiliden zu nennen wäre.

Zur Synthese eines Derivates des Aza-tropilidens haben wir Phthalaldehyd (IV) mit dem Methyl- oder dem Äthylester der Methylimino-diessigsäure (V) in Methanol unter der Einwirkung von Natriummethylat kondensiert. Man erhält hierbei den in prächtigen roten Prismen kristallisierenden Dimethylester VIa der 4,5-Benzo-N-methyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7) (VIc).



Den Diäthylester VIb haben wir bisher nicht kristallisiert erhalten können; er entsteht aber leicht durch Umesterung des Dimethylesters in Äthanol in Gegenwart von etwas Äthylat; bei der direkten Kondensation des Äthylesters der Methylimino-diessigsäure in Methanol entsteht er nicht, weil sich hier unter den Reaktionsbedingungen die Umesterung zu dem offenbar viel schwerer löslichen Dimethylester VIa vollzieht.

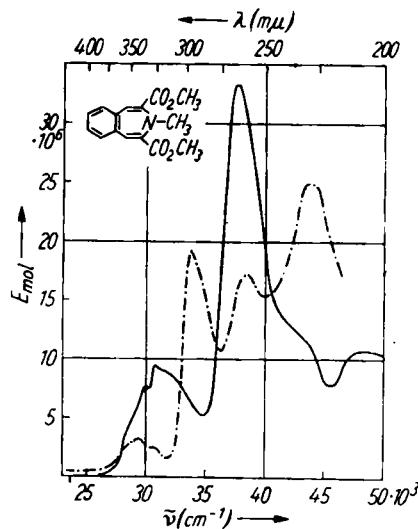
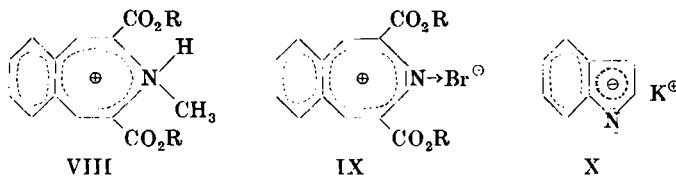
Kondensationsreaktionen mit dem Methylimino-diessigsäureester und ähnlichen Verbindungen, bei denen neben dem Stickstoffatom zwei, durch Carboxyl-, Carbonyl- oder andere Reste aufgelockerte CH_2 -Gruppen adolartige Kondensationen eingehen, sind unseres Wissens bisher nicht bekannt. Wir haben gefunden, daß Reaktionen dieser Art sich auch mit anderen Carbonyl-Verbindungen durchführen lassen, und auf diesem Wege z. B. mit Benzil die folgende, neuartige Pyrrolringsynthese verwirklichen können:



Der oben beschriebene Dimethylester VIa erweist sich, obwohl er nach der Formel als ein zweifach ungesättigtes Enamin mit zwei zum Benzolring konjugierten Doppelbindungen sehr reaktionsfähig sein könnte, gegenüber Säuren als ungewöhnlich stabil: Man kann ihn ohne Veränderung in konz. Schwefelsäure lösen und durch Ausgießen auf Eis zurückgewinnen. Selbst Erwärmen der konzentriert schwefelsauren Lösung verändert ihn nicht. Auch Perchlor-

*) Ein anderer Name wäre „Aza-cycloheptatrien“, während nach dem angelsächsischen Schrifttum „Azepine“ zu verwenden wäre.

säure oder andere sehr starke Säuren lösen ihn unverändert unter Salzbildung. Die roten Kristalle oder eine orangerote alkoholische Lösung von VIa werden beim Auflösen in konz. Schwefelsäure farblos. Wie die Abbild. zeigt, ändert sich hierbei das Absorptionsspektrum grundlegend: Aus dem vierpfifligen Spektrum des Esters in Alkohol mit den Maxima bei 230, 260, 296 und 340 m μ wird ein im wesentlichen nur noch aus zwei Banden bestehendes Spektrum des Salzes mit einem sehr hohen Maximum bei 265 m μ und einem, wohl aus dem niedrigen langwelligen Maximum bei 340 m μ hervorgegangenen zweiten Maximum bei 325 m μ . Das Infrarotspektrum wird zusammen mit dem der entsprechenden Thiaverbindung in der folgenden Arbeit wiedergegeben. Wir vermuten, daß in saurer Lösung Salzbildung zu einem sehr stabilen Azatropylium-Kation VIII eintritt, das in gewisser Hinsicht das aromatische Gegenstück, das Vinyloge, zum Pyrrol-Anion darstellt:



UV-Spektren von VIa: — in konz. Schwefelsäure; - - - in Äthanol

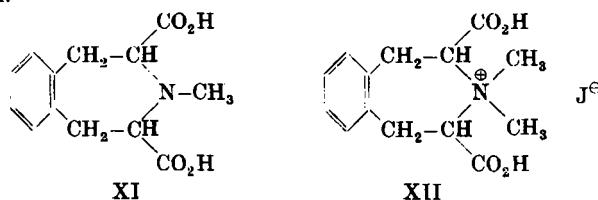
Über chemische Umsetzungen, die sich in saurer Lösung vollziehen -- Nitrierung mit Salpetersäure-Schwefelsäure, Kupplung u. a. -- wollen wir später berichten. Nach den bisherigen Versuchen sieht es so aus, als ob das Ringsystem als ganzes erhalten bleibt.

Gegenüber Brom in Tetrachlorkohlenstoff erweisen sich die Doppelbindungen als völlig resistent. Es entsteht aber eine Brom enthaltende Substanz vom Schmp. 150° der Formel $C_{14}H_{12}O_4NBr$. Durch eine substituierende $Br^{\oplus}\cdot Br^-$ -Reaktion ist die am N-Atom haftende Methylgruppe abgelöst und durch ein

Br-Atom ersetzt worden. Diese kristallisierte und ganz stabile Verbindung IX stellt das vollkommene Gegenstück zu den Alkalosalzen der Pyrrol- oder Indolreihe X dar, so daß kein Zweifel bestehen kann, daß es sich hier tatsächlich um ein echtes aromatisches heterocyclisches Siebenringssystem handelt. Dabei wird durch weitere Versuche noch zu klären sein, ob das Molekül stabiler ist, wenn das Elektronenpaar am Stickstoff noch verfügbar bleibt, so daß sich ein 8- π -Elektronensystem bilden kann, oder wenn dieses Elektronenpaar durch ein Proton oder einen anderen Rest gebunden oder weggezogen wird, so daß sich ein 6- π -Elektronensystem bildet.

Für die letztere Auffassung spricht vor allem, daß unsere Verbindung VI in alkalischer Lösung ziemlich unstabil ist: Beim Erwärmen mit Alkalien verharzt sie allmählich, und bei der Oxydation mit alkalischem Kaliumpermanganat entsteht Phthalsäure.

Die Doppelbindungen, gegenüber Brom resistent, werden auch von Diazo-methan nicht abgesättigt. Hier erweist sich das *Aza-tropiliden*-System als wesentlich stabiler als das *Thia-tropiliden*-System⁴⁾, das sehr leicht 1 oder 2 Moll. Diazomethan an die Doppelbindung addiert. Additionsfähig ist es aber gegenüber Wasserstoff in Gegenwart von $Pd/BaSO_4$ in Methanol: Hier werden glatt 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen. Bei der Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes konnten wir unter gleichzeitiger Verseifung der beiden Estergruppen das gut kristallisierte Hydrierungsprodukt XI vom Schmp. 81° und der Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ isolieren. Im Gegensatz zur nicht hydratisierten Verbindung VI lässt es sich leicht mit Methyljodid oder mit Dimethylsulfat zu einem quartären Salz $C_{14}H_{18}O_4NJ$ vom Schmp. 133–134° methylieren, dem wir die Formel XII zuteilen.



Diese Reaktion zeigt einerseits die deutlichen Grenzen gegenüber echt aromatischen Verbindungen vom Benzoltyp, die sich nur schwer hydrieren lassen. Andererseits erkennt man, daß die basischen Eigenschaften in der ungesättigten Verbindung wesentlich schwächer als in der gesättigten sind, offenbar, weil im ungesättigten System das Elektronenpaar am N-Atom stark an der Mesomerie des Systems beteiligt ist.

Beschreibung der Versuche

1. Kondensation von *o*-Phthalaldehyd (IV) mit Methylimino-diessigsäure-dimethylester (V) zu 4.5-Benzo-*N*-methyl-azatropiliden-dicarbon-säure-(2.7)-dimethylester (VIa): Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.8 g Natrium (0.12 Mol) in 60 ccm wasserfreiem Methanol werden innerhalb von 2 Stdn. 80 ccm einer methanol. Lösung von 5.25 g (0.03 Mol) Methylimino-diessigsäure-dimethylester

⁴⁾ K. Dimroth u. G. Lenke, Chem. Ber. 89, 2608 [1956], nachstehend.

(V) und 2.62 g (0.02 Mol) *o*-Phthalaldehyd (IV) getropft. Man führt noch 2 Stdn. und dampft dann bei Raumtemperatur i. Vak. ab. Die zunächst hellgelbe Lösung färbt sich hierbei dunkelrot, wahrscheinlich durch Abspaltung von Wasser aus dem zunächst entstandenen Additionsprodukt. Bei Zugabe von 80 ccm Wasser zum Rückstand scheidet sich ein orangefroter Niederschlag aus (1.64 g), der abgesaugt und im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet wird. Durch Umkristallisieren aus 45 ccm Methanol erhält man VIa in prachtvollen roten, monoklinen Prismen vom Schmp. 146–147° (1.53 g).

$C_{18}H_{16}O_4N$ (273.2) Ber. C 65.92 H 5.53 N 5.12
Gef. C 65.88, 66.08 H 5.67, 5.71 N 5.22, 5.19

Der 4.5-Benzo-*N*-methyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2.7)-dimethylester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut, orangefarben löslich; in Wasser, in Langen und in verdünnten Mineralsäuren ist er unlöslich. Er löst sich dagegen in konz. Schwefelsäure zu einer farblosen Lösung, aus der er sich mit Eiswasser wieder unverändert ausscheiden lässt. Auch in konz. Perchlorsäure und Salzsäure ist er löslich, aus 70-proz. Perchlorsäure konnte VIa unverändert zurückgewonnen werden.

2. Kondensation von *o*-Phthalaldehyd mit Methylimino-diessigsäure-diäthylester: Aus einem Ansatz mit 10.15 g (0.05 Mol) Methylimino-diessigsäure-diäthylester und 5.36 g (0.04 Mol) *o*-Phthalaldehyd in 100 ccm absol. Methanol mit einer Lösung von 4.6 g (0.02 Mol) Natrium in 80 ccm absol. Methanol werden bei analoger Kondensation und Aufarbeitung 2.67 g eines roten Niederschlags erhalten, der, aus Methanol umkristallisiert, 2.40 g der gleichen, in roten Prismen kristallisierenden Substanz ergibt, die nach der obigen Kondensation auch mit dem Dimethylester der Methylimino-diessigsäure entsteht. Sie schmilzt bei 145–148° und erweist sich nach weiterem Umkristallisieren und nach der Analyse als identisch mit dem unter 1. beschriebenen Kondensationsprodukt VIa. Ausb. 22% d. Theorie.

Bei einem Versuch, den Methylester durch 2tägiges Stehenlassen einer absoluten Äthanolischen Lösung in Gegenwart von etwas Natriumäthylat in den Äthylester überzuführen, entstand nur ein orangefrotes Öl, das nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Ein Versuch zur Verseifung in alkalischer Lösung durch Stehenlassen von 100 mg Ester in 100 ccm Methanol und 3 ccm 0.5 g KOH enthaltendem Wasser führte zu einer Zerstörung der Substanz durch allmähliche Verharzung.

3. Kaliumpermanganat-Oxydation des Methylesters VIa: 20 mg VIa werden in 20 ccm Aceton so lange mit $KMnO_4$ in Aceton versetzt, bis die Farbe bestehen bleibt. Der Überschuß des $KMnO_4$ wird mit Methanol entfernt, dann filtriert man vom ausgefallenen Mangandioxyd ab und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, angesäuert und ausgeäthert. Die äther. Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert; nach dem Ansäuern äthert man abermals aus. Nach Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein krist. Rückstand, der, aus Methanol umkristallisiert, bei ca. 100° Wasser verliert und bei 130° schmilzt; er ist mit Phthalsäure-anhydrid (Schmp. 131.5°) identisch.

4. Versuch einer Methylierung von VIa: 100 mg VIa wurden mit 1 ccm Dimethylsulfat in 5 ccm wasserfreiem Methanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung blieb dabei orangefarben. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers konnte das unveränderte Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden.

Bei einem analogen Versuch mit Methyljodid wurde das Ausgangsprodukt ebenfalls unverändert wiedergewonnen.

5. Versuch einer Umsetzung von VIa mit Diazomethan: 100 mg VIa wurden in Äther mit einer Äther. Lösung von ca. 0.2 g Diazomethan versetzt und eine Woche im Kühlschrank, anschließend einen Tag bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, das erhebliche Mengen Diazomethan enthielt, konnte das Ausgangsprodukt unverändert zurückgewonnen werden.

6. Bromierung von VIa: 305 mg VIa werden in 30 ccm Pyridin gelöst und mit 360 mg Brom in 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die orangefarbene Lösung wird

hellgelb und beim längeren Stehenlassen dunkelrot. Dabei fällt ein zerfließliches Pyridiniumsalz aus. Nach 24 Stdn. versetzt man mit Wasser und äthert aus. Aus dem Ätherextrakt wird das Pyridin mit einer 10-proz. wäßrigen Oxalsäurelösung ausgewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 und destilliert den Äther ab. Der Rückstand erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man den 4,5-Benzo-*N*-brom-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7)-dimethylester in weißen Prismen vom Schmp. 150–151°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NBr}$ (338.2) Ber. C 49.75 H 3.58 N 4.14 Br 23.64

Gef. C 49.71 H 3.93 N 4.48 Br 24.22

7. Katalytische Hydrierung von VIIa: 1 g VIIa wird in 90 ccm Methanol gelöst. Mit Pd/BaSO_4 als Katalysator⁵⁾ werden glatt 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Da bei einem Vorversuch das Hydrierungsprodukt als nicht kristallisierendes Öl anfiel, wurde der Rückstand nach Abtrennung vom Katalysator und Abdestillieren des Lösungsmittels mit 5 ccm frisch dest. Methyljodid in 50 ccm Methanol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Petroläther versetzt. Das methylierte Produkt, das als weißer Niederschlag ausfällt, wird aus Acetonitril umkristallisiert: Weiße Nadeln, Schmp. 133–134°. Es ist nach Analyse und Eigenschaften 4,5-Benzo-*N*-methyl-azacyclohepten-(4)-dicarbonsäure-(2,7)-jodmethylat (XI).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NJ}$ (391.2) Ber. C 43.00 H 4.64 N 3.58 Gef. C 42.18 H 4.88 N 3.56

Durch Einengen des Filtrates wurde der nicht methylierte Teil des Hydrierungsproduktes (XII) erhalten: Farblose Prismen vom Schmp. 81–82° (aus Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}$ (249.3) Ber. C 62.70 H 6.07 N 5.63 Gef. C 62.16 H 5.90 N 5.15

Da während des Aufarbeitens und während der Methylierung nicht wasserfrei gearbeitet worden war, sind die Estergruppen verseift worden; die beiden Produkte enthalten also freie Dicarbonsäuregruppen.

8. Kondensation von Benzil mit Methylimino-diessigsäure-dimethyl-ester: 4.2 g Benzil (0.02 Mol) und 3.5 g Methylimino-diessigsäure-dimethyl-ester werden in 50 ccm wasserfreiem *tert*-Butanol heiß gelöst und unter Rückfluß gehalten. Dazu tropft man unter Röhren eine warme Lösung von 3.1 g Kalium (0.08 Mol) in 70 ccm wasserfreiem *tert*-Butanol während 1 Stde. zu, hält noch weitere 2 Stdn. unter Rückfluß und destilliert dann das *tert*-Butanol i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein öliger Rückstand, der noch nicht weiter untersucht worden ist.

Die wäßrige Phase wird mit Äther unterschichtet und mit 2*n* H_2SO_4 angesäuert. Es tritt ein weißer Niederschlag auf, der nicht in den Äther geht. Dieser Niederschlag, der stickstoffhaltig ist, wird abgesaugt. Er ist in Alkohol und Äther nur wenig löslich. Zur Reinigung löst man ihn in wenig Natriumcarbonatlösung, klärt mit Kohle und säuert mit 2*n* H_2SO_4 an. Man erhält 510 mg *N*-Methyl-3,4-diphenyl-pyrrol-dicarbonsäure-(2,5) (VII) als farblose Substanz. Sie schmilzt bis 320° nicht, färbt sich aber oberhalb von 200° etwas dunkel.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}$ (321.3) Ber. C 71.02 H 4.71 N 4.36 Gef. C 70.50 H 4.68 N 4.42

Der saure Ätherauszug enthält im wesentlichen Benzilsäure.

9. Absorptionsspektren: Die Spektren wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer aufgenommen. Die Meßlösungen enthielten 5.88 mg Ester in 500 ccm absol. Äthanol und 5.90 mg in 500 ccm konz. Schwefelsäure.

⁵⁾ R. Kuhn u. H. J. Haas, Angew. Chem. 67, 785 [1955].