

KARL DIMROTH und HERWIG FREYSCHLAG

Über ungesättigte heterocyclische Siebenringsysteme
mit aromatischen Eigenschaften, IV¹⁻³⁾

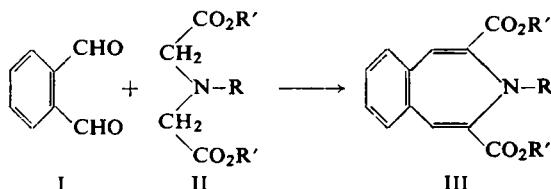
WEITERE UNTERSUCHUNGEN ÜBER BENZO-AZA-TROPILIDENE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 23. April 1957)

Die Synthese der 4,5-Benzo-*N*-phenyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2.7) und ihrer Ester wird beschrieben; sie sind gegenüber Säuren und Alkalien erheblich stabiler als die früher¹⁾ dargestellten *N*-Methyl-Verbindungen. Durch starke Säuren konnte aus der *N*-Methyl-dicarbonsäure IIIa Methylamin abgespalten und ein Derivat des Indans gewonnen werden, das oxydativ zur Inden-dicarbonsäure-(1.2) abgebaut wurde. — Die Darstellung des 4,5-Benzo-*N*-brom-azatropiliden-dicarbonsäure-(2.7)-dimethylesters wurde verbessert.

Durch Kondensation von *o*-Phthalaldehyd (I) mit Methylimino-diessigsäureester (II, R=CH₃, R'=CH₃) haben wir früher¹⁾ den Dimethylester der 4,5-Benzo-aza-tropiliden-dicarbonsäure-(2.7) (IIIb) erhalten. Führt man die Kondensation nicht in Methanol mit Natriummethylat sondern in tert.-Butanol mit tert.-Kaliumbutylat aus, so erhält man als Primärprodukt die wenig beständige freie Dicarbonsäure (IIIa). Sie verharzt schon leicht beim Absaugen auf dem Filter, ähnlich wie die entsprechende freie Säure der Thia-Verbindung²⁾. Extrahiert man dagegen die rohe Säure und setzt sie sofort mit Diazomethan um, dann erhält man den kristallisierten Dimethylester in guter Ausbeute. Dieser entsteht auch aus dem ölichen Diäthylester durch Umesterung in quantitativer Ausbeute.

Noch einfacher und glatter gestaltet sich die Aza-7-Ring-Synthese, wenn man von dem Phenylimino-diessigsäureester (II, R=C₆H₅, R'=CH₃) ausgeht, weil hier alle in Frage kommenden Produkte erheblich stabiler sind und kristallisiert anfallen:



- a): R = CH₃; R' = H
 b): R = CH₃; R' = CH₃
 c): R = Br; R' = CH₃

- d): R = C₆H₅; R' = H
 e): R = C₆H₅; R' = CH₃
 f): R = C₆H₅; R' = C₂H₅

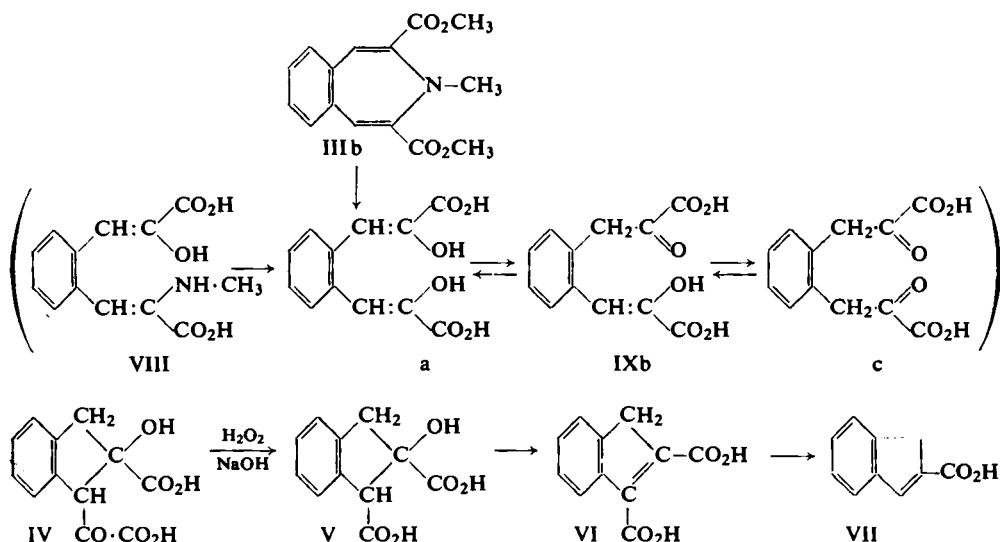
1) I. Mitteil.: K. DIMROTH und H. FREYSCHLAG, Angew. Chem. **68**, 518 [1956]; Chem. Ber. **89**, 2602 [1956].

2) II. Mitteil.: K. DIMROTH und G. LENKE, Angew. Chem. **68**, 519 [1956]; Chem. Ber. **89**, 2608 [1956].

3) III. Mitteil.: K. DIMROTH und H. FREYSCHLAG, Angew. Chem. **69**, 95 [1957]; Chem. Ber. **90**, 1623 [1957], vorstehend.

In Methanol mit Natriumalkoholat entsteht direkt der Dimethylester IIIe. In tert.-Butanol mit Kalium-tert.-butylat bildet sich jedoch die vollkommen stabile freie Dicarbonsäure IIId. Mit Diazomethan geht sie in den eben erwähnten krist. Dimethylester über, der beim Aufbewahren in absol. Äthanol in Gegenwart von etwas Natriumäthylat den krist. Diäthylester IIIf liefert. In der *N*-Phenyl-Reihe lassen sich die Carbonsäureester ohne Schwierigkeiten durch *Alkali* zu den Salzen der freien Carbonsäuren hydrolysieren, die in der Alkalistabilität den Verbindungen der Oxa-Reihe³⁾ nahekommen.

Im Verhalten gegenüber *Mineralsäuren* stehen die *N*-Phenyl-Verbindungen zwischen denjenigen der Oxa-Reihe (äußerst stabil) und denjenigen der *N*-Methyl- bzw. Thia-Reihe (mäßig stabil). Bei längerer Einwirkung starker Säuren wird zwar die *N*-Phenyl-Verbindung IIId verändert, es bildet sich aber kein *N*-freies Produkt. Die *N*-Methyl-Verbindung IIIa dagegen erleidet einen charakteristischen hydrolytischen Abbau: Läßt man z. B. den Dimethylester IIIb einige Tage in 50-proz. Schwefelsäure oder in 20-proz. Salzsäure stehen, dann scheiden sich aus der Lösung lange farblose Nadeln einer *N*-freien Verbindung ab. Auf Grund ihrer Analyse, des Absorptionspektrums und des weiteren oxydativen Abbaus handelt es sich um 1-Oxal-2-hydroxy-indan-carbonsäure-(2) (IV). Oxydiert man nämlich mit alkalischem Wasserstoffperoxyd, dann erhält man eine Hydroxy-indan-dicarbonsäure (V), die beim Erwärmen mit Schwefelsäure Wasser abspaltet und in Inden-dicarbonsäure-(1,2) (VI) übergeht. Diese ist identisch mit einer von J. BOUGAULT⁴⁾ auf anderem Weg dargestellten Inden-dicarbonsäure-(1,2). Beide Säuren decarboxylieren oberhalb 200° zu Inden-carbonsäure-(2) vom Schmp. 234° (VII):



Das bei der Hydrolyse entstehende Methylamin ließ sich als *N*-Methyl-2,4-dinitranilin identifizieren.

⁴⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 159, 745 [1914].

Über die weiteren Zwischenprodukte des hydrolytischen Abbaus können wir aber nur Vermutungen äußern. So wissen wir nicht, ob der Ringschluß zum carbocyclischen Fünfring IV von einem Enamin VIII aus oder von einer der tautomeren Formen der Phenyl-*o*-dibenztraubensäure (IXa, b, c) aus erfolgt. Die Tatsache, daß sich ein isocyclischer Fünfring und nicht der an sich so stabile heterocyclische Siebenring des Oxa-tropiliden-Systems³⁾ bildet, weist darauf hin, daß es nicht ohne weiteres möglich sein dürfte, die Synthese vinyloger Furanderivate durch einen Dienol-Ringschluß von Phenyl-*o*-dibenztraubensäure oder Verbindungen ähnlicher Konstitution aus zu erreichen.

Die UV-Absorptionsspektren der *N*-Phenyl-tropiliden-Derivate III d-f haben wir wie bei den anderen 7-Ring-Heterocyclen wieder in Alkohol und in konz. Schwefelsäure aufgenommen. Dabei stellte sich heraus, daß sie, entsprechend ihrem chemischen Verhalten, den Oxa-Verbindungen³⁾ sehr viel ähnlicher als den *N*-Methyl-Verbindungen (IIIa) sind, wie die spektralen Verschiebungen der Absorptionsbanden beim Übergang von Alkohol zu Schwefelsäure (Abbildung 1 und 2) besonders deutlich zeigen.

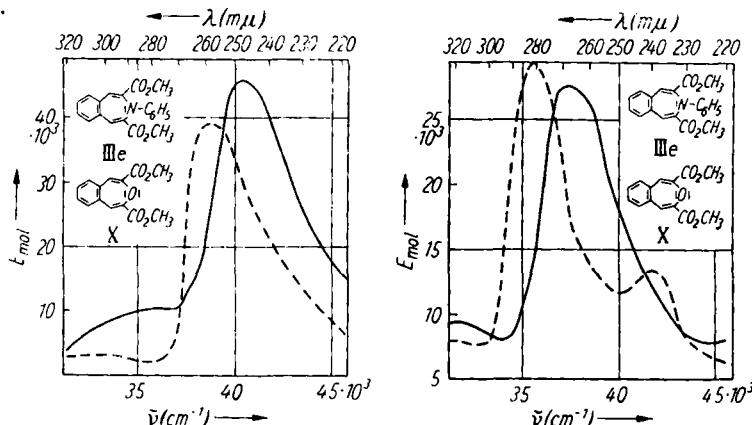


Abbildung 1 und 2. Absorptionsspektren von IIIe (—) und von X (- - -) in Äthanol (links) und in konz. Schwefelsäure (rechts)*)

Angesichts der Bedeutung der *N*-Br-Verbindung IIIc für die Synthese weiterer Aza-tropiliden-Derivate haben wir uns nochmals mit ihrer Darstellung aus dem *N*-Methyl-Derivat IIIb befaßt. Bei genauer Einhaltung der im Versuchsteil angegebenen Vorschrift erhält man IIIc in fast 35-proz. Ausbeute. In Gegenwart von Pyridin und Tetrachlorkohlenstoff entsteht zunächst ein an der Luft zerfließliches, wenig beständiges Bromaddukt, das unter Abspaltung von Methylbromid in das schon früher isolierte *N*-Bromid übergeht. Es scheint gegenüber Säuren stabiler zu sein als die *N*-Methyl-Verbindung. Erst bei tagelangem Kochen mit 60-proz. Bromwasserstoffsäure erhält man ein brom- und stickstofffreies Produkt. Kürzeres Kochen führt augenscheinlich zunächst nur zu einer Verseifung der Estergruppen und liefert die freie *N*-Br-Dicarbonsäure (IIIc, R' = H)**.

*) Durch ein Versehen ist in den Abbildungen, Chem. Ber. 89, 2604 und 2609 [1956], für E_{mol} anstatt 10³ die Zahl 10⁶ angegeben.

**) Anm. b. d. Korr.: Inzwischen konnten wir eine Monocarbonsäure III isolieren, die durch Decarboxylierung und Ersatz des Br durch OH (III, R = OH) entstanden sein muß.

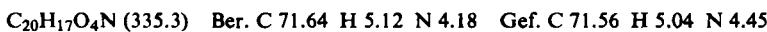
Frau H. HOFMANN danken wir für geschickte Mitarbeit. — Gedankt sei ferner dem FONDS DER CHEMIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Bereitstellung von Mitteln und der deutschen chemischen Industrie für kostenlose Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Phenyl-azatropiliden-Derivate

1. *4,5-Benzo-N-phenyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7) (III_d)*: Eine Lösung von 2.9 g Kalium in 80 ccm wasserfr. tert.-Butanol versetzt man bei Raumtemp. innerhalb von 1 Stde. mit einer Lösung von 7.1 g *Phenylimino-diessigsäure-dimethylester* und 2.68 g *o-Phthalaldehyd* in 70 ccm wasserfr. tert.-Butanol, röhrt noch 2 Stdn., destilliert dann das Lösungsmittel i. Vak. bei 25° ab und nimmt mit 80 ccm Wasser auf. Die Lösung wird dreimal ausgeäthert, mit etwas Kohle geklärt und in einen Überschuß von 5 n HCl eingerührt. Hierbei fallen 1.9 g (31% d. Th.) der freien Säure ockerfarben aus; Schmp. 204.5—207° (Zers.).

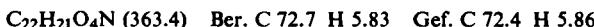
Dimethylester (III_e): Dieser wird entweder durch Stehenlassen einer äther. Suspension von III_d mit äther. *Diazomethan* oder durch direkte Kondensation erhalten: 2.7 g *Phthalaldehyd* und 7.1 g *Phenylimino-diessigsäure-dimethylester* in 60 ccm absol. Methanol läßt man bei 0° zu einer Lösung von 2.8 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol zutropfen, röhrt noch 2 Stdn. bei Raumtemp., dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand mit 80 ccm Wasser auf. Der hierbei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert: 1.25 g (19% d. Th.) gelbe, monokline Prismen vom Schmp. 183—183.5°.



Absorptionsspektrum s. Abbild. 1.

Die wäßr. Lösung liefert beim Ansäuern noch eine kleine Menge nicht ganz reiner Säure, die durch Verestern mit *Diazomethan* noch weitere 500 mg des Dimethylesters liefert.

Diäthylester (III_f): Läßt man 100 mg *Dimethylester* in etwa 60 ccm absol. Äthanol, das etwa 20 mg Natrium enthält, ½ Tag stehen, destilliert dann die Hauptmenge des Alkohols i. Vak. ab und verdünnt mit Wasser, so scheiden sich gelbe Plättchen ab, die nach dem Umkristallisieren bei 136—137° schmelzen.



Beide Ester lösen sich in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe; Absorptionsspektrum des Dimethylesters III_e im Vergleich zur Oxa-Verbindung siehe Abbild. 2.

2. *Reaktionen mit Alkalien und Säuren*: a) 100 mg *Dimethylester* III_e löst man in 60 ccm Äthanol und 10 ccm 2 n NaOH, engt nach 24 Stdn. i. Vak. stark ein, versetzt mit 5 ccm 2 n NaOH, erwärmt mit etwas Kohle auf dem Wasserbad, filtriert und fällt schließlich mit 2 n HCl. Man erhält die Säure III_d vom Schmp. 204.5—207° (Zers.).

b) Eine Lösung von 150 mg III_e in 80 ccm Äthanol und 8 ccm 2 n HCl weist auch noch nach 1 tägigem Aufbewahren bei Raumtemp. den unveränderten Ester auf. — Löst man jedoch 100 mg Ester in 20 ccm konz. Schwefelsäure, die man mit 15 ccm Wasser verdünnt hat, so fällt auch bei längerem Stehenlassen kein Niederschlag aus. Verdünnt man schließlich mit Wasser, so scheiden sich grünliche, in Äther und Alkali lösliche Flocken aus, die nicht weiter gereinigt werden konnten. Sie enthalten noch Stickstoff, verkohlen über 250° und verhalten sich ganz anders als das Hydrolysenprodukt der *N-Methyl-Verbindung* III_b, das sich unter analogen Bedingungen bildet.

3. Reaktionsfähigkeit der Doppelbindungen von *III d* und *e*: Diazomethan wird nicht an die Doppelbindungen addiert, dagegen wird KMnO₄ in Aceton, besonders in alkalischer Lösung, ziemlich rasch entfärbt.

N-Methyl-azatropiliden-Derivate

1. 4,5-Benzo-*N*-methyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7)-dimethylester (*III b*): Einer auf Raumtemp. abgekühlten Lösung von 2.9 g Kalium in 70 ccm absol. tert.-Butanol läßt man unter Rühren 5.5 g *Methylimino-diessigsäure-dimethylester* in 25 ccm tert.-Butanol und nach 30 Min. 2.7 g *o-Phthalaldehyd* in 35 ccm tert.-Butanol zutropfen. Das Gemisch färbt sich orange. Nach 1–2 Stdn. destilliert man das Lösungsmittel bei Raumtemp. i. Vak. ab und löst den Rückstand in Wasser. Der nach dem Ansäuern ausfallende ockerfarbene Niederschlag verharzt auf der Nutsche. Daher zieht man die vorsichtig angesäuerte Lösung unter Eiskühlung mit Äther aus, trocknet kurz über Calciumchlorid, versetzt mit überschüss. äther. *Diazomethan* und läßt etwa 12 Stdn. stehen. Alsdann dampft man das Lösungsmittel ab, versetzt mit etwas Methanol und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält den schon früher beschriebenen *Dimethylester III b* vom Schmp. 145–146° in prächtigen roten Prismen.

2. Diäthylester von *III a*: 150 mg des *Dimethylesters III b* werden in 15 ccm absol. Äthanol, das etwa 2 g Natrium gelöst enthält, zur Lösung gebracht und stehen gelassen. Nach 1 Tag destilliert man das Äthanol bei Raumtemp. ab, fügt etwas 2 n HCl zu und äthert aus. Es hinterbleibt nach dem Abdampfen ein rotes nicht kristallisierendes Öl, das das gleiche UV-Absorptionspektrum wie der *Dimethylester* besitzt. Durch Rückumesterung mit methylhaltigem Methanol erhält man wieder *III b*.

3. Hydrolyse und oxydativer Abbau des *Dimethylesters III b*: a) Hydrolyse. In eine Lösung von 500 mg des Esters *III b* in 75 ccm konz. Schwefelsäure werden 225 g Eis eingetragen. Nach 1 Tag scheiden sich aus der klaren farblosen Lösung allmählich lange farblose Spieße ab, die man nach weiteren 1–2 Tagen absaugt. Schmp. nach Umkristallisieren aus Wasser, Eisessig oder Amylacetat bei 88–91°. Das gleiche Ergebnis bekommt man, wenn man den Ester *III b* in konz. Salzsäure löst, bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und sodann einige Tage stehen läßt. Die Kristalle geben keine ganz exakte Analyse und sind schwer völlig zu reinigen; wie eine Trockenbestimmung über P₂O₅ i. Hochvak. bei 65° zeigt, tritt ein Gewichtsverlust der zur Analyse gesandten Substanz ein, der zwischen 0.5 bis 1 Mol. Wasser liegt.

C₁₂H₁₀O₆ (250.2) Ber. mit 1 Mol. H₂O C 53.78 H 4.51; mit ½ Mol. H₂O C 55.64 H 4.28
Gef. C 54.98 H 4.28

Die Titration mit 0.1 n NaOH führt zu keinem scharfen Endpunkt, offenbar tritt während der Titration Enolbildung ein. Mit FeCl₃-Lösung tritt eine grüne Färbung auf; Brom in Eisessig oder Tetrachlorkohlenstoff wird nicht entfärbt. Das UV-Spektrum zeigt 2 Maxima: 270 m μ ($\epsilon = 905$) und 264 m μ ($\epsilon = 822$) (in Äthanol). Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin bildet sich ein *Mono-phenylhydrazon* vom Schmp. 122–123°, das aus Chlorbenzol umkristallisiert wird. Diese Eigenschaften sowie die folgende Oxydation sprechen dafür, daß *I-Oxal-2-hydroxy-indan-carbonsäure-(2)* (*IV*) vorliegt.

b) Nachweis von *Methylamin*. Aus der Mutterlauge der schwefelsauren Lösung von *III b*, aus der die bei 88–91° schmelzenden Kristalle entfernt wurden, wird *Methylamin* dadurch nachgewiesen, daß man die alkalisch gemachte Lösung in eine Lösung von 2,4-Dinitro-chlorbenzol destilliert. Nach längerem Aufbewahren fallen Kristalle aus, die mit *N*-Methyl-2,4-dinitranilin vom Schmp. 173–175⁵⁾ identifiziert werden konnten.

⁵⁾ P. A. VOLTON, J. chem. Soc. [London] 127, 40 [1925].

c) *Abbau der 1-Oxal-2-hydroxy-indan-carbonsäure-(2) (IV)*: In die grünblaue, eine Spur FeCl_3 enthaltende Lösung von 1 g IV in 100 ccm 2 n NaOH lässt man langsam 20 ccm 15-proz. Wasserstoffperoxyd eintropfen. Die Lösung hellt sich auf, wird dann rot und schließlich gelb. Nach 3 Stdn. säuert man mit 10 ccm konz. Salzsäure an und äthert aus. Nach dem Abdampfen hinterbleibt ein bräunliches Öl, das noch die Maxima bei 270 und 264 m μ besitzt, also offenbar noch kein Inden enthält sondern nur durch oxydativen Abbau von IV entstanden ist. Erwärmt man es 1½ Stdn. in 10 ccm 80-proz. Schwefelsäure auf 80°, versetzt dann mit Wasser und äthert aus, so hinterbleiben beim Abdampfen des Äthers Kristalle, die, aus Eisessig umgelöst, zwischen 210–215° unter CO_2 -Abspaltung schmelzen, durch Titration mit 0.1 n NaOH ein Äquiv.-Gewicht von 101 (ber. 102) ergeben und in allen diesen Eigenschaften wie auch im UV-Spektrum mit nach BOGAULT⁴⁾ bereiteter *Inden-dicarbonsäure-(1,2) (VI)* übereinstimmen: λ_{max} 288 m μ ($\epsilon = 11350$), 235 m μ ($\epsilon = 10600$) und 229 m μ ($\epsilon = 10800$).

N-Brom-azatropiliden-Derivate

1. *Bromaddukt von 4,5-Benzo-N-methyl-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7)-dimethylester*: 300 mg IIIb, gelöst in 35 ccm Tetrachlorkohlenstoff, werden mit einer Lösung von *Brom* in Tetrachlorkohlenstoff so lange versetzt, bis die Bromfarbe nicht mehr verschwindet. Der sich abscheidende, gelbe, flockige Niederschlag ist sehr hygroskopisch und zerfließt rasch nach dem Absaugen an der Luft. In Wasser oder Alkohol löst er sich leicht; hierbei bilden sich Bromionen; mit AgNO_3 entsteht sofort AgBr . Eine Kaliumjodidlösung scheidet freies Jod aus.

2. *Verbesserte Vorschrift für 4,5-Benzo-N-brom-azatropiliden-dicarbonsäure-(2,7)-dimethyl-ester (IIIc)*: 5 g IIIb in 155 ccm Pyridin werden mit 2.15 ccm *Brom* in 83 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt und 48 Stdn. stehen gelassen. Dann versetzt man mit Wasser, wobei das ausgefallene Pyridiniumsalz in Lösung geht, trennt die Tetrachlorkohlenstoff-Schicht ab und äthert die währ. Phase fünfmal aus. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 150 ccm 10-proz. Oxalsäurelösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 150–151°. Ausb. 2.15 g (35 % d. Th.).