

## ILSE HAGEDORN und ULRICH EHOLZER

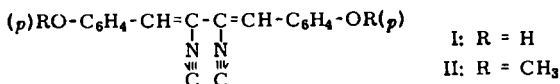
Isonitrile, VI<sup>1)</sup>**Dehydro-Dimerisierung von  $\omega$ -Acylamino-acetophenonen.  
Beitrag zur Totalsynthese des Xanthocillin-dimethyläthers<sup>1,2)</sup>**

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

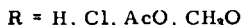
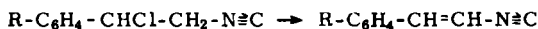
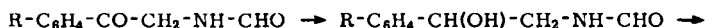
(Eingegangen am 23. Juli 1964)

Zweifach metallierte  $\omega$ -Acylamino-acetophenone lassen sich an der Methylengruppe oxydativ dimerisieren. Durch C—C-Verknüpfung entstehen *N,N'*-Diacyl-1.2-dibenzoyl-äthylendiamine. Es wurde sowohl der Einfluß verschiedener Acylreste, als auch der von Kernsubstituenten auf die Dimerisierungsreaktion untersucht.

Für die geplante Totalsynthese des Oberflächenantibiotikums Xanthocillin (I) oder seines Dimethyläthers (II)<sup>3)</sup>

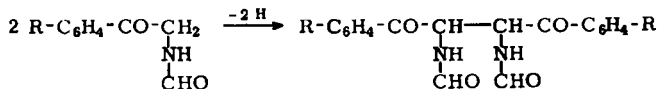


hatte H. ETILING<sup>1)</sup> in wertvollen Vorarbeiten festgestellt, daß sich  $\omega$ -Formylamino-acetophenone in die bis dahin noch nicht bekannten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isonitrile — dem halben I-Molekül entsprechend — auf folgendem Wege umwandeln lassen:



Die HCl-Eliminierung zum Styrylisonitril ließ sich bei R = H oder CH<sub>3</sub>O erzwingen; Acetoxyl und das noch elektrophilere Chlor verhinderten sie.

Dieser spezielle Reaktionsweg war untersucht worden in der Erwartung, daß sich  $\omega$ -Formylamino-acetophenone an der Methylengruppe dehydrodimerisieren lassen würden zu 1.2-Diacylamino-Verbindungen (III)



III

und daß aus III (R = CH<sub>3</sub>O) bei Anwendung des zur Gewinnung von Styrylisonitrilen ermittelten Verfahrens<sup>1)</sup> II entstehen würde. Bisher war dessen Struktur nur

1) V. Mitteil.: I. HAGEDORN, U. EHOLZER und H. ETILING, Chem. Ber. **98**, 193 [1965], vorstehend.

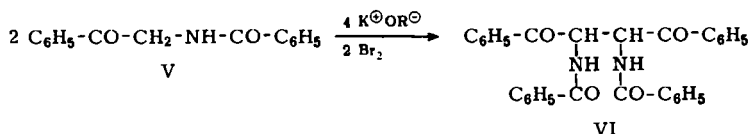
2) I. HAGEDORN und U. EHOLZER, Angew. Chem. **74**, 215 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 212 [1962].

3) I. HAGEDORN und H. TÖNJES, Pharmazie **12**, 567 [1957].



Jedoch fand auch unter diesen Bedingungen keine C—C-Verknüpfung von IV statt.

Als wir jedoch  $\omega$ -Benzoylamino-acetophenon (V)<sup>5,8)</sup> mit Kalium-tert.-butylat und Brom im Molverhältnis 1 : 2 : 1 umsetzten, erhielten wir das Dimere VI in 23-proz. Ausbeute.



Unter den gleichen Bedingungen fand bei  $\omega$ -Tosylamino-acetophenon<sup>9)</sup> die C—C-Verknüpfung zu 36% statt.

Um den Einfluß von Kernsubstituenten auf die Dimerisierungsreaktion kennen-zulernen, wurden analoge Versuche mit 4-chlorsubstituierten  $\omega$ -Acylamino-acetophenonen durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Prinzip gleich: Während aus 4-Chlor- $\omega$ -formylamino-acetophenon<sup>1)</sup> keine 1.2-Diformylamino-Verbindung erhalten wurde, entstanden aus dem Benzoylderivat<sup>10)</sup> 17%, aus dem tosylierten Amin 20% an Dimerem.

In den geringeren Ausbeuten offenbart sich jedoch der ungünstige Einfluß des elektrophilen Substituenten in der 4-Stellung. Er wirkt sich offenbar im Sinne einer Verminderung der Elektronendichte am Carbonyl-Sauerstoffatom und damit einer Abschwächung der Chelatisierung des einen Metallions aus.

Im Hinblick auf die Synthese von I wurde auch die Dimerisierungsfähigkeit von 4-Acetoxy- $\omega$ -formylamino-acetophenon<sup>1)</sup> — die Acetylgruppen sollten endstufig alkalisch abgespalten werden — geprüft. Erwartungsgemäß entzog es sich wie die entsprechende 4-Chlorverbindung einer C—C-Verknüpfung.

Deshalb haben wir unsere Versuche auf die Synthese von II ausgerichtet. Von einer Methoxygruppe als Kernsubstituent war zu erwarten, daß sie — im Gegensatz zum Halogenatom und der Acetoxygruppe — die Elektronendichte am Carbonyl-Sauerstoffatom erhöhen und damit die Chelatisierung, folglich auch die Dimerisierung begünstigen würde.

In Übereinstimmung damit führte die Dehydro-Dimerisierung von 4-Methoxy- $\omega$ -benzoylamino- und 4-Methoxy- $\omega$ -tosylamino-acetophenon<sup>11)</sup> zu den höchsten Ausbeuten an dimerem Produkt: *N,N'*-Dibenzoyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin entstand zu 46%, die 1.2-Ditosylamino-Verbindung zu 31%.

Am überzeugendsten jedoch offenbarte sich der Einfluß der Methoxygruppe darin, daß sich in dieser Reihe der  $\omega$ -Acylamide sogar das acetylierte Amin in 17-proz.

8) S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 134 [1910].

9) S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1336 [1914].

10) W. J. AWAD und M. SH. HAFEZ, J. org. Chemistry **26**, 2055 [1961].

11) K. KINDLER und W. PESCHKE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **269**, 581 [1931].

Ausbeute, das formylierte<sup>1)</sup> in 30-proz. Ausbeute dimerisieren ließ. Damit hatten wir die erste 1.2-Diformylamino-Verbindung in der Hand, glücklicherweise jene, die sich als Ausgangssubstanz für die Synthese von II als geeignet erwies.

Alle dargestellten *N,N'*-Diacyl-1.2-dibenzoyl-äthylendiamine sind relativ schwer löslich und gut kristallisierbar aus Dioxan, Glykoläthern, Pyridin oder Dimethylformamid.

Wir danken den FARBENFABRIKEN BAYER AG, Leverkusen, für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*4-Chlor- $\omega$ -benzoylamino-acetophenon*: 5 g (0.025 Mol) *4-Chlor- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid*<sup>1)</sup> wurden in 25 ccm heißem Eisessig gelöst, mit 8 g Natriumacetat versetzt und 10 Min. warm gehalten. Nach Abkühlen ließ man 5 ccm *Benzoylchlorid* zutropfen und erhitze 30 Min. auf dem Wasserbad. Beim Eingießen in 100 ccm Wasser schied sich das *Benzoylderivat* aus. Ausb. 4 g (62%). Farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 153–154° (Lit.<sup>10)</sup>: 160°; dort auf andere Art hergestellt).

$C_{15}H_{12}ClNO_2$  (273.7) Ber. C 65.82 H 4.42 Cl 12.95 N 5.12  
Gef. C 66.04 H 4.38 Cl 12.98 N 5.34

*4-Chlor- $\omega$ -tosylamino-acetophenon*: 5 g (0.025 Mol) *4-Chlor- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid*<sup>1)</sup> wurden in 40 ccm Wasser und 120 ccm Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 4.7 g (0.025 Mol) *p-Toluolsulfochlorid* in 35 ccm Äthanol und 15 g  $KHCO_3$  in 50 ccm Wasser setzte beim Kühlen Kristallisation ein. Ausb. 7.7 g (94%). Farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 164–165°.

$C_{15}H_{14}ClNO_3S$  (323.8) Ber. C 55.64 H 4.36 Cl 10.95 N 4.35 S 9.90  
Gef. C 55.69 H 4.44 Cl 10.94 N 4.28 S 9.86

*4-Methoxy- $\omega$ -benzoylamino-acetophenon*: 10 g (0.05 Mol) *4-Methoxy- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid*<sup>1)</sup> und 4.1 g (0.05 Mol) Natriumacetat wurden in 18 ccm Eisessig eine Min. zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen 6 ccm *Benzoylchlorid* eingetropft. Nach 30 Min. Erhitzen auf dem Wasserbad schied sich das *Benzoylderivat* beim Eingießen in 100 ccm Wasser ab. Ausb. 8.4 g (62%). Farblose Kristalle aus Äthanol. Schmp. 112–113° (Lit.<sup>12)</sup>: 113°; dort auf andere Weise hergestellt).

*4-Methoxy- $\omega$ -acetamino-acetophenon*: 2.0 g (0.01 Mol) *4-Methoxy- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid*<sup>1)</sup> wurden in 5 ccm Wasser und 6 ccm *Acetanhydrid* gelöst und nach Zugabe von Natriumacetat über Nacht stengelassen. Nach Neutralisation mit  $NaHCO_3$  ließ sich das *Acetylierungsprodukt* mit Essigester ausschütteln. Ausb. 15.8 g (85%). Farblose Kristalle aus methanolhaltigem Wasser. Schmp. 109–111° (Lit.<sup>13)</sup>: 111°).

$C_{11}H_{13}NO_3$  (207.2) Ber. 1  $CH_3O$  14.98 Gef.  $CH_3O$  14.80

*Dehydro-Dimerisierung, allgemeine Arbeitsvorschrift*: Alle Dimerisierungen wurden im Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr unter Feuchtigkeitsschutz mit Blaugelrohren und unter Stickstoff durchgeführt.

<sup>12)</sup> R. P. EDKINS und W. H. LINNEL, *Quart. J. Pharmac. Pharmacol* 9, 75 [1936], C. A. 30, 6349 [1936].

<sup>13)</sup> E. D. SYCH, *Ukrain. Khim. Zhur.* 24, 79 [1958], C. A. 52, 18377 [1958].

0.78 g (0.02 Grammäquiv.) *Kalium* werden in 20 ccm siedendem, absol. *tert.-Butylalkohol* gelöst, mit der heißen Lösung von 0.01 Mol  $\omega$ -*Acylamino-acetophenon* in 20 ccm *tert.-Butylalkohol* vereinigt und 5 Min. zum Sieden erhitzt. In einigen Fällen kristallisiert dabei das Salz aus. Nach 5—10 Min. wird auf 30° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren tropft man 1.59 g (0.01 Mol) *Brom* in 20 ccm *tert.-Butylalkohol* zu. Nach Einengen i. Vak. (Rotat.-Verdampfer) wird der braune Rückstand mit Wasser verrieben, evtl. neutralisiert. Der abgesaugte Niederschlag kann mit Methanol ausgewaschen werden, weil die dimeren Verbindungen darin unlöslich sind. Zur Kristallisation sind Dioxan, Äthylenglykoldimethyläther, Pyridin und Dimethylformamid geeignet.

*N.N'-1.2-Tetrabenzoyl-äthylendiamin* (VI): Aus  $\omega$ -*Benzoylamino-acetophenon*<sup>5,8</sup>. Ausb. 22.8%. Farblose Nadeln aus Dioxan/Wasser. Schmp. 257—258°.

$C_{30}H_{24}N_2O_4$  (476.5) Ber. C 75.61 H 5.08 N 5.88

Gef. C 75.51 H 5.32 N 6.01 Mol.-Gew. 465 (in Campher)

*N.N'-Ditosyl-1.2-dibenzoyl-äthylendiamin*: Aus  $\omega$ -*Tosylamino-acetophenon*<sup>9</sup>. Bei der Metallierung trat nur eine tiefrote Farbe auf, das Kaliumsalz fiel nicht aus. Ausb. 36%. Farblose Kristalle aus Dimethylformamid. Schmp. 252—253°.

$C_{30}H_{28}N_2O_6S_2$  (576.7) Ber. C 62.48 H 4.89 N 4.86 S 11.12

Gef. C 62.29 H 5.23 N 4.90 S 11.11 Mol.-Gew. 569 (in Campher)

*N.N'-Dibenzoyl-1.2-bis-[4-chlor-benzoyl]-äthylendiamin*: Bei der Metallierung von 4-*Chlor- $\omega$ -benzoylamino-acetophenon* trat kein Niederschlag auf. Ausb. 16.8%. Farblose Kristalle aus Dioxan/Äthanol. Schmp. 249—250°.

$C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_4$  (545.4) Ber. C 66.06 H 4.07 Cl 13.00

Gef. C 65.85 H 4.16 Cl 12.95 Mol.-Gew. 531 (in Campher)

*N.N'-Ditosyl-1.2-bis-[4-chlor-benzoyl]-äthylendiamin*: Bei der Metallierung von 4-*Chlor- $\omega$ -tosylamino-acetophenon* trat nur Rotfärbung auf. Ausb. 20%. Farblose Kristalle aus Dioxan/Wasser. Schmp. 242—243°.

$C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_6S_2$  (645.6) Ber. C 55.81 H 4.06 Cl 10.98 N 4.34 S 9.93

Gef. C 55.58 H 4.17 Cl 10.77 N 3.91 S 9.87

Mol.-Gew. 634 (in Campher)

*N.N'-Dibenzoyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin*: Bei der Metallierung von 4-*Methoxy- $\omega$ -benzoylamino-acetophenon* fiel das Kaliumsalz als orangegelber Niederschlag aus. Ausb. 46%. Farblose Kristalle aus Dioxan/Methanol. Schmp. 215—217°.

$C_{32}H_{28}N_2O_6$  (536.6) Ber. C 71.63 H 5.26 N 5.22 2  $CH_3O$  11.58

Gef. C 71.46 H 5.10 N 4.85  $CH_3O$  11.55

Mol.-Gew. 532 (in Campher)

*N.N'-Ditosyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin*: Das Kaliumsalz des 4-*Methoxy- $\omega$ -tosylamino-acetophenons* fiel nicht aus. Ausb. 31.4%. Farblose Kristalle aus Dimethylformamid. Schmp. 259—260° (Zers.).

$C_{32}H_{32}N_2O_8S_2$  (636.7) Ber. C 60.36 H 5.07 N 4.40 S 10.07 2  $CH_3O$  9.77

Gef. C 60.44 H 5.38 N 4.32 S 10.04  $CH_3O$  9.70

Mol.-Gew. 626 (in Campher)

*N.N'*-Diacetyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin: Bei der Metallierung von 4-Methoxy- $\omega$ -acetamino-acetophenon trat eine intensive Braunfärbung auf. Ausb. 17.4%. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 220—221°.

$C_{22}H_{24}N_2O_6$  (412.4) Ber. C 64.07 H 5.87 N 6.79 2  $CH_3O$  15.11

Gef. C 64.05 H 6.05 N 6.60  $CH_3O$  15.21

Mol.-Gew. 430 (in Campher)

*N.N'*-Diformyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin: Bei der Metallierung von 4-Methoxy- $\omega$ -formylamino-acetophenon<sup>1)</sup> fiel das hellgelbe Kaliumsalz aus. Ausb. 30%. Farblose Nadeln aus Pyridin oder Äthylenglykoldimethyläther. Schmp. 240—241°.

$C_{20}H_{20}N_2O_6$  (384.4) Ber. C 62.49 H 5.24 N 7.29

Gef. C 62.76 H 5.35 N 7.23 Mol.-Gew. 387 (in Campher)

---