

## ILSE HAGEDORN und ULRICH EHOLZER

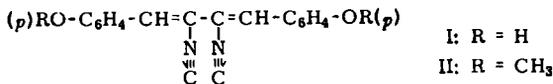
Isonitrile, VI<sup>1)</sup>**Dehydro-Dimerisierung von  $\omega$ -Acylamino-acetophenonen.  
Beitrag zur Totalsynthese des Xanthocillin-dimethyläthers<sup>1,2)</sup>**

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

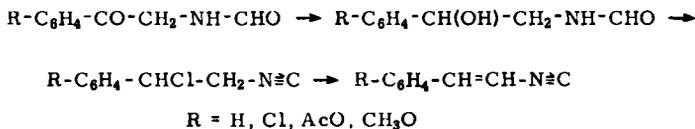
(Eingegangen am 23. Juli 1964)

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>

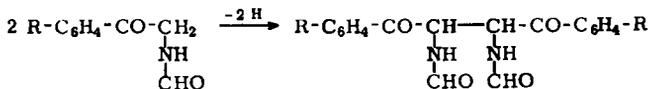


hatte H. ETLING<sup>1)</sup> in wertvollen Vorarbeiten festgestellt, daß sich  $\omega$ -Formylamino-acetophenone in die bis dahin noch nicht bekannten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isonitrile — dem halben I-Molekül entsprechend — auf folgendem Wege umwandeln lassen:



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. ETLING, Chem. Ber. **98**, 193 [1965], vorstehend.

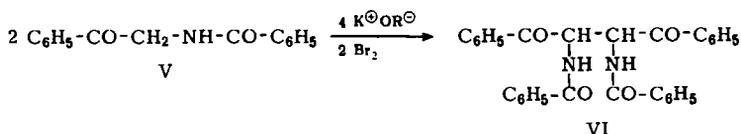
2) I. HAGEDORN und U. EHOLZER, Angew. Chem. **74**, 215 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 212 [1962].

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 kennenzulernen, 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. dtsch. chem. Ges. 43, 134 [1910].

9) S. GABRIEL, Ber. dtsch. 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. dtsch. pharmaz. Ges. 269, 581 [1931].

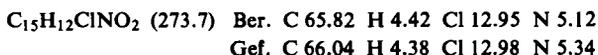
Ausbeute, das formylierte<sup>1)</sup> in 30-proz. Ausbeute dimerisieren ließ. Damit hatten wir die erste 1.2-Diformylamino-Verbindung in der Hand, glücklicherweise jene, die sich als Ausgangssubstanz für die Synthese von II als geeignet erwies.

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

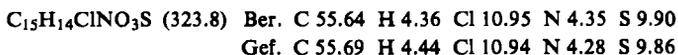
Wir danken den FARBENFABRIKEN BAYER AG, Leverkusen, für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

### 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 erhitzte 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).



*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  $\text{KHCO}_3$  in 50 ccm Wasser setzte beim Kühlen Kristallisation ein. Ausb. 7.7 g (94%). Farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 164–165°.



*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* eingetropt. 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 stehengelassen. Nach Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$  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°).



*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. LINNELL, *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<sub>3</sub>O 15.11  
Gef. C 64.05 H 6.05 N 6.60 CH<sub>3</sub>O 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)