4 R. Lukes, J. Pitha, J. Kovar and K. Blaha, Coll. Czech. Chem. Commun. *25*, 492 (1960).
5 H. Sugihara, K. Ukawa, A. Miyake and Y. Sanno, Chem. Pharm. Bull. *26*, 411 (1978).
6 A. Balsamo, P. Crotti, A. Lapucci, B. Macchia and F. Macchia, J. Med. Chem. *22*, 738 (1979).
7 L. Weinstock, O. Mulvey and R. Tull, J. Org. Chem. *41*, 3121 (1976).
8 W. Vaughan and R. Klonowski, J. Org. Chem. *26*, 144 (1961).
9 I.C. Ivanov, D.K. Dantchev and P.B. Sulay, Chem. Ber. *111*, 1164 (1978).
10 S. Hernestam and G. Stenvall, J. Heterocycl. Chem. *13*, 733 (1976).
11 F. Zymalkowski and E. Dornhege, Tetrahedron Lett. *1968*, 5743.
12 W. Klyne and P.M. Scopes, Tetrahedron *35*, 2009 (1979).

[Ph 628]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 624–629 (1983)

Zur Synthese des Phaeantharins, 3. Mitt.[1]

Untersuchungen zur Diphenylether-Synthese nach Ullmann

Joachim Knabe* und Wigand Weirich**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken
Eingegangen am 21. Juni 1982

Zur Untersuchung der Synthese von Diphenylethern nach *Ullmann* wurden die sechs Brombenzolderivate **1–6** und die vier Phenole **7–10** eingesetzt. Dabei zeigte sich, daß die Ausbeute an Diphenylether mit steigender Elektronendichte am phenolischen Sauerstoffatom und mit sinkender Elektronendichte am C-Atom, das das Halogen trägt, zunimmt. Diese Ergebnisse deuten auf einen Reaktionsverlauf analog einer nucleophilen aromatischen Substitution. Die Pyridinmethode erweist sich der klassischen Methode als überlegen.

On the Synthesis of Phaeantharine, III: Investigation of the Ullmann Synthesis of Diaryl Ethers

The *Ullmann* synthesis of diaryl ethers was examined using the bromobenzene derivatives **1–6** and the phenols **7–10**. It was found that the yield of diphenyl ether increases with increasing electron density at the phenolic oxygen and with decreasing electron density at the carbon atom to which the halogen atom is attached. These results indicate a reaction course analogous to that of a nucleophilic aromatic substitution. The pyridine method turns out to be more successful than the classical method.

Vergebliche Bemühungen zur Herstellung des für die Phaeantharin-Synthese benötigten Spaltstückes **B** durch *Ullmann*-Reaktion, über die in der vorigen Mitt.[1] berichtet wurde, waren der Anlaß, die Synthese von Diphenylethern nach *Ullmann* aus Phenolen und aromatischen Halogenverbindungen etwas näher zu untersuchen. Hierzu wurden die sechs Brombenzolderivate **1–6** und die vier Phenole **7–10** eingesetzt. Die *Ullmann*-Syn-

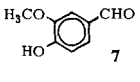
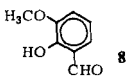
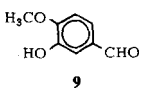
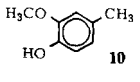
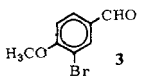
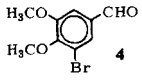
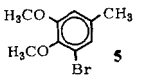
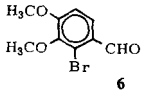
0365-6233/83/0707-0624 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

Tab. 1: *Zusammenfassung der Ergebnisse der mit den Brombenzolderivaten* **1–6** *durchgeführten Ullmann-Reaktionen*

1. Kolumne: Pyridin-Methode
2. Kolumne: Klassische Methode

1. Zahl: % Diphenylether
2. Zahl: % Debromierungsprodukt
3. Zahl: % Unumgesetztes Bromid
4. Zahl: Methylgruppenübertragung

	 7	 8	 9	 10
1	11 –*	52 39		
	– –	Spuren** –		
	36 76	Spuren** +		
	– –	– –		
2	12 –*	31 12		
	5 –	31 Spuren**		
	8 70	– –		
	– –	– +		
 3	– –	9 3		
	24 37	33 37		
	Spuren** –	– –		
	– –	+ +		
 4	– –	5	44	
	30 71	12	8	
	– 17	–	–	
	–*** –***	–***	–	
 5	– –	19	75	5
	– –	–	–	–
	85 83	–	–	+
	– –	–	–	–
 6		10 10		
		47 90		
		– –		
		–*** –***		

*) keine Schmelze **) DC-Kontrolle ***) Eventuell durch Methylgruppenübertragung erhaltenes Produkt bei der Debromierung erfaßt.

thesen[2] wurden nach zwei Methoden[3] durchgeführt. Bei der *Ullmann*-Reaktion in ihrer ursprünglichen Ausführung[2], die im folgenden als *Klassische Methode* bezeichnet wird, werden das Halogenid, das Phenol als Kaliumphenolat und der Katalysator fein gepulvert, gründlich gemischt und dann auf 100–300° erhitzt, bis Schmelze eintritt. Schonender ist das zweite Verfahren, das im weiteren als *Pyridin-Methode* bezeichnet wird. Dabei werden Halogenid und Phenol in Pyridin gelöst und die Lösung nach Zusatz von Kaliumcarbonat und Katalysator unter Stickstoffbegasung auf 150° erhitzt. Da sich bei der Synthese des Spaltstückes **A**[4] Kupfer(II)-oxid bewährt hatte, wurde auch hier dieser Katalysator verwendet.

Die Ergebnisse der *Ullmann*-Reaktionen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Auftrennung der Reaktionsgemische sowie die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte durch Kugelrohrdestillation, Säulenchromatographie und NMR-Spektroskopie.

Als Nebenreaktion tritt in zahlreichen Fällen reduktive Dehalogenierung der Halogenkomponente ein, in einigen Fällen wird die Halogenkomponente unverändert zurückerhalten. Außerdem erfolgt in manchen Fällen eine Übertragung von Methylgruppen, die zur Bildung von Ethern führt. Bereits bekannt sind folgende Umsetzungen mit den hier verwendeten Ausgangsstoffen:

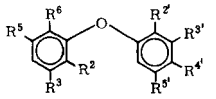
Komponenten	Methode	Katalysator	% Diphenylether	Lit.
1 + 9	Klass.	Cu	33, 49	5, 6
3 + 9	Klass.	Cu-Bronze	keine Angabe	7
4 + 7	Pyridin	Cu	4	8
5 + 10	Pyridin	Cu	82	8
5 + 10	Klass.	Cu	27	8

Die Halogenverbindungen **1–5** sind in Tab. 1 so angeordnet, daß die Elektronendichte des halogentragenden C-Atoms von oben nach unten zunimmt. In der gleichen Richtung beobachtet man eine Abnahme der Ether-Ausbeuten. Die Phenole **7–10** sind von links nach rechts nach steigenden pK_S-Werten[9] angeordnet. In der gleichen Richtung steigen die Ether-Ausbeuten. Diese Ergebnisse deuten auf einen Reaktionsverlauf analog einer nucleophilen aromatischen Substitution hin.

Weiter ist die Überlegenheit der Pyridin- gegenüber der Klassischen Methode deutlich zu erkennen. Die Ausbeuten nach der Pyridin-Methode sind in der Regel höher, bei der Umsetzung des Phenols **8** mit den Halogenkomponenten **1** und **2** wurde der jeweilige Diphenylether nur nach der Pyridin-Methode, nicht aber nach der Klassischen erhalten. Die Reaktion des Phenols **9** mit der Halogenkomponente **6**, bei der der für den Aufbau des Spaltstückes **B** brauchbare Diphenylether **17** entsteht, verläuft allerdings nach beiden Methoden in der gleichen bescheidenen Ausbeute von 10%. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden die Diphenylether **11–17** erstmals synthetisiert (Tab. 2).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Tab. 2: *Neue Diphenylether* **11–17**



	R^2	R^3	R^5	R^6	$R^{2'}$	$R^{3'}$	$R^{4'}$	$R^{5'}$
11	CHO	H	H	OCH_3	H	H	CHO	H
12	CHO	H	H	OCH_3	H	CHO	H	H
13	OCH_3	H	CHO	H	H	CHO	H	H
14	OCH_3	OCH_3	CHO	H	OCH_3	H	H	CHO
15	OCH_3	OCH_3	CHO	H	OCH_3	H	CH_3	H
16	OCH_3	OCH_3	CH_3	H	OCH_3	H	H	CHO
17	OCH_3	OCH_3	H	CHO	OCH_3	H	H	CHO

Experimenteller Teil

1. Allg. Angaben vgl.[4]

2. Allgemeine Vorschrift für die Durchführung der Ullmann-Reaktion

a) *Pyridin-Methode*: 0,02 mol Bromderivat **1–6** und 0,03 mol Phenol **7–10** wurden in 50 ml über KOH getrocknetem und dest. Pyridin gelöst und 2,80 g (0,02 mol) feingepulvertes und bei 100° getrocknetes K_2CO_3 zugesetzt. Nach dem Aufheizen auf 150° wurden 1,20 g (0,015 mol) CuO zugegeben. Die Reaktion wurde unter Stickstoffbegasung bei 150° durchgeführt. Wenn dc kein Ausgangsbromid bzw. keine Änderung der Konzentrationsverhältnisse mehr zu erkennen war, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach dem Abkühlen wurde in eine Mischung aus Ether, verd. HCl und Eis eingegossen. Die Ether-Phase wurde abgetrennt, die saure Phase nochmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Ether-Phasen mit verd. KOH und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wurde abgezogen. Die Auftrennung und die Bestimmung der Ausbeuten des erhaltenen Gemisches erfolgte durch Kugelrohrdestillation, SC bzw. NMR-Spektroskopie.

b) *Klassische Methode*: 0,02 mol Bromid **1–6**, 0,03 mol Kaliumphenolat **7–10** und 1,20 g (0,015 mol) CuO wurden gepulvert und gründlich gemischt. Bei öligen Ausgangsverbindungen wurden die Reaktanden in Methanol gelöst, der Katalysator zugesetzt und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produktgemisch wurde aufgeheizt, bis Schmelze eintrat, und dann 15 min 20–30° oberhalb der Schmelztemp. gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit Methanol extrahiert, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen; der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und wie unter a) beschrieben weiter aufgearbeitet.

Die NMR-spektroskopische Bestimmung der Ausbeuten erfolgte über die Integrale der Aldehydprotonen. Der Nachweis der neben den Diphenylethern erhaltenen Produkte erfolgte, abgesehen von anderen Methoden, in allen Fällen durch DC-Vergleich.

3. 2,4'-Diformyl-6-methoxydiphenylether **(11)**

Methode a: Reaktionszeit 4 d. Kugelrohrdestillation: 1,35 g (36 % d.Th.) **1** wurden bei 70–90° und 0,07 Torr abgetrennt. Der Rückstand wurde sc gereinigt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 40 × 2,5 cm, Mobile Phase: $CHCl_3$, Ausb.: 0,55 g (11 % d.Th.), Schmp.: 95–97° (Ether). $C_{15}H_{12}O_4$ (256,26) Ber. C 70,3 H 4,72 Gef. C 70,4 H 4,72. UV (MeOH): λmax (log ε) = 269 nm (4,19). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10,16; 9,84 (2s, 2 H, CHO); 7,98–6,86 (m, 7 H, aromat. H); 3,80 (s, 3 H, OCH_3).

4. 2,3'-Diformyl-6-methoxydiphenylether **(12)**

Methode a: Reaktionszeit 3 d 22 h. Kugelrohrdestillation: Es wurden bei 90–100° und 0,2 Torr 0,30 g (8 % d.Th.) **2** und 0,10 g (5 % d.Th.) Benzaldehyd abgetrennt. Die bei 200–220° und 0,3 Torr übergegangene Fraktion wurde sc gereinigt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 40 × 2,5 cm, Mobile Phase: Chloroform, Ausb.: 0,60 g (12 % d.Th.), Schmp.: 121,5–122,5° (Ether). $C_{15}H_{12}O_4$ (256,26) Ber. C 70,3 H 4,72 Gef. C 70,1 H 4,70. UV (MeOH): λmax (log ε) = 251 (4,08), 312 nm (3,56). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10,23; 9,88 (2s, 2 H, CHO); 7,67–7,04 (m, 7 H, aromat. H); 3,78 (s, 3 H, OCH_3).

5. 3',5-Diformyl-2-methoxydiphenylether **(13)**

Methode a: Reaktionszeit 15 h. Kugelrohrdestillation: Es wurden bei 0,2 Torr bis 130° 0,65 g (31 % d.Th.) Benzaldehyd abgetrennt. Die bei 150–170° und 0,08 Torr übergegangene Fraktion wurde in Aceton gelöst über Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel) filtriert. Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Öl kristallisierte beim Behandeln mit Chloroform. Ausb.: 1,60 g (31 % d.Th.), Schmp.: 67,5–70,0° (Chloroform). $C_{15}H_{12}O_4$ (256,26) Ber. C 70,3 H 4,72 Gef. C 70,4 H 4,78. UV (MeOH): λmax (log ε) = 226 (4,46), 271 nm (4,15). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9,88; 9,79 (2s, 2 H, CHO); 7,88–6,95 (m, 7 H, aromat. H); 3,86 (s, 3 H, OCH_3).

Methode b: Schmelztemp. 140°. Dc wurden Spuren an Benzaldehyd nachgewiesen. Das erhaltene Gemisch wurde sc getrennt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 70 × 2,5 cm, Mobile Phase: Chloroform. 1. Fraktion: 0,4 g Veratrumaldehyd, 2. Fraktion: Diphenylether **13**, Ausb.: 0,60 g (12 % d.Th.).

6. 5,5'-Diformyl-2,2',3-trimethoxydiphenylether **(14)**

Methode a: Reaktionszeit 17 h. Das Gemisch wurde sc aufgetrennt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 40 × 2,5 cm, Mobile Phase: Chloroform. 1. Fraktion: 0,4 g Veratrumaldehyd, 2. Fraktion: Diphenylether **14**, Ausb.: 0,30 g (5 % d.Th.), Schmp.: 80–83° (Cyclohexan). $C_{17}H_{16}O_6$ (316,31) Ber. C 64,6 H 5,10 Gef. C 64,7 H 5,13. UV (MeOH): λmax (log ε) = 226 (4,50), 274 nm (4,32). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9,73; 9,68 (2s, 2H, CHO); 7,72–6,83 (m, 5H, aromat. H); 3,97; 3,94; 3,93 (3s, 9H, OCH_3).

7. 5-Formyl-2,2',3-trimethoxy-4'-methyldiphenylether **(15)**

Methode a: Reaktionszeit 26 h. Das Produktgemisch wurde sc gereinigt. Dabei wurde ein Teil des Diphenylethers **15** rein, der Rest im Gemisch mit Veratrumaldehyd erhalten (Ausbeutebest. NMR-spektroskopisch). Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 70 × 2,5 cm, Mobile Phase: Chloroform, 0,25 g (8 % d.Th.) Veratrumaldehyd, 2,65 g Diphenylether **15**, Ausb.: 44 % d.Th., Schmp.: 63–68° (Chloroform). $C_{17}H_{18}O_5$ (302,33) Ber. C 67,5 H 6,00 Gef. C 67,3 H 6,00. UV (MeOH): λmax (log ε) = 281 nm (4,02). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9,76 (s, 1 H, CHO); 7,42–6,58 (m, 5 H, aromat. H); 4,05; 3,95; 3,80 (3s, 9 H, OCH_3); 2,33 (s, 3 H, CH_3).

8. 5'-Formyl-2,2',3-trimethoxy-5-methyldiphenylether **(16)**

Methode a: Reaktionszeit 20 h. Das erhaltene Produkt wurde sc gereinigt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 40 × 2,5 cm, Mobile Phase: Methylenchlorid, Ausb.: 1,15 g (19 % d.Th.), Schmp.: 95,5–97,0° (Ether/Petrolether). $C_{17}H_{18}O_5$ (302,33) Ber. C 67,5 H 6,00 Gef. C 67,5 H 6,03. UV (MeOH): λmax (log ε) = 227 (4,36), 273 nm (4,07). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9,72 (s, 1 H, CHO); 7,65–6,26 (m, 5 H, aromat. H); 3,89; 3,81; 3,79 (3s, 9 H, OCH_3); 2,22 (s, 3 H, CH_3).

9. 5',6-Diformyl-2,2',3-trimethoxydiphenylether **(17)**

Methode a: Reaktionszeit 23 h. Das erhaltene Produktgemisch wurde sc getrennt. Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Säule: 70 × 2,5 cm, Mobile Phase: Chloroform, 1. Fraktion: 1,55 g Veratrumaldehyd, 2. Fraktion: Diphenylether **17**, Ausb.: 0,65 g (10 % d.Th.), Schmp.: 80–85° (Ether/Cyclohexan). $C_{17}H_{16}O_6$ (316,31) Ber. C 64,6 H 5,10 Gef. C 64,3 H 5,25. UV (MeOH): λmax (log ε) = 222 (4,47), 276 nm (4,34). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10,15; 9,67 (2s, 2H, CHO); 7,79–6,81 (m, 5H, aromat. H); 4,02; 3,95; 3,68 (3s, 9H, OCH_3).

Methode b: Schmelztemp. 190°. Das Substanzgemisch wurde kugelrohrdestilliert. Dabei gingen bei 0,3 Torr bis 200° 3 g Veratrumaldehyd und 0,65 g Diphenylether **17** (10 % d.Th.) über (Ausbeutebest. NMR-spektroskopisch).

Literatur

** Aus der Dissertation *W. Weirich*, Saarbrücken 1981.
1 2. Mitt.: J. Knabe und W. Weirich, Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 520 (1983).
2 F. Ullmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *37*, 853 (1904).
3 A.A. Moroz und M.S. Shvartsberg, Russ. Chem. Rev. *43*, 679 (1974); C.A. *82*, 15753q (1975).
4 1. Mitt.: J. Knabe und W. Weirich, Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 445 (1983).
5 F.D. Popp, H.W. Gibson und A.C. Noble, J. Org. Chem. *31*, 2296 (1966).
6 T. Kametani und K. Fukumoto, J. Chem. Soc. Suppl. *1964*, 6141.
7 R. Robinson und S. Sugasawa, J. Chem. Soc. *1931*, 3173.
8 M. Tomita, T. Kikuchi, K. Bessho, T. Hori und Y. Inubushi, Chem. Pharm. Bull. *11*, 1484 (1963).
9 G. Kortüm, W. Vogel und K. Andrussow, Dissoziationskonstanten organischer Säuren in wäßriger Lösung, S. 459/60, Butterworths, London 1961.

[Ph 629]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 629–638 (1983)

Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds, XV[1)]

A New Synthetic Route to (+)-Vincaminic and (+)-Apovincaminic Esters

Lajos Szabó, György Kalaus and Csaba Szántay*

Department of Organic Chemistry, Technical University, Budapest, XI. Gellért tér 4. H-1521, Hungary;
Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences Budapest, II. Pusztaszeri ut 59/67, H-1525, Hungary.
Eingegangen am 23. Juni 1982

Esters of types **7** and **8**, possessing excellent vasodilating effects, have been prepared. A method has been found for the resolution of methyl ester **7c**. A new method is described for the preparation of the lactam (+)-**10** and its conversion to the oxime (+)-**11**, from which (+)-vincamine **(1a)** and the (+)-apovincaminic esters **2a,b** were synthesized.

0365-6233/83/0707-0629 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983