

V. Dreßler und K. Bodendorf

## Vilsmeier-Reaktion mit Acetoveratron und Eigenschaften der Chlorformylierungsprodukte

Aus dem Pharmaz.-chem. Institut der Universität (TH) Karlsruhe

(Eingegangen am 13. August 1969)

Acetoveratron gibt mit dem Vilsmeier-Komplex neben **1** unter schonenden Bedingungen den Dialdehyd **2**, der mit Morpholin **4** ergibt.

Mit konz. Alkali wird **4** in das Na-Salz von **5** überführt. **2** gibt mit Hydroxylamin **8**. **1** reagiert mit Pyridin nicht, bei Gegenwart von Säuren wird das Pyridiniumsalz **9** erhalten. **1** gibt bei vielen Umsetzungen geringe Mengen von **10**, das in DMF mit Salzsäure Hauptprodukt wird.

### Vilsmeier Reaction with Acetoveratrone and Properties of the Reaction Products

From acetoveratrone with the Vilsmeier complex results besides **1** under mild conditions the dialdehyde **2** which reacts with morpholine to form **4**.

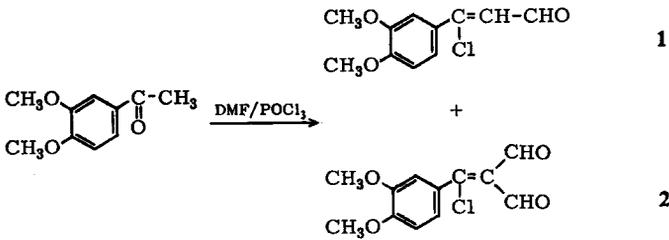
By use of concentrated alkali **4** is transferred into the sodium salt of **5**. **2** yields **8** by reaction with hydroxylamine. **1** does not react with pyridine, in the presence of acids the pyridinium salt **9** is obtained. In many reactions **1** produces in small amounts **10** which becomes the main product in DMF and hydrochloric acid.

Acetoveratron läßt sich nach *Vilsmeier* mit Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid zu  $\beta$ -Chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd **1** umsetzen<sup>1)</sup>. Einen besonders reinen Aldehyd erhält man beim Arbeiten in Tetrahydrofuran-Lösung. Dabei kann das ausgefallene Imoniumsalz-Zwischenprodukt abgesaugt und für sich zum Aldehyd hydrolysiert werden. Die Ausbeuten betragen bei dieser Arbeitsweise maximal 50%.

Bei Umsetzungen in DMF-Lösung kann man unter schonenden Bedingungen den sehr unbeständigen und zu spontaner Zersetzung neigenden Dialdehyd **2**,  $\alpha$ -Formyl- $\beta$ -chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd, in Ausbeuten bis zu 38% isolieren. Die Abtrennung von **2** gelingt, weil das als Zwischenprodukt entstehende Imoniumsalz bereits in einem pH-Bereich hydrolysiert, in dem das Imoniumsalz von **1** noch stabil ist. Ähnliche Polyformylierungen wurden auch von *Arnold*<sup>2)</sup> beobachtet. **2** kann aber nicht durch weitere Formylierung von **1** hervorgehen, da **1** mit Vilsmeier-Reagens nicht weiterreagiert.

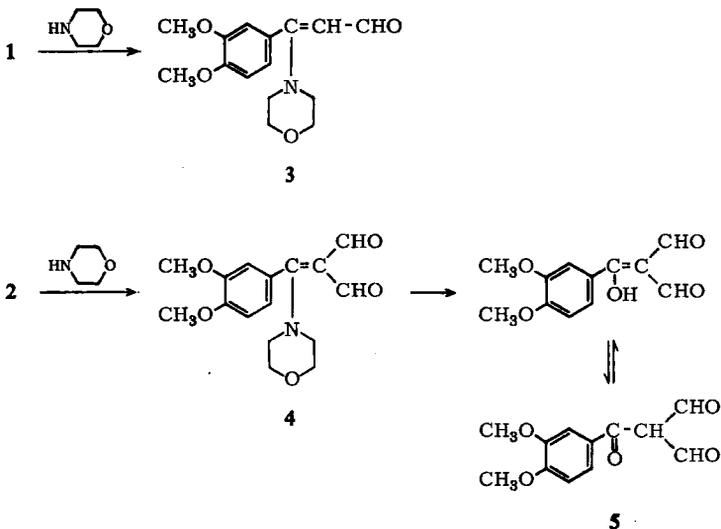
<sup>1)</sup> K. Bodendorf und R. Mayer, Chem. Ber. 98, 3554 (1965).

<sup>2)</sup> Z. Arnold, Coll. Czech. Chem. Comm. 28, 863 (1963); Z. Arnold und A. Holy, Coll. Czech. Chem. Comm. 28, 869 (1963).



Die Bildung von **2** könnte der Grund dafür sein, warum sich **1** nicht in höherer Ausbeute darstellen läßt. **2** läßt sich zu 3,4-Dimethoxyphenylacetylen<sup>1)</sup> fragmentieren. Dimethoxyphenyl-acetylen selbst gibt mit Vilsmeier-Komplex in 71proz. Ausbeute **1**, **2** wird dabei nicht nachgewiesen.

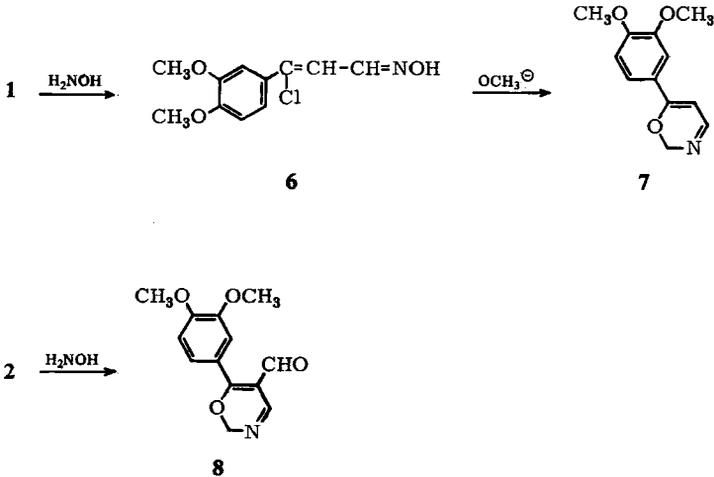
$\beta$ -Chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd **1** setzt sich mit sekundären Aminen, z. B. Morpholin, über ein Imoniumchlorid zum  $\beta$ -Morpholino-aldehyd **3** um<sup>2)</sup>. Analog gibt **2** den  $\beta$ -Morpholino-dialdehyd **4**.



Bei der Einwirkung von konzentriertem Alkali auf **4** fällt ein Natrium-Salz aus, aus dem durch Ansäuern die „freie Säure“ **5** isoliert werden kann. **5** ist eine gelbe Verbindung vom Schmp. 83° und ist als Enol oder Acylmalondialdehyd zu formulieren. Mit Morpholin bildet sich aus **5** unter Wasseraustritt **4** zurück.

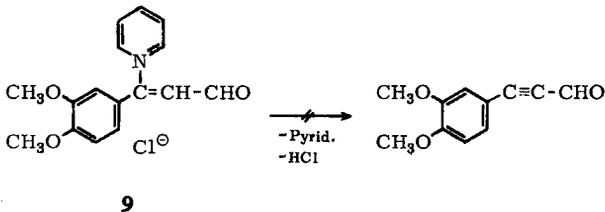
<sup>1)</sup> K. Bodendorf und R. Mayer, Chem. Ber. 98, 3561 (1965); Z. Arnold und I. Žemlička, Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 2385 (1959).

Die Carbonylgruppe von **1** kondensiert mit Hydroxylaminhydrochlorid/Natriumacetat zum Oxim **6**. **6** cyclisiert bei Gegenwart von Na-Methylat zu 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-isoxazol **7**. Es ist die gleiche Verbindung, die *G. Schmidt*<sup>4)</sup> bei der Oximierung von  $\beta$ -Methoxy-3,4-dimethoxyzimaldehyd erhalten hat. Der Dialdehyd **2** setzt sich mit Hydroxylamin zu einer chlorfreien Verbindung um, die 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)isoxazolaldehyd-4 **8** darstellt.



Die noch freie Aldehydgruppe in **8** lässt sich zum Oxim und Phenylhydrazon umsetzen. Es gelang nicht, das Isoxazol **7** durch DMF/ $\text{POCl}_3$  zu formylieren, um zum gleichen bzw. isomeren Dimethoxyphenyl-aldehyd zu gelangen.

Gegenüber tertiären Aminen und Pyridin schienen die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Chloraldehyde beständig. Wenn man aber die Carbonylgruppe gleichzeitig protoniert, setzt sich **1** mit Pyridin zu  $\beta$ -N-Pyridinium-3,4-dimethoxyzimaldehyd-chlorid **9** um.



Der Versuch, den Pyridin-Rest thermisch abzuspalten, um auf diese Weise zum Propargyl-Derivat zu kommen, mißlang. Im Destillat findet sich Pyridinhydrochlorid (etwa 50% d. Th.) und eine kleine Menge **1** (etwa 10%); der Rest verharzt im Kolben. Der geringe Anteil an  $\beta$ -Chlor-3,4-dimethoxyzimaldehyd **1** könnte

4) Diplom-Arbeit Karlsruhe 1964.

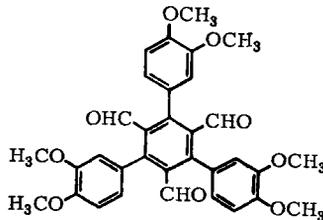
durch HCl-Addition an eine Dreifachbindung entstanden sein. Die Kondensation von **9** mit  $\text{CH}_2$ -aciden Verbindungen wurde inzwischen durchgeführt<sup>5)</sup>.

Es ist vergeblich versucht worden, im  $\beta$ -Chloraldehyd **1** das Chlor direkt gegen Wasserstoff auszutauschen, um zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd zu gelangen. Wir glaubten, daß solche Versuche aussichtsreich wären, wenn man die entsprechenden, evtl. reaktiveren Brom- oder Jod-Aldehyde einsetzen könnte. Versuche, in alkoholischer Lösung mit überschüssigem Natriumbromid oder -jodid einen direkten Halogenaustausch herbeizuführen, boten sich an.

Bei der Reaktion mit NaBr in Alkohol und Erhitzen am Rückfluß tritt sehr bald saure Reaktion auf, die auf die Entstehung von HCl zurückzuführen ist. Nach mehrstündigem Kochen erhält man ein dunkles, schmieriges Produkt, aus dem sich eine gelbliche, chlorfreie Substanz, **10**, vom Schmp.  $218^\circ$  isolieren läßt. Auch beim Erhitzen des Chloraldehydes **1** in Äthanol oder Methanol ohne Zusatz, langsamer in Isopropanol, tritt saure Reaktion und ein schmieriges Reaktionsgemisch auf, das auch **10** enthält. Unter den gleichen Bedingungen ist **1** auch nach stundenlangem Kochen mit NaJ stabil und wird unverändert zurückgewonnen. Wir haben noch keine Erklärung, welche Rolle das Jodid in diesem Falle spielt.

Verbindung **10** ist auch in kleinen Mengen bei der Darstellung aus Tetrahydrofuran-Mutterlauge isoliert worden, ebenso als Nebenprodukt bei Fragmentierungsreaktionen zum Acetylen. In sehr guter Ausbeute kann sie beim Behandeln von **1** mit Salzsäure in DMF erhalten werden.

Die genauere Untersuchung vor allem mit Hilfe der NMR-Spektroskopie ergab die Struktur eines symmetrischen Triformyl-tridimethoxyphenyl-benzols **10**. Nur drei verschiedene Protonensignale im Verhältnis 1 : 3 : 6 (3 : 9 : 18) beweisen die hohe Symmetrie der Verbindung.

**10**

Ein Oxim läßt sich von **10** nicht abscheiden. Die Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  führt zum Trialkohol, Schmp.  $149^\circ$ . Die Oxidation zur Tricarbonsäure gelang nicht. Die interessante Struktur läßt an zusätzliche Suche nach Reaktionsisomeren denken, die aber nicht weiter verfolgt wurde.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die diese Untersuchungen ermöglichte.

<sup>5)</sup> K. Bodendorf und F. Ruff, unveröffentlicht.

## Beschreibung der Versuche

 $\beta$ -Chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd (1)

Aus 80,0 g (0,52 Mol)  $\text{POCl}_3$  und 60,0 g DMF wird unter Eiskühlung das Vilsmeier-Reagens bereitet. Nach 2stdg. Stehen bei Raumtemperatur werden 36,0 g (0,2 Mol) Acetoveratron in 140 ml absol. THF unter Kühlung zugetropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur mindestens 24 Std. gerührt, bis das Imoniumsalz-Zwischenprodukt kristallin ausfällt. Nach Zugabe von weiteren 50 ml THF wird abgesaugt und mit THF gewaschen. Durch Hydrolyse in wäßriger Na-acetat-Lösung wird sehr reiner Chloraldehyd **1** gewonnen. Schmp.  $123^\circ$  <sup>1)</sup>, Ausbeute maximal 50%.

 $\alpha$ -Formyl- $\beta$ -chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd (2)

Zu 36,0 g Acetoveratron in 60 ml DMF werden unter Eiskühlung 46 ml (0,5 Mol)  $\text{POCl}_3$  zugetropft. Nach 2- bis 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird auf etwa 1,5 l Eiswasser gegossen. Nach 30—45 Min. fällt **2** als hellgelbe Substanz aus. Es wird rasch abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und über  $\text{P}_2\text{O}_5$  und KOH i. Vak. getrocknet. Ausbeuten bis zu 38%. Schmp.  $97^\circ$  (Hexan/THF).

Die weitere Hydrolyse der Mutterlauge durch Alkalizusatz führt zu stark verunreinigtem **1**, der durch Umkristallisation nur sehr schwer zu reinigen ist.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$ (254,7)	Ber.: C 56,59	H 4,36	Cl 13,92	O 25,13
	Gef.: C 56,91	H 4,40	Cl 13,23	O 26,83

Fragmentierung von **2**: 1,0 g (0,004 Mol) **2** geben in Dioxan-NaOH-Lösung nach allgemeiner Vorschrift 0,3 g 46% d. Th., 3,4-Dimethoxyphenylacetylen vom Schmp.  $71^\circ$  <sup>1)</sup>.

**1** aus 3,4-Dimethoxyphenyl-acetylen

3,2 g (0,02 Mol) Acetylen-Verbindung werden in 8 ml DMF zum Vilsmeier-Komplex aus 2,0 ml DMF und 2,2 ml  $\text{POCl}_3$  in der Kälte zugetropft. Ein Teil Imoniumsalz fällt aus, wird abgesaugt und hydrolysiert: 2,6 g **1**. Die Mutterlauge wird hydrolysiert. **2** ist nicht nachweisbar. Gesamtausbeute an **1** 3,2 g, entspr. 71% d. Th.

 $\beta$ -Morpholino-3,4-dimethoxyzimtaldehyd (3)

2,3 g (0,01 Mol) **1** werden in 25 ml THF gelöst und mit 2 ml Morpholin versetzt. Von der kristallinen Fällung des entstandenen Imoniumsalzes wird abgesaugt und dieses in wenig Wasser mit konz. NaOH alkalisiert. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol werden 1,9 g, 69% d. Th., vom Schmp.  $153^\circ$  erhalten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277,4)	Ber.: C 64,94	H 6,90	N 5,05
	Gef.: C 64,62	H 6,67	N 5,20

 $\alpha$ -Formyl- $\beta$ -morpholino-3,4-dimethoxyzimtaldehyd (4)

2,5 g (0,01 Mol) **2** werden in 10 ml THF mit 2 ml Morpholin versetzt. Vom Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 2,0 g, 66% d. Th., gelbe Kristalle vom Schmp.  $145^\circ$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305,4)	Ber.: C 62,92	H 6,28	N 4,58	O 26,19
	Gef.: C 63,18	H 6,25	N 4,00	O 26,66

## 3,4-Dimethoxybenzoyl-malondialdehyd (5)

3,0 g (0,01 Mol) **4** werden in wäßrigem Alkohol mit konz. NaOH versetzt. Die Natriumsalz-Fällung wird abgesaugt, wieder gelöst und auf Säurezusatz wird mit Chloroform aus-

geschüttelt. Der Chloroformrückstand wird aus Äthanol umkristallisiert: 0,9 g hellgelbe Kristalle, 38% d. Th., Schmp. 83°.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236,2)	Ber.: C 61,02	H 5,12	O 33,87
	Gef.: C 60,90	H 5,19	O 33,97

### Oxim (6)

2,3 g 1 werden in 50 ml Äthanol mit 0,8 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,8 g Na-acetat in 15 ml Wasser versetzt. Es wird schwach erwärmt und nach 1–2 Tagen mit Wasser bis zur Trübung versetzt. 1,8 g, 75% d. Th., kristalliner Niederschlag werden abgesaugt. Schmp. 134° (Isopropanol oder Benzol).

$C_{11}H_{12}ClNO_3$ (241,7)	Ber.: C 54,66	H 5,01	Cl 14,67	N 5,80	O 19,86
	Gef.: C 54,61	H 5,17	Cl 14,45	N 5,92	O 19,93

### 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-isoxazol (7)

1,2 g (0,05 Mol) Oxim 6 werden in absol. Methanol gelöst und die äquimol. Menge Na-Methylat-Lösung zugegeben. Nach Erwärmen und Stehenlassen wird das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand werden mit Äthanol 0,3 g, 30% d. Th., gewonnen. Schmp. 83°<sup>4)</sup>.

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2)	Ber.: C 64,38	H 5,40	N 6,82
	Gef.: C 64,72	H 5,59	N 6,94

### 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-isoxazolaldehyd-4 (8)

Zu einer Mischung von 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid, 0,5 g Na-acetat in 5 ml Wasser und 20 ml Isopropanol wird 1 g 2 gegeben. Es wird wenig erwärmt und stengelassen: 0,8 g, 70% d. Th., werden nach 24 Std. abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 153°.

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,2)	Ber.: C 61,80	H 4,75	N 6,01	O 27,44
	Gef.: C 61,96	H 4,76	N 6,14	O 27,68

### Oxim von 8

2,3 g (0,01 Mol) werden analog 6 in Isopropanol umgesetzt. Dabei wird 1 Std. am Rückfluß erhitzt, abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol ausgezogen: 0,7 g, 29% d. Th., vom Schmp. 205°.

$C_{12}H_{12}N_2O_4$ (248,2)	Ber.: C 58,06	H 4,87	N 11,29
	Gef.: C 58,39	H 4,85	N 11,24

### Phenylhydrazon von 8

1,0 g (0,0045 Mol) werden in 30 ml Isopropanol mit 1 ml essigsaurer Phenylhydrazin-Lösung versetzt und kurz erwärmt. 0,9 g, 62% d. Th., gelbe Kristalle vom Schmp. 172° (Alkohol).

$C_{18}H_{17}N_3O_3$ (323,3)	Ber.: C 66,87	H 5,30	N 13,00
	Gef.: C 66,39	H 5,27	N 12,98

### Vilsmeier-Reaktion mit 7

1,0 g (0,005 Mol) werden in 10 ml THF gelöst und zum Vilsmeier-Komplex aus 1 ml  $POCl_3$  und 5 ml DMF zugetropft. Es wird auf 50–70° erwärmt und nach einiger Zeit hydrolysiert. 0,7 g Ausgangsmaterial werden zurückerhalten.

$\beta$ -N-Pyridinium-3,4-dimethoxyphenylzimtaldehyd-chlorid (9)

2,3 g **1** werden in 10 ml Pyridin suspendiert, mit einer Mischung von je 1 ml konz. HCl und Pyridin versetzt und auf dem Wasserbad mehrere Std. bei 80° gehalten, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser klar bleibt. Nach dem Erkalten werden 2,2 g, 65% d. Th., gelbe Kristalle abgesaugt. Zur Analyse wird aus Dioxan/Wasser (7:3) umkristallisiert. Schmp. 220°. Die Verbindung kristallisiert mit 2 Mol Kristallwasser.

$C_{16}H_{16}ClNO_3 \cdot 2 H_2O$ (341,8)	Ber.: C 56,22	H 5,89	N 4,10	Cl 10,38
	Gef.: C 56,82	H 5,86	N 4,39	Cl 10,48

## Pyrolyse von 9

10,0 g (0,029 Mol) werden in einem Schwert-Kolben im Hochvak. von 0,05 mm vorsichtig erhitzt bis über 250°. Im Destillat werden 1,4 g Pyridinhydrochlorid und 0,7 g **1** gefunden, 4,3 g Harz bleiben im Kolben.

## Triformyl-tri-3,4-dimethoxyphenyl-benzol (10)

2,3 g **1** werden in 80 ml absol. Methanol mit 5 g NaBr auf dem Wasserbad 8–10 Std. erhitzt. Nach kurzer Zeit tritt Rotfärbung und saure Reaktion auf. Nach dem Abdestillieren der Mutterlauge verbleibt ein roter, schmieriger Rückstand, der mit Äther ausgezogen wird. Als Ätherrückstand verbleibt ein Öl, das nach dem Anreiben kristallisiert: 0,3 g gelbliche Substanz, Schmp. 218°. — Dieselbe Reaktion von **1** kann durch Kochen in Alkohol ohne NaBr-Zusatz beobachtet werden.

Unter gleichen Bedingungen kann eine Probe von **1** bei Gegenwart von 5,0 g NaJ 12 Std. und länger erhitzt werden, ohne daß Rotfärbung auftritt. Stets läßt sich praktisch die gesamte Menge an **1** wiedergewinnen.

2,3 g **1** werden in 15 ml DMF mit äther. oder äthanol. Salzsäure versetzt und 2–3 Tage bei höherer Temperatur gehalten (Wasserbad). Beim Aufarbeiten werden 1,4 g, 74% d. Th., **10** erhalten. Zur Analyse wird aus Toluol umkristallisiert.

$C_{33}H_{30}O_9$ (570,5)	Ber.: C 69,49	H 5,30	O 25,24
	Gef.: C 69,34	H 5,16	O 25,55

60-MHz-NMR-Spektrum: gesättigte Lösung in  $CDCl_3$ , TMS als innerer Standard. Aldehydprotonen:  $\tau_1 = 1,67$ , relat. Int. 1; aromatische Protonen zwischen  $\tau_2 = 2,47$  und  $3,15$  aufgespalten, relat. Int. 3;  $-OCH_3$ :  $\tau_3 = 3,67$ , relat. Int. 6.

## Trihydroxymethyl-tri-3,4-dimethoxyphenyl-benzol

1,0 g (0,0018 Mol) **10** wird in 30 ml DMF suspendiert, 1,5 g  $NaBH_4$  in 10 ml DMF zugeotropft und mehrere Std. gerührt. Nach der Aufarbeitung erhält man 0,6 g Chloroformrückstand. Schmp. 149° (Isopropanol).

$C_{33}H_{36}O_9$ (576,6)	Ber.: C 68,74	H 6,29	O 24,98
	Gef.: C 69,13	H 6,38	O 24,59