

Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen aus Ketonen und 2-Phenylhydrazonopropanal

Theodor Severin* und Reinhard Adam

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
D-8000 München 2, Sophienstr. 10

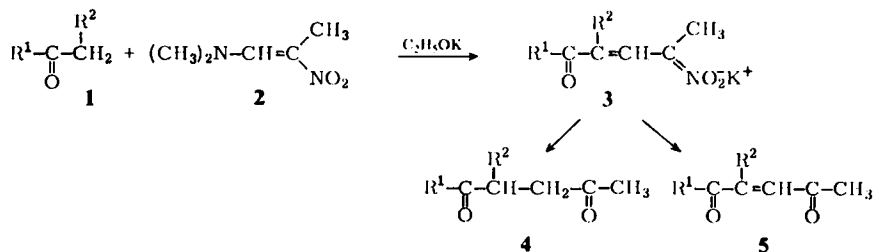
Eingegangen am 28. Juni 1974

Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylengruppe lassen sich mit 2-Phenylhydrazonopropanal zu 2-Phenylhydrazonopropyliden-Derivaten **13** umsetzen. Aus diesen Verbindungen erhält man durch Hydrolyse ungesättigte 1,4-Diketone **14**, durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid gesättigte 1,4-Diketone **19** und mit Natriumdithionit Pyrrol-Derivate **23, 24**.

Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds from Ketones and 2-Phenylhydrazonopropanal

Ketones with a methyl or methylene group in α -position react with pyruvaldehyde 2-phenylhydrazone to give 2-phenylhydrazonopropylidene derivatives. From these compounds saturated and unsaturated 1,4-diketones **19, 14** as well as pyrrole derivatives **23, 24** can be obtained.

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine Methode zur Darstellung von 1,4-Diketonen^{1,2)}, die im wesentlichen durch das folgende Formelschema wiedergegeben wird.



Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylengruppe werden danach zunächst mit 1-Dimethylamino-2-nitro-1-propen (**2**) zu den entsprechenden *aci*-Nitro-propyliden-Derivaten **3** umgesetzt. Die Umwandlung der *aci*-Nitro- in eine Carbonylfunktion (**3** $\rightarrow$ **5**) kann durch Adsorption der Salze **3** an Kieselgel erfolgen. Mit Reduktionsmitteln, wie Zinn(II)-chlorid oder Ascorbinsäure/Kupferpulver sind auch gesättigte Diketone **4** zugänglich.

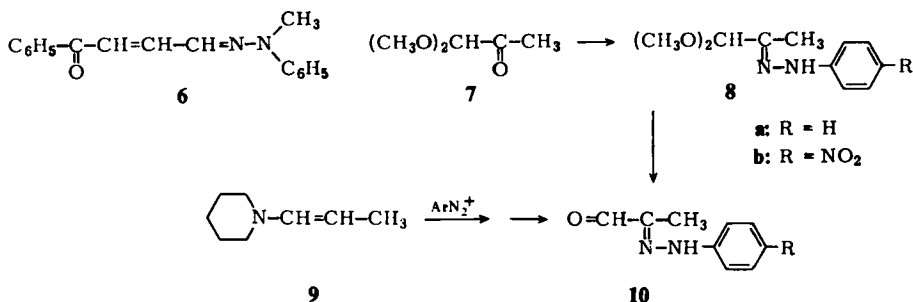
Ein formal besonders einfacher Weg zu Dicarbonylverbindungen des Typs **5** wäre eine Umsetzung der Ketone **1** mit Methylglyoxal. Dies scheitert jedoch daran, daß Methylglyoxal außerordentlich leicht mit sich selbst reagiert. Wir haben daher 2-Arylhydrazone des Methylglyoxals verwendet.

1) Th. Severin und H. Kullmer, Chem. Ber. 104, 440 (1971).

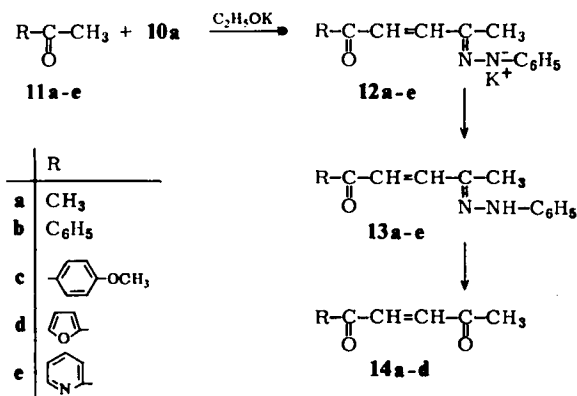
2) Th. Severin und D. König, Chem. Ber. 107, 1499 (1974).

Carrasco und *Bartulin* hatten schon früher das Mono(methylphenylhydrazon) des Glyoxals mit einigen CH-aciden Verbindungen umgesetzt³⁾. Acetophenon z. B. ergibt so das Hydrazonoäthyliden-Derivat **6**. Folgereaktionen sind nicht beschrieben.

Das 2-Phenylhydrazon des Methylglyoxals (**10a**) ist aus Methylglyoxal direkt nicht zugänglich, da bevorzugt die Aldehydgruppe reagiert. Wir haben daher aus dem Acetal **7** die Hydrazone **8a** und **b** dargestellt und die Produkte schonend mit Säure hydrolysiert. Die Verbindungen **10a** und **b** wurden bereits aus dem Propenylpiperidin **9** und den entsprechenden Diazoniumsalzen erhalten, allerdings in schlechterer Ausbeute⁴⁾.

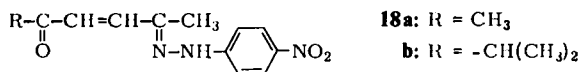
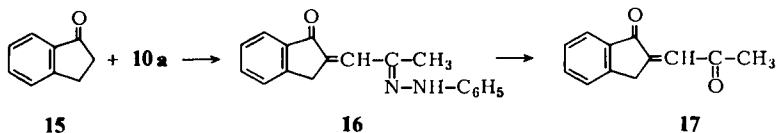


Läßt man äquimolare Mengen Acetophenon (**11b**) und **10a** mit Kaliumäthylat bei Raumtemperatur reagieren, so erhält man in guter Ausbeute das tiefviolette Salz **12b**, das durch Zusatz von Wasser zum freien Hydrazon **13b** hydrolysiert wird. Analog kann man *p*-Methoxyacetophenon (**11c**), 2-Acetylfuran (**11d**), 2-Acetylpyridin (**11e**) und Indanon (**15**) mit **10a** zu den Hydrazonopropyliden-Derivaten **13c–e** bzw. **16** umsetzen. Nebenprodukte bilden sich leicht bei der Darstellung von **13a** aus Aceton und **10a**. Setzt man jedoch die CH-acide Komponente im Überschuß ein, so ist **13a** in mittlerer Ausbeute isolierbar. Besser verläuft eine entsprechende Reaktion mit dem *p*-Nitrophenylhydrazon **10b**. Dabei fällt **18a** weitgehend frei von Nebenprodukten an. Entsprechendes gilt für die Umsetzung von Isopropylmethylketon.



³⁾ D. Carrasco und F. Bartulin, Rev. Real Acad. Cienc. Exactas, Fis. Natur. Madrid **62**, 485 (1968) [C. A. **70**, 28512 n (1969)].

⁴⁾ V. Shvedov, L. Altukhova und A. Grinev, Zh. Organ. Khim. **2**, 391 (1966) [C. A. **65**, 8799 c (1966)].

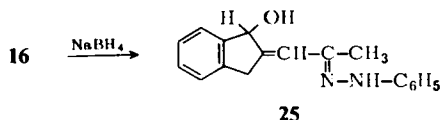
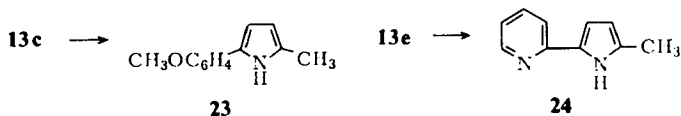
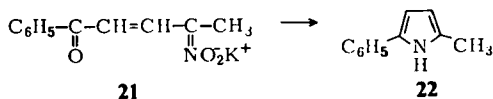
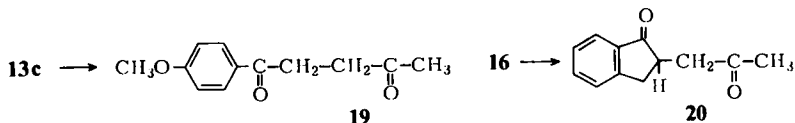


Aus den Reaktionsprodukten 13 und 16 kann man die Hydrazingruppe mit einem Formaldehyd/Salzsäure-Gemisch hydrolytisch abspalten. Die Dicarbonylverbindungen 14a–d sowie 17 bilden sich dabei in guter Ausbeute; sie wurden an Hand authentischer Proben¹⁾ identifiziert.

Weitere Folgereaktionen

Die Hydrazonopropyliden-Derivate CH-acider Verbindungen dürften als Ausgangsprodukte für eine Reihe von Umsetzungen von Interesse sein. Wir haben mögliche Folgereaktionen bisher nur an einzelnen Beispielen untersucht.

Durch Reduktion von 13c mit Zinn(II)-chlorid/Salzsäure erhält man in guter Ausbeute das gesättigte 1,4-Diketon 19. Ebenso ist aus Indanon über 16 das Acetonyl-derivat 20 zugänglich.



Früher haben wir berichtet, daß das aus Acetophenon und 2 darstellbare *aci*-Nitropropyliden-Derivat 21 mit Natriumdithionit zum Pyrrol 22 reduziert werden kann⁵⁾.

Analog erhält man aus **13c** beim Erhitzen mit Natriumdithionit das Pyrrol-Derivat **23** sowie aus **13e** das Pyridylpyrrol **24**.

Ein anderes Reaktionsprodukt bildet sich mit Natriumborhydrid. Dieses Reagenz greift bevorzugt die Carbonylgruppe an, so daß im Falle von **16** der Alkohol **25** entsteht.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse erlauben noch kein abschließendes Urteil darüber, ob zur Synthese von gesättigten oder ungesättigten 1,4-Diketonen bzw. Pyrrolen Umsetzungen von Ketonen mit 1-Dimethylamino-2-nitro-1-propen (**2**) gemäß dem ersten Formelschema oder mit 2-Phenylhydrazonopropanal über Verbindungen des Typs **13** zweckmäßiger sind. Weitere Versuche mit einer größeren Zahl CH-acider Verbindungen sind hierfür noch notwendig.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Varian T 60-Gerät (innerer Standard Tetramethylsilan = 0.00 ppm). Massenspektren: Varian CH7-Gerät bei 70 eV und 160°C Ionenquellentemperatur. Al₂O₃, Woelm, zur Trockensäulenchromatographie, Akt.-St. III.

2-Phenylhydrazonopropanal (10a): Zur Lösung von 60 mmol Brenztraubenaldehyddimethylacetal (**7**) in 100 ml Wasser gibt man unter Rühren tropfenweise 60 mmol Phenylhydrazin, versetzt nach 30 min mit ca. 10 Tropfen konz. Salzsäure und rührt erneut 60 min. Das feste Reaktionsprodukt wird mit Wasser gewaschen und über CaCl₂ i. Vak. bei 60°C getrocknet. Aus Isopropylalkohol hellgelbe Kristalle, Schmp. 125°C (Lit.⁴⁾ 125.5–126.0°C), Ausb. 92%.

IR (KBr): 3240 (NH), 1660 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.02 ppm (s, CH₃), 6.95–7.50 (m, C₆H₅).

2-(4-Nitrophenylhydrazono)propanal (10b): Zu einer Suspension von 60 mmol *p*-Nitrophenylhydrazin in 100 ml Wasser gibt man unter heftigem Rühren tropfenweise 60 mmol **7**, versetzt nach 4 h mit ca. 10 Tropfen konz. Salzsäure und rührt erneut 30 min. Das feste Reaktionsprodukt wird mit viel Wasser gewaschen und über CaCl₂ i. Vak. bei 60°C getrocknet. Aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 261°C (Lit.⁴⁾ 238–239°C), Ausb. 95%.

IR (KBr): 3240 (NH), 1675 (C=O), 1565 cm⁻¹ (NO₂). — ¹H-NMR (CD₃COCD₃/CD₃SOCD₃ 1:1): δ = 2.10 ppm (s, CH₃), 7.61 und 8.31 (2d, *J* = 9.0 Hz, C₆H₄), 9.47 (s, CHO), 11.00 (breites s, NH).

C₉H₉N₃O₃ (207.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 51.87 H 4.16 N 20.68

5-Phenylhydrazono-3-hexen-2-on (13a): Eine Lösung von 2 mmol **10a** in 1.4 g Aceton wird mit einer Lösung von 400 mg Kalium in 5 ml Äthanol versetzt. Man läßt 30 min bei Raumtemp. stehen, dampft bei 30°C i. Vak. ein, löst den öligen dunkelroten Rückstand nochmals in 2 g Aceton, läßt wiederum 30 min bei Raumtemp. stehen und dampft erneut bei 30°C i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält ein Öl, das durchkristallisiert. Das Rohprodukt wird mit wenig Petroläther gewaschen. Aus Toluol orangegelbe Kristalle, Schmp. 155°C (Zers.), Ausb. 71%.

⁵⁾ Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. **98**, 3847 (1965).

IR (KBr): 3290 (NH), 1670 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): δ = 2.12 und 2.34 ppm (2 s, 2 CH_3), 6.33 und 7.37 (2 d, J = 17.0 Hz, 2 CH), 6.70–7.40 (m, C_6H_5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85

Gef. C 71.33 H 6.66 N 14.20 Mol.-Masse 202 (MS)

1-Phenyl-4-phenylhydrazono-2-penten-1-on (13b): Eine Lösung von 2 mmol **10a** und 2 mmol Acetophenon in 4 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 400 mg K in 5 ml Äthanol versetzt. Man läßt 60 min bei Raumtemp. stehen und dampft dann bei 30°C i. Vak. ein. Der dunkelviolette ölige Rückstand wird in Methylenchlorid/Aceton (9:1) aufgenommen, die organische Phase 3mal mit Wasser kräftig durchgeschüttelt — die Farbe schlägt dabei nach Gelb um —, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit Äther gewaschen. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 165°C (Zers.), Ausb. 82%.

IR (KBr): 3265 (NH), 1650 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): δ = 2.23 ppm (s, CH_3), 6.75–8.38 (m, 2 C_6H_5 , 2 CH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.44 H 5.78 N 10.69

1-(4-Methoxyphenyl)-4-phenylhydrazono-2-penten-1-on (13c) wurde dargestellt wie bei **13b**. Abweichend von dieser Vorschrift dampft man die Reaktionsmischung nach 30 min ein. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 164°C (Zers.), Ausb. 81%. — IR (KBr): 3295 (NH), 1640 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (294.4) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.57 H 6.11 N 9.50

1-(2-Furyl)-4-phenylhydrazono-2-penten-1-on (13d) wird analog **13b** gewonnen. Aus Äthanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 185°C (Zers.), Ausb. 73%.

IR (KBr): 3265 (NH), 1635 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): δ = 2.23 ppm (s, CH_3), 6.60–8.00 (m, C_6H_5 , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$, 2 CH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254.3) Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02

Gef. C 70.52 H 5.22 N 11.22 Mol.-Masse 254 (MS)

4-Phenylhydrazono-1-(2-pyridyl)-2-penten-1-on (13e): Abweichend von der Vorschrift bei **13b** dampft man die Reaktionsmischung bereits nach 30 min ein. Aus Äthanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 167°C (Zers.), Ausb. 80%. — IR (KBr): 3280 (NH), 1645 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (265.3) Ber. C 72.43 H 5.70 N 15.84 Gef. C 72.09 H 5.61 N 16.24

2-(2-Phenylhydrazonopropyliden)-1-indanon (16): Darstellung wie bei **13b**. Abweichend von dieser Vorschrift dampft man die Reaktionsmischung bereits nach einer min ein. Aus Äthanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 215°C (Zers.), Ausb. 55%. — IR (KBr): 3270 (NH), 1675 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (276.3) Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14 Gef. C 77.84 H 5.53 N 10.09

5-(4-Nitrophenylhydrazono)-3-hexen-2-on (18a): Eine Suspension von 2 mmol **10b** in 2 g Aceton wird mit einer Lösung von 400 mg K in 5 ml Äthanol versetzt. Man läßt unter gelegentlichem Umschwenken 15 min bei Raumtemp. stehen. Die entstandene dunkelblaue Lösung chromatographiert man mit Aceton über Al_2O_3 . Die Farbe schlägt hierbei nach Gelb um. Die gelbe Fraktion wird aufgefangen und bei 60°C i. Vak. eingedampft. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 155°C (Zers.), Ausb. 81%. — IR (KBr): 3270 (NH), 1670 (C=O), 1535 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (247.3) Ber. C 58.29 H 5.30 N 16.99

Gef. C 57.90 H 4.99 N 17.37 Mol.-Masse 247 (MS)

2-Methyl-6-(4-nitrophenylhydrazono)-4-hepten-3-on (18b): Darstellung wie bei **18a**. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 155°C (Zers.), Ausb. 78%.

IR (KBr): 3280 (NH), 1665 (C=O), 1550 cm^{-1} (NO₂). — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 1.12 ppm (d, J = 6.0 Hz, 2 CH₃), 2.20 (s, CH₃), 2.67–3.17 (m, CH), 6.69 und 7.41 (2 d, J = 16.0 Hz, 2 CH), 7.43 und 8.22 (2 d, J = 9.0 Hz, C₆H₄).

C₁₄H₁₇N₃O₃ (275.3) Ber. C 61.08 H 6.22 N 15.26 Gef. C 60.71 H 5.84 N 15.43

Die Verbindungen **14a–14d**, **17**, **19** und **20** sind den Spektren nach identisch mit den nach l. c.²⁾ dargestellten Produkten.

3-Hexen-2,5-dion (14a): Eine Suspension von 300 mg **13a** in 20 ml Dioxan wird erst mit 6 ml 35proz. wäßr. Formaldehydlösung und dann tropfenweise mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 60 min bei Raumtemp., gießt in Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand kann man durch Filtration mit Methylenchlorid über Al₂O₃ reinigen.

Aus Petroläther/Äther (9:1) farblose Kristalle, Schmp. 77°C, Ausb. 62%.

1-Phenyl-2-penten-1,4-dion (14b): Darstellung wie bei **14a**. Aus CCl₄ hellgelbe Kristalle, Schmp. 46°C, Ausb. 57%.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-penten-1,4-dion (14c): Darstellung wie bei **14a**. Aus CCl₄ hellgelbe Kristalle, Schmp. 66°C, Ausb. 70%.

1-(2-Furyl)-2-penten-1,4-dion (14d): Darstellung wie bei **14a**. Aus Isopropylalkohol hellgelbe Kristalle, Schmp. 111°C, Ausb. 60%.

2-Acetyliden-1-indanon (17): Darstellung wie bei **14a**. Aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 99°C, Ausb. 77%.

1-(4-Methoxyphenyl)-1,4-pentandion (19): Zu einer Suspension von 300 mg **13c** in 20 ml Dioxan gibt man unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 2 g SnCl₂ in 10 ml konz. Salzsäure. Man rührt weitere 30 min und extrahiert dann mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Reaktionsprodukt kann durch Sublimation bei 0.01 Torr/90°C oder durch Filtration mit CH₂Cl₂ über Al₂O₃ gereinigt werden. Aus Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 72°C, Ausb. 81%.

2-Acetyl-1-indanon (20): Darstellung wie bei **19**. Aus Isopropylalkohol farblose Kristalle, Schmp. 53°C, Ausb. 57%.

2-(4-Methoxyphenyl)-5-methylpyrrol (23): 200 mg **13c** werden in 10 ml Äthanol/Wasser (1:1) suspendiert und mit 1 g Natriumdithionit 3 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und extrahiert mit Äther. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert langsam aus und kann durch Sublimation bei 0.01 Torr/90–120°C gereinigt werden. Aus CCl₄ farblose Kristalle, Schmp. 77°C, Ausb. 42%.

IR (KBr): 3390 cm^{-1} (NH). — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 2.30 ppm (s, CH₃), 3.83 (s, OCH₃), 5.87 und 6.29 (2 mc, 2 CH), 6.92 und 7.56 (2 d, J = 9.0 Hz, C₆H₄).

C₁₂H₁₃NO (187.2) Ber. C 76.98 H 7.00 N 7.48

Gef. C 76.86 H 7.03 N 7.83 Mol.-Masse 187 (MS)

2-Methyl-5-(2-pyridyl)pyrrol (24): Darstellung wie bei **23**. Aus Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 74°C, Ausb. 45%.

IR (KBr): 3200 cm^{-1} (NH). — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 2.35 ppm (s, CH₃), 5.92 und 6.68 (2 mc, 2 CH), 6.88–8.58 (m, C₅H₄N).

C₁₀H₁₀N₂ (158.2) Ber. C 75.92 H 6.37 N 17.71

Gef. C 75.60 H 6.30 N 17.44 Mol.-Masse 158 (MS)

1-Hydroxy-2-(2-phenylhydrazonopropyliden)indan (25): 100 mg **16** werden in 20 ml Äthanol/Wasser (1:1) suspendiert und mit 300 mg NaBH₄ solange unter Rückfluß gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Nach ca. 1 h wird auf 1/3 des Volumens eingeeengt und die wäßr. Suspension mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert rasch durch und wird mit wenig Toluol gewaschen. Aus Toluol farblose Kristalle, Schmp. 128°C, Ausb. 55%. — IR (KBr): 3240 (NH), 3180 cm⁻¹ (OH).

C₁₈H₁₈N₂O (278.4) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.06

Gef. C 77.36 H 6.21 N 10.12 Mol.-Masse 278 (MS)

[255/74]