

STEFAN GOLDSCHMIDT und ANNI ZOEBELEIN

Versuche zur Darstellung von *o*-Diacetyl-benzol

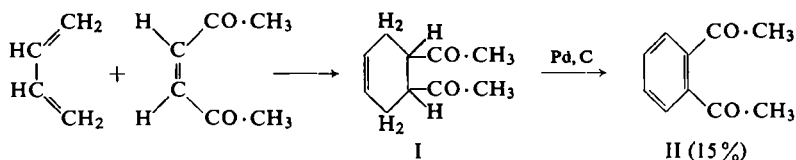
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule, München
(Eingegangen am 19. Juli 1960)

o-Diacetyl-benzol wurde aus *o*-Phthalaldehyd über Bis- α -hydroxy-äthyl-benzol in etwa 50-proz. Ausbeute dargestellt.

o-Diacetyl-benzol (II), das von W. WINKLER zuerst beschrieben wurde¹⁾, zeichnet sich durch große chemische Reaktionsfähigkeit sowie sein Verhalten gegenüber vielen Aminosäuren^{1,2)} und primären Aminen³⁾ aus, mit denen es tief farbige Kondensationsprodukte bildet.

Die meisten Methoden zur Darstellung von II gehen vom *o*-Äthyl-acetophenon^{3,4)} aus, das sich durch Oxydation mit gepufferter Permanganatlösung¹⁾ oder auch katalytisch mit Sauerstoff⁵⁾ in II überführen läßt. Einen anderen Weg schlugen F. WEYGAND und Mitarbb.⁶⁾ ein, die Methylphthalid mit Methylmagnesiumbromid umsetzten und das rohe Reaktionsprodukt mit Permanganat zu II oxydierten.

Wir stellten zunächst unter Benützung der Angaben von G. O. SCHENCK⁷⁾ aus Butadien und Diacetyläthylen nach DIELS-ALDER 1,2-Diacetyl-cyclohexen-(4) (I) dar, das wir in fast quantitativer Ausbeute erhielten. Wir versuchten dann I zu II zu dehydrieren, begegneten aber dabei erheblichen Schwierigkeiten. Die Dehydrierung gelang schließlich mit Pd/Tierkohle in Xylol, aber auch dann nur mit recht mäßiger Ausbeute (15% d. Th.). In der Hoffnung, durch Umsetzung mit geeigneten Acetylenderivaten zu einer leichter dehydrierbaren Dihydroverbindung zu kommen, versuchten wir die Diels-Alder-Reaktion mit Butadien und den Verbindungen III, IV oder V durchzuführen, aber wir erhielten nur die unveränderten Ausgangsprodukte.



Zur Darstellung von Hexin-(3)-ol-(2)-on-(5) (IV) und Hexin-(3)-dion-(2.5) (V) gingen wir vom Hexin-(3)-diol-(2.5) (III) aus. Oxydierte man III in Anlehnung an die Angaben von

1) a) Dissertat. Univ. Leipzig 1940; b) W. WINKLER, Chem. Ber. **81**, 256 [1948].

2) R. RIEMSCHNEIDER, Gazz. chim. ital. **77**, 607 [1947]; R. RIEMSCHNEIDER und C. WEYGAND, Mh. Chem. **86**, 201 [1955].

3) F. WEYGAND, H. WEBER, E. MAEKAWA und G. EBERHARDT, Chem. Ber. **89**, 1994 [1956].

4) Darst. auch nach E. D. BERGMANN und CH. RESNICK, J. org. Chemistry **17**, 1291 [1952]; A. ZANGER, Diplomarb. Techn. Hochschule München 1956; R. RIEMSCHNEIDER und H. G. KASSAHN, Chem. Ber. **92**, 1705 [1959].

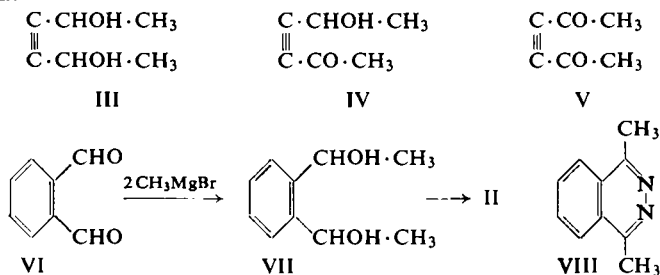
5) FARBENFABRIKEN BAYER (R. MITTAG), Dtsch. Reichs-Pat. 767 389; C. **1953**, 445.

6) F. WEYGAND, Angew. Chem. **66**, 680 [1954].

7) Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 741 [1944].

K. BOWDEN und Mitarbb.⁸⁾ für die Darstellung von Decin-dion mit einer wäßrig-schwefelsauren Lösung von Chromsäure, so entstand ausschließlich das Öl-on IV in 46-proz. Ausbeute als leicht gelbgefärbtes, schwer zu reinigendes Öl von unangenehmen physiologischen Eigenschaften, dessen nochmalige Oxydation unter gleichen Bedingungen das Dion V in mäßiger Ausbeute (15% d. Th.) ergab, die auch durch Einsatz überschüssigen Oxydationsmittels nicht zu erhöhen war. Gab man umgekehrt III bei 8–10° zur Oxydationslösung, so erhielt man neben 11% IV 15% V.

Wir versuchten ferner die Gewinnung von *o*-Diacetyl-benzol, ausgehend vom *o*-Phthalaldehyd (VI), der aus *o*-Xylol leicht zugänglich ist. VI lieferte bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid 1.2-Bis-[α -hydroxy-äthyl]-benzol (VII) nach R. DELUCHAT⁹⁾. Die nach seinen Angaben zunächst erzielte Ausbeute von 39% d. Th. ließ sich auf 96% steigern, indem wir bei der Grignardierung den Äther durch Tetrahydrofuran als Lösungsmittel ersetzten. Dessen bessere Wirkung beruht darauf, daß die Anlagerungsverbindung von CH_3MgBr an VI in der Wärme in Tetrahydrofuran gelöst bleibt. Reines VII liefert bei der Oxydation mit gepufferter Permanganatlösung II in 66-proz. Ausbeute. Zweckmäßig verwendet man zur Oxydation VII als Rohprodukt, wobei man II in 50–55-proz. Ausbeute gewinnt. Es ist also möglich, in zwei Reaktionsstufen *o*-Diacetyl-benzol aus *o*-Phthalaldehyd in etwa 50-proz. Ausbeute herzustellen.



Derivate von o-Diacetylbenzol: Von J. O. HALFORD und Mitarbb.¹⁰⁾ wurde II als Di- ω -brom-Substitutionsprodukt charakterisiert. WINKLER^{1b)} beschrieb ein Di-semicarbazon vom Schmp. 150°. Uns ist es nicht gelungen, ein Semicarbazon von II zu erhalten. Wie wir fanden, nimmt die Reaktion zwischen Semicarbazid und II einen unerwarteten Verlauf¹¹⁾. Als Reaktionsprodukte erhält man unabhängig von der Reaktionstemp. (0° oder 80°) nur *Hydrazo-dicarbonamid* und *1.4-Dimethyl-phthalazin* (VIII)¹²⁾, das sich auch bildet, wenn man II mit Thiosemicarbazid umsetzt. Mit Hydroxylamin gab II jedoch in normaler Reaktion ein Dioxim vom Schmp. 183° und mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin ein orangerotes Bis-hydrazon vom Schmp. 210°.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit zu Dank verpflichtet. Die BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK hat uns dankenswerter Weise durch Überlassung von Präparaten unterstützt.

⁸⁾ K. BOWDEN, I. M. HEILBORN, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.

⁹⁾ Ann. Chimie (11) 1, 181 [1934].

¹⁰⁾ J. O. HALFORD und D. WEISSMANN, J. org. Chemistry 17, 1646 [1952].

¹¹⁾ 1.2-Diacetyl-cyclohexen-(4) gibt mit Semicarbazid ein Di-semicarbazon vom Schmp. 207–208° (Lit.⁷⁾; 210–212°.

¹²⁾ II + 2 $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \rightarrow \text{VIII} + \text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \cdot \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1,2-Diacetyl-äthylen wurde nach M. W. GODBERG und P. MÜLLER¹³⁾ aus Hexandion-(2.5) hergestellt. Ausb. 22.4% d. Th. Das Rohprodukt wurde aus dem Reaktionsgemisch mit Ammoniumnitrat direkt gefällt und im Soxhlet mit Petroläther erschöpfend extrahiert. Nach Eindampfen des Extrakts verblieben Kristalle vom Schmp. 72–75°, die ohne weitere Reinigung bei der Diels-Alder-Synthese eingesetzt wurden.

1,2-Diacetyl-cyclohexen-(4) (I)

Unter Benützung der Angaben von G. O. SCHENCK⁷⁾ wurden in die Lösung von 5.6 g (0.05 Mol) *Diacetyläthylen* in 20 ccm *n*-Butanol nach Zugabe von 0.1 g Hydrochinon 8.1 g (0.15 Mol) *Butadien* einkondensiert. Das Gemisch wurde 12 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt und dann 14 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man durch Destillation i. Vak. 8.0 g (96.5% d. Th.) *I* vom Sdp.₁₄ 123–127°.

Di-semicarbazon: Schmp. 207–208° (Lit.⁷⁾: 210–212°.

Dioxim: Nach mehrfacher Kristallisation aus 50-proz. Methanol Schmp. 150–151°.

Hexin-(3)-ol-(2)-on-(5) (IV): In Analogie zu einer Vorschrift von K. BOWDEN und Mitarbb.⁸⁾ versetzte man eine auf –10° gekühlte Lösung von 57 g (0.5 Mol) *Hexin-(3)-diol-(2.5) (III)* in 400 ccm Aceton unter kräftigem Rühren tropfenweise so mit 70 g CrO₃ in 63 ccm konz. Schwefelsäure und 350 ccm Wasser, daß die Temp. nicht über –7° stieg. Das dunkelgrüne Reaktionsgemisch, aus dem sich ein dunkler, öligler Niederschlag abgeschieden hatte, wurde bei 0° mit 300 ccm Wasser verdünnt, wobei der Bodensatz in Lösung ging. Nach sechsmaligem Durchschütteln mit je 100 ccm Äther wurde der gesamte ätherische Extrakt mit 200 ccm Wasser gewaschen, mit festem Na₂CO₃ durchgeschüttelt und über CaCl₂ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 55 g eines gelben Öls, das bei der Destillation i. Vak. neben etwas Vorlauf 26 g (46.5% d. Th.) *IV* lieferte. Sdp._{0.1} 57–63°. Da die Elementaranalyse wegen des nicht entfernbaren Wassergehalts keine richtigen Werte lieferte, wurden 0.3 g des Destillats in 2 ccm Äthanol mit 5 ccm *Dinitrophenylhydrazin* versetzt. Der sofort ausfallende, gelbe Niederschlag ergab, mehrmals aus Benzol bzw. Äthanol umkristallisiert, glänzende, dunkelgelbe Blättchen vom Schmp. 141–142°.

C₁₂H₁₂N₄O₅ (292.2) Ber. C 49.33 H 4.14 N 19.31 Gef. C 49.10 H 4.64 N 19.26

Hexin-(3)-dion-(2.5) (V)

Zu der Lösung von 133 g (1.33 Mol) Chromtrioxyd im Gemisch von 120 ccm konz. Schwefelsäure und 700 ccm Wasser ließ man bei –10° 57 g *III* in 400 ccm Aceton unter kräftigem Rühren zutropfen und rührte anschließend noch 15 Min. weiter. Dann wurde das Gemisch fünfmal mit je 200 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit je 100 ccm Wasser gewaschen und schließlich mit CaCO₃ durchgeschüttelt. Die Verdampfung des Lösungsmittels, zuletzt i. Vak., hinterließ einen gelben Rückstand, der in Äther aufgenommen und über CaCl₂ getrocknet wurde. Die Fraktionierung i. Hochvak. gab 1. Sdp._{0.1} 26–38°, 8.1 g (15% d. Th.) fast farbloses Öl (*V*); 2. Sdp._{0.1} 38–54°, 3.5 g gelbes Öl; 3. Sdp._{0.1}, 6.0 g (11% d. Th.) gelbes Öl (*IV*).

Bis-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] von V: Frakt. 1. gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin einen gelben Niederschlag, der nach Umlösen aus Essigester und Benzol orangefarbene Säulen vom Schmp. 230–232° lieferte. Dieser erhöhte sich auch durch vielfaches Umkristallisieren nur um 2°.

C₁₈H₁₄N₈O₈ (470.3) Ber. C 46.00 H 3.00 N 23.83 Gef. C 46.55 H 2.91 N 23.22

¹³⁾ Helv. chim. Acta 21, 1700 [1938].

Die nicht sehr genauen Analysenergebnisse beruhen darauf, daß Frakt. 1. noch etwas Aceton enthält, wie gaschromatographisch festgestellt wurde.

Frakt. 3. gab mit Dinitrophenylhydrazin ein Monohydrazon, das nach Schmp. und Misch-Schmp. mit dem *Dinitrophenylhydrazon von IV* identisch war.

Versuch zur Umsetzung von III, IV oder V mit Butadien: III, IV oder V wurden mit *Butadien* im Autoklaven 12 Stdn. auf 100–120° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab in jedem Fall, daß keine Reaktion eingetreten war. Das Arbeiten mit V mußte abgebrochen werden, da die Dämpfe Übelkeit, Kopfschmerzen und Ekzeme hervorriefen. Zudem zersetzte sich V nach einigen Stdn. unter Braunfärbung, Lösungen in Benzol blieben längere Zeit unverändert.

1.2-Bis-[α -hydroxy-äthyl]-benzol (VII): Die Vorschrift von DELUCHAT⁹⁾ wurde, wie folgt, abgeändert: Aus 12.2 g (0.5 Mol) Mg-Spänen in 300 ccm absol. Äther wurde durch Einleiten von *Methylbromid* eine Grignard-Lösung bereitet, die auf $\frac{1}{3}$ eingeeengt wurde. Nach Zugabe von 100 ccm Tetrahydrofuran wurden nochmals 50 ccm abdestilliert und erneut 100 ccm Tetrahydrofuran zugegeben. Dann ließ man innerhalb 1 Stde. 13.4 g *o-Phthaldehyd* (0.1 Mol) in 100 ccm Tetrahydrofuran zutropfen, erhitze 2 Stdn. unter Rückfluß und ließ das Gemisch über Nacht stehen. Von dem ausgeschiedenen, farblosen Kristallkuchen wurde die klare Lösung abgossen, die Kristalle bei 0° durch Zugabe von 70 ccm Wasser und 10 g Ammoniumchlorid in 50 ccm Wasser vorsichtig hydrolysiert. Zum Schluß wurden noch 5 ccm 10-proz. Essigsäure eingerührt ($p_H = 7$). Das Dekantat wurde fast zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 100 ccm Äther bedeckt und mit 30 g Ammoniumchlorid in 150 ccm Wasser wie oben hydrolysiert. Zur gebildeten Suspension wurde bis fast zur klaren Lösung 10-proz. Essigsäure gegeben (p_H ungefähr 7). Die vereinigten wäbr. Schichten wurden 12 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert, der Extrakt wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 16.0 g (96.5% d. Th.) eines viskosen Öls, das in Benzol aufgenommen wurde. Bei längerem Aufbewahren bzw. durch Animpfen schieden sich Kristalle ab, die mit wenig Benzol gewaschen wurden. Schmp. 80–88°, der sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser auf 106–107° erhöhte (Lit.⁹⁾: 105°). Zur Analyse wurde i. Hochvak. sublimiert.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.26 H 8.58

Diacetat: 0.5 g VII, in 5 ccm Pyridin mit 1.1 ccm *Acetylchlorid* umgesetzt, ergaben lange, farblose Nadeln (aus 50-proz. Äthanol), Schmp. 88–89°.

Bis-phenylurethan: 0.5 g VII wurden mit 0.7 g *Phenylisocyanat* 2 Stdn. bei 100° gehalten. Feine, verfilzte Nadelchen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff und Sublimieren i. Hochvak., Schmp. 144–145°.

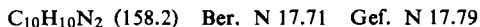
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (404.4) Ber. C 71.28 H 5.99 N 6.93 Gef. C 71.16 H 5.64 N 6.86

o-Diacetyl-benzol (II): In die Lösung von 9.8 g (0.059 Mol) VII in 250 ccm Wasser, das 30.7 g (0.12 Mol) $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ enthält, wurden bei 68–75° innerhalb von 3 Stdn. unter kräftigem Rühren 14.2 g (0.09 Mol) feinst gepulvertes KMnO_4 portionsweise eingetragen. Dann wurde noch 1 Stde. weitergerührt, das Mangandioxyd abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das fast farblose Filtrat extrahierte man im Perforator 12 Stdn. mit Äther und ebenso im Soxhlet das Mangandioxyd. Die vereinigten Extrakte hinterließen nach Trocknen über CaCl_2 ein blaßgelbes Öl, das bei der Destillation i. Vak. 6.3 g (66% d. Th.) eines fast farblosen Öls vom Sdp._{0.1} 110–116° lieferte. Nach Kühlung auf –20° erstarrte es beim Anreiben. Die weiße Kristallmasse gab aus Äther/Petroläther feine, lange Nadeln vom Schmp. 39–40°. Mit Glycin gaben diese die für *o*-Diacetyl-benzol charakteristische Blaufärbung. Das UV-Spektrum war mit dem eines auf anderem Wege hergestellten Produkts identisch. Zur Analyse wurde über Paraffinschnitzeln i. Vak. getrocknet.

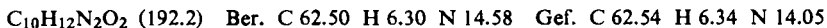
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (162.2) Ber. C 74.05 H 6.21 Gef. C 74.41 H 6.36

Wurde zur Oxydation das nur teilweise kristalline Rohprodukt von VII eingesetzt, so betrug die Ausbeute an II 50–55% d. Th.

Umsetzung von o-Diacetyl-benzol mit Semicarbazid: Die 50° warme wäßrige Lösung von II wurde mit 1 g *Semicarbazid-hydrochlorid* und 1.5 g Na-Acetat in Wasser versetzt und die Mischung kräftig geschüttelt. Nach kurzer Zeit schieden sich aus der violett gewordenen Lösung farblose Kristalle ab, die sich als *Hydrazo-dicarbonamid* vom Schmp. 240–241° erwiesen (Misch-Schmp.). Nach Absaugen desselben lieferte das Filtrat beim Einengen auf dem Wasserbad feine Nadelchen, die nach Umkristallisieren aus Wasser bei 106–107° schmolzen und sich i. Hochvak. sublimieren ließen. Die gleiche Substanz (1.4-Dimethyl-phthalazin, VIII) wurde durch Reaktion von II mit Hydrazinhydrat bzw. Thiosemicarbazid erhalten.



Dioxim: Die Lösungen von 0.5 g II in 10 ccm Äthanol und von 0.7 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* sowie 1 g Na-Acetat in wäßr. Äthanol wurden 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Kristalle ab, die sich über 145° weinrot färbten und bei 183–185° schmolzen. Zur Analyse wurde das Dioxim wechselnd aus Äthanol und Wasser umkristallisiert.



Bis-(2,4-dinitrophenylhydrazon): Aus 0.5 g II und 25 ccm *Dinitrophenylhydrazin*. Nach 12 Stdn. wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt, in Dioxan gelöst und in der Siedehitze mit Äthanol gefällt. Orangerote Blättchen, Schmp. 210° (Zers.) (aus Dioxan/Benzol) (Lit. (RIEM-SCHNEIDER⁴⁾): 211°).

Anhang

o-Diacetyl-benzol reagiert bekanntlich mit Aminosäuren und Peptiden unter Blaufärbung²⁾, d. h. ähnlich wie Ninhydrin, dem es aber an Empfindlichkeit nachsteht. Wir untersuchten daher die im Verlauf unserer synthetischen Arbeiten anfallenden Zwischenprodukte auf ihre Eignung zum Nachweis von Aminosäuren und Peptiden auf Papierchromatogrammen. Nicht geeignet hierfür erwiesen sich Hexan-dion-(2.5) und Hexen-(3)-dion-(2.5). 1.2-Diacetyl-cyclohexen-(4) (I) lieferte zwar mit vielen Aminosäuren gut beständige farbige Flecken, wenn diese mit der 1-proz. Lösung des Reagenzes unter Zusatz von 5-proz. Essigsäure besprüht wurden¹⁴⁾. Die Nachweisgrenze lag jedoch bei 50 γ, war also zu gering.

Besser als die genannten Verbindungen eigneten sich Hexin-(3)-diol-(2.5) (III), Hexin-(3)-ol-(2)-on-(5) (IV) und Hexin-(3)-dion-(2.5) (V).

Die verschiedenen Aminosäuren bzw. Aminosäure- oder Peptidgemische wurden in wechselnden Mengen auf Filtrierpapier (Schleicher & Schüll Nr. 2043b) aufgetragen und mit Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5 laufengelassen. Nach Trocknung an der Luft wurde das Chromatogramm mit der Lösung des Reagenzes besprüht und dann 15 Min. auf 80° erwärmt. Die verschiedenen Aminosäuren ließen sich unter der Analysenquarzlampe als fluoreszierende Flecken wechselnder Farbe identifizieren.

Reagenzien: III, 2-proz. in Äthanol, IV 1- und 2-proz. in Äthanol, V 1- und 2-proz. in Wasser/Äthanol 9:1.

Nachweisbarkeitsgrenze: 5 γ für Gly, Ala, Leu, Ileu, Cys, Ser, Meth, Phe, Glu, Asp, Orn, Arg, Hist, Try und Gly-Gly.

Fluoreszenzfarbe: Blau: Gly, Lys, Meth. Bläulich: Ala, Glu, Ser, Asp. Gelb: Leu, Phe, Orn, Arg, Try. Gelbgrün: Cys, Hist.

Peptide: Aufgetragen 10 γ, Farbreaktion positiv bei Ileu-Glu·OH, Gly-Phe·OH und Gly-Gly·OH. Die besten Resultate gab V in 2-proz. Lösung.

¹⁴⁾ Einzelheiten s. Dissertat. ANNI ZOEBELEIN, Techn. Hochsch. München 1959.