

Hermann Stetter und Ferdinand von Praun

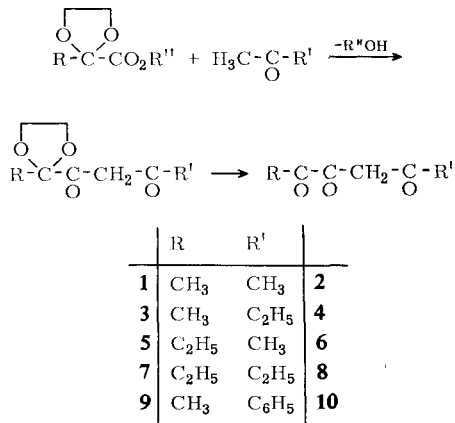
## Über 1.2.4-Triketone und 1.2.4.5-Tetraketone

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 5. November 1968)

Durch Claisen-Kondensation von acetalisierten  $\alpha$ -Keto-carbonsäureestern mit Methylketonen wurden die Monoacetale (**1**, **3**, **5**, **7**, **9**) von 1.2.4-Triketonen erhalten, aus denen die 1.2.4-Triketone (**2**, **4**, **6**, **8**, **10**) selbst zugänglich sind. Durch Kondensation des acetalisierten Brenztraubensäureesters mit dem Monoacetal des Diacetyls wurde das Diacetal **15** des Heptantetraons-(2.3.5.6) gewonnen, aus dem durch Verseifung das Heptantetraon-(2.3.5.6) (**16**) als erster Vertreter der bisher noch unbekanntenen 1.2.4.5-Tetraketone entstand.

In früheren Arbeiten<sup>1)</sup> wurde gezeigt, daß durch Acetalisierung geschützte  $\beta$ -Tri- und Tetraketone über Esterkondensation entsprechender acetalisierter  $\beta$ -Keto-carbonsäureester mit Ketonen oder monoacetalisierten  $\beta$ -Diketonen zugänglich sind. Es erschien uns von Interesse, in analoger Weise die Herstellung von 1.2.4-Triketonen und 1.2.4.5-Tetraketonen zu versuchen. Das folgende Formelschema veranschaulicht den Syntheseweg zu den 1.2.4-Triketonen.



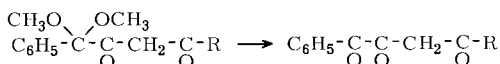
Nimmt man die Esterkondensation mit Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal und Aceton vor, so resultiert in glatter Reaktion das 2-Äthylenacetal **1** des Hexantrions-(2.3.5). Die Hydrolyse der Acetalfunktion gelingt mit verdünnter Schwefelsäure

<sup>1)</sup> H. Stetter und S. Vestner, Tetrahedron Letters [London] **25**, 1681 (1963); Chem. Ber. **97**, 169 (1964).

und führt zum Hexantrion-(2.3.5) (2), dessen Struktur durch Bildung eines Kupferchelates und eines Diazepins bewiesen wurde. Der  $pK_s$ -Wert wurde in wäßriger Lösung zu 7.87 gegenüber 8.85 beim Acetylaceton bestimmt.

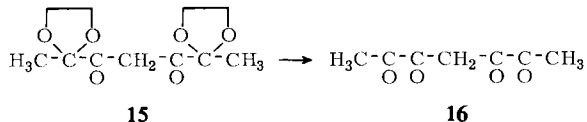
Setzt man an Stelle von Aceton Methyläthylketon ein, so erhält man ohne Schwierigkeiten über das Acetal 3 das Heptantrion-(2.3.5) (4). Unter den angewandten Bedingungen ist nach Untersuchungen von *Levine*<sup>2)</sup> und Mitarbb. mit der Bildung von 4-Methyl-hexantrion-(2.3.5) nicht zu rechnen.

Von den bekannten, acetalisierten  $\alpha$ -Keto-buttersäureestern reagierte — wahrscheinlich aus sterischen Gründen — nur das Äthylenacetal des  $\alpha$ -Keto-buttersäuremethylesters mit Aceton und Methyläthylketon zu den Acetalen 5 und 7, aus denen Heptantrion-(2.4.5) (6) und Octantrion-(3.4.6) (8) erhalten wurden. Die Kondensation des geschützten Brenztraubensäureesters mit Acetophenon führte über das Monoacetal 9 zum 1-Phenyl-pentantrion-(1.3.4) (10), während Phenylglyoxyssäure-methylester-dimethylacetal mit Aceton über das Acetal 11 das bekannte 1-Phenyl-pentantrion-(1.2.4)<sup>3)</sup> (12) ergab. Aus Phenylglyoxyssäure-methylester-dimethylacetal und Acetophenon erhielt man das bekannte 1.4-Diphenyl-butantrion-(1.2.4)<sup>4)</sup> (14). Alle Triketone — teilweise auch die entsprechenden Acetale — konnten durch ihre Kupferchelate charakterisiert werden.



	R	
11	CH <sub>3</sub>	12
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	14

Die Herstellung der bisher noch unbekanntenen 1.2.4.5-Tetraketone durch analoge Kondensation gelang nur im Falle des Heptantetraons-(2.3.5.6) (16), in mäßiger Ausbeute zugänglich aus Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal und dem Monoäthylenacetal des Diacetyls über das 2.6-Bis-äthylenacetal 15.



Bemerkenswert ist die hohe Acidität dieses Tetraketons, die mit  $pK_s$  4.68 deutlich über der des Dihydroresorcins liegt.

2) *R. Levine, J. A. Conroy, J. T. Adams und C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1510 (1945).

3) *M. Henze, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.* **200**, 103 (1931).

4) *R. E. Lutz, F. N. Wilder und C. I. Parrish, J. Amer. chem. Soc.* **56**, 1984 (1934).

## Beschreibung der Versuche

**2-Äthylenacetal 1 des Hexantrions-(2.3.5):** Zu alkoholfreiem Natriumäthylat (aus 0.25 g-Atom Natrium) gibt man rasch bei Raumtemp. unter Rühren 80 g (0.5 Mol) Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal<sup>5)</sup> und läßt dann im Verlaufe von 30 Min. unter Außenkühlung mit Wasser 14.5 g (0.25 Mol) absol. Aceton eintropfen. Es wird eine Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann das gebildete Äthanol bei 90–110° Ölbadtemp. im Stickstoffstrom abdestilliert. Zur Kontrolle des Umsatzes kann der Alkohol in einer auf –70° gekühlten Vorlage auskondensiert werden. Das zurückbleibende braune Kondensationsprodukt wird mit Eiswasser unter Rühren zersetzt und mit verd. Essigsäure bis pH 7–8 angesäuert. Es wird zwei- bis dreimal ausgeäthert, die wäbr. Phase mit NaCl gesättigt, dann stufenweise bis pH 5–6 angesäuert und zwischendurch jedesmal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit wenig Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die fraktionierte Destillation liefert neben überschüss. acetalisiertem Brenztraubensäureester 24.0 g (56%) 2-Äthylenacetal 1 des Hexantrions-(2.3.5). Sdp.<sub>4</sub> 78–80°, Schmp. 23–25°,  $n_D^{20}$  1.4791.

$C_8H_{12}O_4$  (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.84 H 7.24

**Kupferchelate:** Eine konzentrierte ätherische Lösung von 0.5 g **1** wird mit dem gleichen Volumen einer in der Kälte gesättigten und filtrierten wäbr. Kupfer(II)-acetalösung eine halbe Min. kräftig geschüttelt. Die Farbe der Lösung schlägt sofort von Blau nach Grün um. Das Kupferchelate fällt in schwarzglänzenden Kristallen, aus Äthanol Schmp. 165–167° (korr.). Ausb. nahezu quantitativ.

$(C_8H_{11}O_4)_2Cu$  (405.9) Ber. C 47.35 H 5.46 Gef. C 47.57 H 5.61

**Hexantrion-(2.3.5) (2):** 9.5 g (55 mMol) 2-Äthylenacetal **1** werden in 70 ccm 40proz. Schwefelsäure unter kurzzeitigem Erwärmen auf 40–50° 1/2 Stde. gerührt. Anschließend wird die gelbe Lösung mit Eis versetzt und abgekühlt. Man äthert mehrfach aus, sättigt die wäbr. Phase mit NaCl und perforiert sie mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit wenig Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein orangefarbenes Öl zurück, das i. Vak. destilliert wird. Bei 61°/11 Torr geht eine gelbe Flüssigkeit über, die zu einer blaßgelben kristallinen Masse erstarrt. Aus n-Hexan bei –20° (2mal) erhält man 4.5 g (64%) farblose Kristalle. Schmp. 46–47.5° (korr.).

$C_6H_8O_3$  (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.53 H 6.48

**Kupferchelate:** Das Kupferchelate, in bekannter Weise dargestellt, kommt aus Äthanol in grünen, filzigen Nadeln. Ausb. quantitativ. Schmp. 218.5–219.5° (korr.).

$(C_6H_7O_3)_2Cu$  (317.8) Ber. C 45.36 H 4.44 Gef. C 45.04 H 4.61

**2-Methyl-4-acetyl-3H-1.5-benzodiazepin:** Zur Lösung von 0.333 g (2.6 mMol) **2** in 10 ccm 1 n HCl gibt man eine Lösung von 0.284 g (2.6 mMol) o-Phenylendiamin in n HCl. Es tritt sofort intensive Rotfärbung ein. Nach etwa einer Stde. wird durch vorsichtige Zugabe von Natronlauge eine gelbe kristalline Substanz ausgefällt. Man saugt ab und kristallisiert aus möglichst wenig Methanol um: orangefarbene Nadeln vom Schmp. 121–123° (korr.).

$C_{12}H_{12}N_2O$  (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 71.76 H 6.01 N 14.09

Die Diazepin-Struktur ergibt sich daraus, daß die Verbindung mit Säuren die typischen Reaktionen der Heptazine liefert<sup>6)</sup>, die von den entsprechenden Chinoxalinen nicht gegeben wird.

<sup>5)</sup> A. Holland, J. M. Inglis und R. Slack, Engl. Pat. 951115 (1964), C. A. **60**, 15874 (1965).

<sup>6)</sup> S. Veibel, Analytik organischer Verbindungen, S. 91, 97, Akademie-Verlag, Berlin 1966.

2-Äthylenacetal 3 des Heptantrions-(2.3.5): 77.3 g (0.484 Mol) Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal und 18.0 g (0.25 Mol) Methyläthylketon werden wie bei 1 kondensiert. Entsprechende Aufarbeitung liefert vorwiegend ein fast farbloses Öl. Ausb. 27.5 g (59%), Sdp.<sub>11</sub> 118°.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.16 H 7.35

Heptantrion-(2.3.5) (4): Die Spaltung von 3 kann entweder mit 40proz. Schwefelsäure oder folgendermaßen vorgenommen werden:

Eine Lösung aus 6.3 g (34 mMol) 3, 100 ccm Eisessig und 6 ccm konz. HCl wird kurze Zeit bis nahe an ihren Siedepunkt erhitzt und nach dem Abkühlen in Eiswasser gegossen. Die orangefarbene Lösung wird mehrfach ausgeäthert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man destilliert ein gelbes Öl, das zu farblosen Kristallen erstarrt. Ausb. 2.5 g (52%), Sdp.<sub>10-11</sub> 72–73°, Schmp. 45–47° (korr.).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.25 H 7.22

Kupferchelat: Dunkelgrüne, filzige Nadeln aus Äthanol, Schmp. 192–192.5° (korr.).

(C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu (345.8) Ber. C 48.62 H 5.25 Gef. C 48.57 H 5.38

5-Äthylenacetal 5 des Heptantrions-(2.4.5): 64.7 g (0.40 Mol) α-Keto-buttersäure-methylester-äthylenacetal und 14.5 g (0.25 Mol) Aceton werden wie bei 1 umgesetzt. Man erhält ein schwach gefärbtes Öl. Ausb. 23.4 g (50%), Sdp.<sub>10.5</sub> 115–116°.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.05 H 7.36

Heptantrion-(2.4.5) (6): Die Hydrolyse von 10 g (54 mMol) 5-Äthylenacetal 5 mit 40proz. Schwefelsäure liefert ein gelbes Öl, das zu 4.5 g (59%) fast farblosen Kristallen erstarrt. Sdp.<sub>13</sub> 82–84°, Schmp. 49–50.5° (korr.).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.00 H 7.21

Kupferchelat: Grünlichgraue, filzige Nadeln aus Äthanol. Schmp. 218–219° (korr.).

(C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu (345.8) Ber. C 48.62 H 5.25 Gef. C 48.64 H 5.18

3-Äthylenacetal 7 des Octantrions-(3.4.6): Aus 40.4 g (0.25 Mol) α-Keto-buttersäure-methylester-äthylenacetal und 10.8 g (0.15 Mol) Methyläthylketon erhält man in Analogie zu 1 17.0 g (57%) eines fast farblosen Öls. Sdp.<sub>2</sub> 68°.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.84 H 7.86

Octantrion-(3.4.6) (8): Die Hydrolyse von 15.8 g (79 mMol) 3-Äthylenacetal 7 mit 40proz. Schwefelsäure liefert ein gelbes Öl, das nicht erstarrt. Ausb. 7.3 g (59%), Sdp.<sub>11</sub> 86°.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (156.2) Ber. C 61.52 H 7.75 Gef. C 61.35 H 7.73

Kupferchelat: Graugrüne, filzige Nadeln aus Äthanol. Schmp. 173.5–174.5° (korr.).

(C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu (373.9) Ber. C 51.40 H 5.93 Gef. C 51.47 H 5.97

4-Äthylenacetal 9 des 1-Phenyl-pentantrions-(1.3.4): 80.0 g (0.5 Mol) Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal und 30.0 g (0.25 Mol) Acetophenon liefern, in bekannter Weise umgesetzt, ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit erstarrt. Ausb. 53.6 g, Sdp.<sub>2</sub> 132–135°, Schmp. 38–39.5° (korr.).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 66.52 H 6.07

Kupferchelat des Acetals: Grüne Nadeln aus Äthanol. Schmp. 249.5–251° (korr.).

(C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cu (530.0) Ber. C 58.92 H 4.94 Gef. C 58.94 H 4.97

*1-Phenyl-pentantrion-(1.3.4)* (**10**): 10 g (43 mMol) *4-Äthylenacetal* **9** werden mit 40proz. *Schwefelsäure* hydrolysiert zu einem gelben Öl, das nach längerer Zeit zu einer gelben Kristallmasse erstarrt. Ausb. 6.8 g (84%), Sdp.<sub>2</sub> 112°. Zur Charakterisierung wird das Kupferchelat hergestellt.

*Kupferchelate*: Braungüne Nadeln aus Äthanol. Schmp. 231.5–232° (korr.).

(C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu (441.9) Ber. C 59.79 H 4.11 Gef. C 59.91 H 4.19

*1.1-Dimethoxy-1-phenyl-pentandion-(2.4)* (**11**): 52.0 g (0.25 Mol) *Phenylglyoxyssäure-methylester-dimethylacetal* und 8.7 g (0.15 Mol) *Aceton* liefern, in bekannter Weise umgesetzt, 11 g (32%) eines gelben Öls. Sdp.<sub>3–4</sub> 115–120°.

*1-Phenyl-pentantrion-(1.2.4)* (**12**): 11 g (49 mMol) **11** in 100 ccm *Eisessig* werden nach Zugabe von 10 ccm *konz. Salzsäure* 15 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Übliche Aufarbeitung ergibt 4.7 g (51%) eines orangegelben Öls vom Sdp.<sub>10.5</sub> 145–150°, identifiziert über das Kupferchelate.

*Kupferchelate*: Grüne Nadeln aus Äthanol. Schmp. (Zers.) 215° (korr.).

(C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cu (441.9) Ber. C 59.79 H 4.11 Gef. C 59.39 H 4.21

Das gleiche Kupferchelate ist auf bekanntem Wege nach *Henze*<sup>3)</sup> erhältlich.

*4.4-Dimethoxy-1.4-diphenyl-butandion-(1.3)* (**13**): Die Esterkondensation von 42.4 g (0.154 Mol) *Phenylglyoxyssäure-methylester-dimethylacetal* mit 10.8 g (0.09 Mol) *Acetophenon* liefert farblose Kristalle (aus Methanol). Ausb. 14 g (52%), Schmp. 114–115°.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (298.3) Ber. C 72.46 H 6.08 Gef. C 72.47 H 6.10

*1.4-Diphenyl-butantrion-(1.2.4)* (**14**)<sup>4)</sup>: 2.0 g (67 mMol) **13** in 40 ccm *Eisessig* und 2 ccm *konz. Salzsäure* werden 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gießt die erkaltete gelbe Lösung in die zwei- bis dreifache Menge Wasser, bringt die Emulsion durch Anreiben zur Kristallisation, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Durch Umkristallisieren aus Petroläther (40–80°) und 85proz. Äthanol erhält man 1.5 g (79%) eines fast farblosen Produkts, Schmp. 85–87° (korr.). Der Schmp. der erstarrten Schmelze liegt bei 66° (korr.). Identifizierung durch Vergleich mit authent. Produkt<sup>4)</sup>.

*2.6-Bis-äthylenacetal* **15** des *Heptantetraons-(2.3.5.6)*: 125.0 g (0.78 Mol) *Brenztraubensäure-äthylester-äthylenacetal* und 53.1 g (0.41 Mol) *Monoäthylenacetal des Diacetyls*<sup>7)</sup> werden kondensiert, wie beschrieben. Die Aufarbeitung ergibt 19.5 g (19%) eines blaßgelben Öls, Sdp.<sub>1–2</sub> 102–103°, charakterisiert als Kupferchelate.

*Kupferchelate*: Blaue Kristalle aus Äthanol. Schmp. 207–209° (korr.).

(C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>Cu (550.0) Ber. C 48.04 H 5.50 Gef. C 47.99 H 5.58

*Heptantetraon-(2.3.5.6)* (**16**): Die Spaltung von 8.0 g (33 mMol) **15** mit 40proz. *Schwefelsäure* liefert ein süßlich riechendes gelbes Öl, das wachsartig erstarrt. Rohausb. 3.5 g (68%), Sdp.<sub>13–14</sub> 120–127°. Die Umkristallisierung gelingt mit einiger Mühe aus n-Hexan zu fast farblosen Kristallen. Schmp. 82–84° (korr.).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (156.1) Ber. C 53.84 H 5.16 Gef. C 53.70 H 5.46

*Bestimmung der pK<sub>s</sub>-Werte von Acetylaceton, Hexantrion-(2.3.5) (2), Cyclohexandion-(1.3) und Heptantetraon-(2.3.5.6) (16) in Wasser bei 25°*: 0.07–0.1 g der reinen Ketone werden in 100 ccm bidestilliertem Wasser gelöst und mit carbonatfreier 0.0204 *n NaOH* unter Stickstoff-

<sup>7)</sup> J. Boeseken und F. Tellegen, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **57**, 138 (1938).

atmosphäre und kräftigem Rühren bei 25° potentiometrisch titriert. Es wird eine kombinierte Meßkette, bestehend aus Glas- und Kalomel-Elektrode, verwendet, die vor jeder Messung gegen wäßr. Pufferlösungen bei pH 3.00, 5.00 und 7.00 geeicht wird. Eine Korrektur für Flüssigkeitspotentiale unterbleibt. Wegen der großen Verdünnung werden die Aktivitäten den Konzentrationen der Substanzen gleichgesetzt. Folgende  $pK_s$ -Werte wurden aus mehreren Messungen ermittelt: Acetylaceton<sup>8)</sup>  $8.85 \pm 0.01$ ; Hexantrion-(2.3.5) (2)  $7.87 \pm 0.03$ ; Cyclohexandion-(1.3)<sup>9)</sup>  $5.22 \pm 0.01$ ; Heptantetraon-(2.3.5.6) (16)  $4.68 \pm 0.03$ .

<sup>8)</sup> M. L. Eidinoff, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2072 (1945).

<sup>9)</sup> G. Schwarzenbach und K. Lutz, Helv. chim. Acta **23**, 1147 (1940).