

Synthesen mit substituierten Malondialdehyden, XV¹⁾

Japp-Klingemann-Reaktion des Fluormalondialdehyds

Christian Reichardt* und Klaus Halbritter²⁾

Fachbereich Chemie der Universität Marburg, D-3550 Marburg/Lahn, Lahnberge

Eingegangen am 7. Februar 1973

Fluormalondialdehyd (**1**) reagiert mit Benzoldiazoniumchlorid unter *Japp-Klingemann*-Spaltung zum 1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon (**3**), dessen Feinstruktur durch IR-, ¹H-NMR-, ¹⁹F-NMR- und UV/Vis-spektroskopische Messungen bestimmt wird.

Syntheses with Substituted Malondialdehydes, XV¹⁾

Japp-Klingemann Reaction of Fluoromalondialdehyde

Japp-Klingemann reaction of fluoromalondialdehyde (**1**) with benzenediazonium chloride yields 1-fluoroglyoxal-1-phenylhydrazone (**3**), the structure of which is determined by i.r., ¹H-n.m.r., ¹⁹F-n.m.r.- and u.v./vis-spectroscopic measurements.

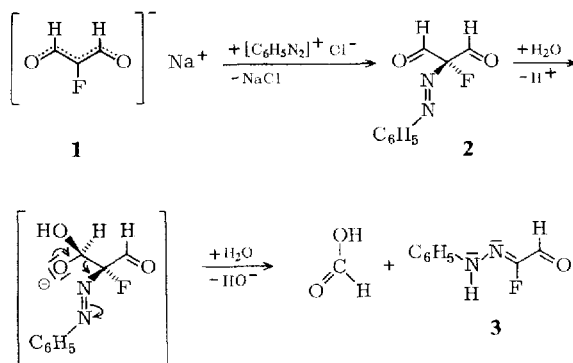
Der durch *Vilsmeier*-Formylierung von Fluoressigsäure kürzlich zugänglich gewordene Fluormalondialdehyd³⁾ läßt sich in mannigfaltiger Weise zur Gewinnung weiterer, auf andere Weise schwer zugänglicher, fluor-substituierter Verbindungen einsetzen⁴⁾. Nachfolgend wird die Umsetzung des Fluormalondialdehyds mit aromatischen Diazoniumsalzen beschrieben.

Während die als *Japp-Klingemann*-Reaktion⁵⁾ bekannt gewordene Umsetzung aromatischer Diazoniumsalze mit 2-substituierten 1,3-Diketonen und 3-Ketocarbonsäureestern ausführlich untersucht wurde⁶⁾, ist die entsprechende Reaktion mit 2-substituierten 1,3-Dialdehyden nur in wenigen Fällen studiert worden (Chlor-^{7,8)}, Brom-⁸⁾ und Nitromalondialdehyd⁹⁾. Eine genaue Feinstrukturuntersuchung der dabei erhaltenen Reaktionsprodukte steht noch aus.

Versetzt man eine mit Natriumacetat gepufferte wäßrige Lösung des Fluormalondialdehyd-Natriumsalzes **1** mit Benzoldiazoniumchlorid, so erhält man mit 76proz.

- 1) XIV. Mittel.: C. Reichardt und K. Schagerer, *Angew. Chem.*, im Druck; *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., im Druck.
- 2) Aus der Dissertation K. Halbritter, Univ. Marburg 1971.
- 3) C. Reichardt und K. Halbritter, *Liebigs Ann. Chem.* **737**, 99 (1970).
- 4) K. Halbritter, W.-D. Kermer und C. Reichardt, *Angew. Chem.* **84**, 68 (1972); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **11**, 62 (1972).
- 5) F. R. Japp und F. Klingemann, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **20**, 2942, 3284, 3398 (1887); *Liebigs Ann. Chem.* **247**, 190 (1888).
- 6) R. R. Phillips, *Org. Reactions* **10**, 143 (1959).
- 7) W. Dieckmann und L. Platz, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **38**, 2986 (1905).
- 8) M. O. Lozinskij und A. A. Gerškovič, *Zh. Org. Khim.* **8**, 785 (1972) (Russ.); *J. Org. Chem. USSR (Engl.)* **8**, 795 (1972).
- 9) Yu. V. Maksimov, S. M. Kvitko und V. V. Perekatin, *Zh. Org. Khim.* **8**, 332 (1972) (Russ.); *J. Org. Chem. USSR (Engl.)* **8**, 331 (1972) [*C. A.* **76**, 126 544 t (1972)].

Ausbeute eine gelbe kristalline Verbindung, der nach Elementaranalyse und spektroskopischen Eigenschaften die Konstitution **3** des bisher unbekanntenen 1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazons zukommen muß.



Die intermediär durch Kupplung gebildete Azoverbindung **2** stabilisiert sich durch hydrolytische Abspaltung eines der beiden Formylreste, da eine Umlagerung in die stabilere tautomere Mesoxaldialdehyd-2-phenylhydrazon-Form¹⁰⁾ in Ermangelung eines protomeriefähigen Wasserstoffatoms nicht möglich ist.

Während sich die **3** analoge, jodhaltige Verbindung aus dem Jodmalondialdehyd³⁾ nicht darstellen ließ, wurden entsprechend substituierte Verbindungen sowohl aus dem Benzoylaminomalondialdehyd¹¹⁾ als auch aus dem Cyclopropylmalondialdehyd¹²⁾ mit aromatischen Diazoniumsalzen erhalten.

Feinstruktur von **3**

Verbindung **3** kann in Lösung und in kristalliner Form in einer der vier Azoverbindungsformen **3a–d** oder in einer der beiden Phenylhydrazonformen **3e,f** vorliegen¹³⁾. Bisher war nicht eindeutig geklärt, in welcher dieser tautomeren Formen die *Japp-Klingemann*-Reaktionsprodukte substituerter Malondialdehyde vorliegen, oder ob ein Gleichgewicht zwischen zwei oder mehreren dieser Formen vorhanden ist.

Die folgenden spektroskopischen Befunde sprechen für das ausschließliche Vorliegen der offenen Phenylhydrazonform **3e** in Lösung (CCl_4 , CDCl_3):

a) Das IR-Spektrum von **3** weist bei 1703 cm^{-1} eine charakteristische Bande auf. Da **3a** eine $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingungsbande bei $1740\text{--}1750 \text{ cm}^{-1}$ hervorrufen müßte¹⁴⁾ und die $\text{C}=\text{C}$ - und $\text{N}=\text{N}$ -Valenzschwingungen der Azoenolformen **3b–d** bei niedrigeren Wellenzahlen erscheinen sollten¹⁵⁾, wäre diese Bande der $\text{C}=\text{O}$ -

¹⁰⁾ C. Reichardt und W. Grahn, Chem. Ber. **103**, 1065 (1970).

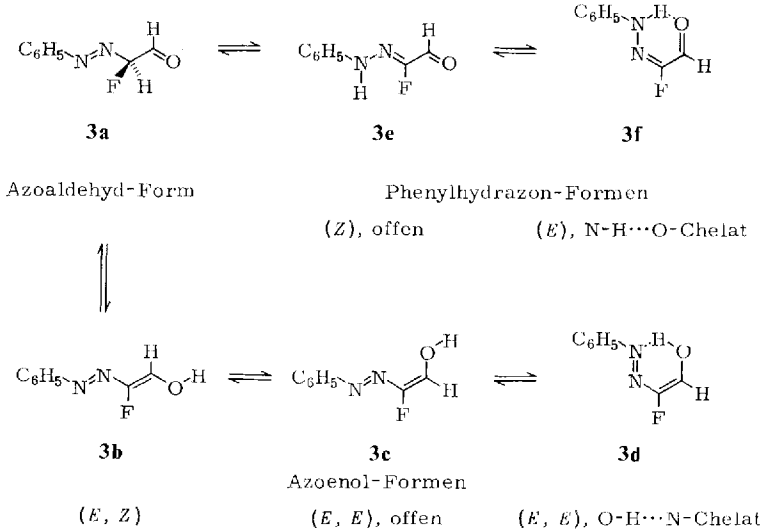
¹¹⁾ Diplomarbeit K. Schagerer, Univ. Marburg 1970.

¹²⁾ Diplomarbeit W. Preßler, Univ. Marburg 1973.

¹³⁾ Die Symbole (*E*) und (*Z*) beziehen sich auf die Konfiguration der $\text{N}=\text{N}$ -, $\text{C}=\text{C}$ - bzw. $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen.

¹⁴⁾ J. Cantacuzéne und D. Ricard, Bull. Soc. Chim. France **34**, 1587 (1967); E. Elvik, ebenda **31**, 2254 (1964).

¹⁵⁾ L. J. Bellamy, Advances in Infrared Group Frequencies, S. 280ff., Methuen, London 1969.



Valenzschwingung von **3e** oder **3f** zuzuordnen. Zwischen den beiden Phenylhydrazonformen **3e** und **3f** mit inter- bzw. intramolekularer Wasserstoffbrückenbildung kann anhand der Konzentrationsabhängigkeit der Lage der N—H-Valenzschwingungsbande entschieden werden. Wie Abb. 1 lehrt, weist eine 0,09 M Lösung von **3** in Tetrachlorkohlenstoff (Schichtdicke 0,05 cm) eine scharfe freie N—H-Valenzschwingungsbande bei 3370 cm^{-1} und eine breite Bande bei 3300 cm^{-1} auf. Letztere wird einer durch Wasserstoffbrückenbildung assoziierten NH-Gruppe zugeordnet. Beim Verdünnen auf ein Zehntel der ursprünglichen Konzentration verschwindet die Bande bei 3300 cm^{-1} fast vollständig, verbunden mit einer Zunahme der Intensität der Bande bei 3370 cm^{-1} . Dieser Befund — Bildung einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung bei höherer Konzentration — spricht für die offene Phenylhydrazonform **3e**.

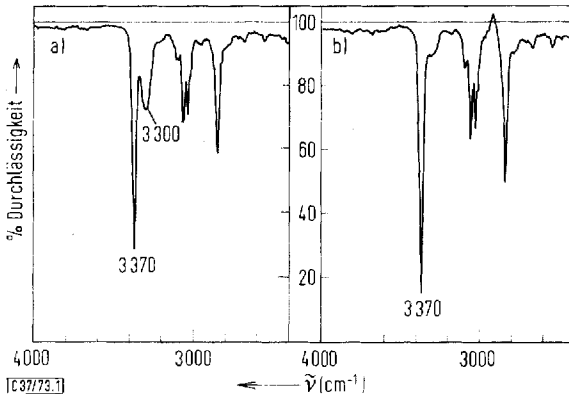


Abb. 1. Ausschnitt aus dem IR-Spektrum des 1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazons **3** in CCl_4 ; (a) 0,09 M, Schichtdicke 0,05 cm, (b) 0,009 M, Schichtdicke 0,5 cm

Die beiden Banden bei 3065 und 3035 cm^{-1} sind aromatischen C–H-Valenzschwingungen zuzuordnen, die Bande bei 2845 cm^{-1} der Aldehyd-C–H-Valenzschwingung.

b) Das bei 100 MHz in CDCl_3 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **3** besitzt neben dem Aromatenmultiplett bei 6,9–7,5 ppm und einem Dublett bei 9,13 ppm (Aldehyd-H, $^3J_{\text{FH}} = 22$ Hz) ein breites Singulett bei 8,69 ppm, das bei Zugabe von Deuteriumoxid verschwindet und einem OH- oder NH-Proton zugeordnet werden kann. Einen strengen Beweis dafür, ob dieses Proton am Stickstoff oder Sauerstoff gebunden ist, liefert die Isotopenmarkierung des dem Phenylkern benachbarten Stickstoffatoms mit ^{15}N (Kernspin $I = 1/2$). Die an der gewünschten Position markierte Verbindung **3** konnte durch Diazotieren von [^{15}N]Anilin (Anreicherungsgrad ca. 97%) mit nichtmarkiertem Natriumnitrit und anschließende Umsetzung des Diazoniumsalzes mit Natriumfluormalondialdehyd (**1**) erhalten werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum der ^{15}N -markierten Verbindung **3** (Abb. 2) ist an die Stelle des breiten Singulets bei 8,69 ppm ein Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten $^1J_{^{15}\text{N}\text{H}} = 96$ Hz und $^4J_{\text{FH}} = 2$ Hz getreten. Das Auftreten einer ^{15}N - ^1H -

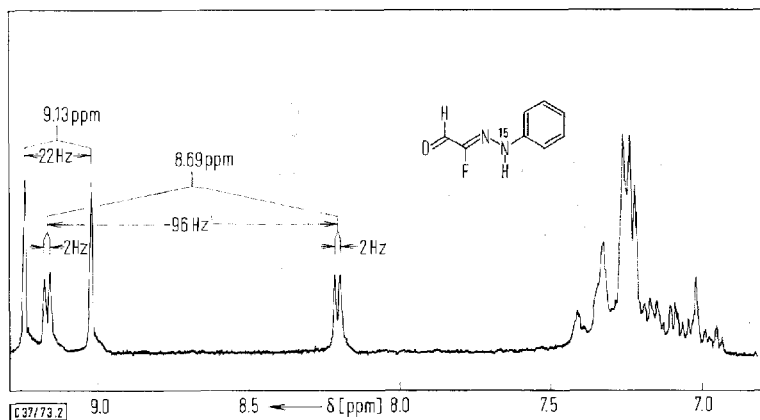


Abb. 2. ^1H -NMR-Spektrum einer ca. 10proz. Lösung von ^{15}N -markiertem 1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon **3** in CDCl_3 , aufgenommen bei 100 MHz

Kopplung von 96 Hz ist nur mit dem Vorliegen der beiden Phenylhydrazonformen **3e** oder **3f** zu vereinbaren^{16–19}. Ein rascher Wechsel des Protons zwischen dem

¹⁶ G. Binsch, J. B. Lambert, B. W. Roberts und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5564 (1964).

¹⁷ A. J. Bourn und E. W. Randall, *Mol. Phys.* **8**, 567 (1964); M. R. Bramwell und E. W. Randall, *Chem. Commun.* **1969**, 250.

¹⁸ Ähnliche ^{15}N - ^1H -Kopplungskonstanten wurden für eine Reihe anderer tautomerer ^{15}N -markierter Arylhydrazone gefunden:

^{18a} s. l. c. ¹⁰); C. Reichardt und W. Grahn, *Tetrahedron* **27**, 3745 (1971). — ^{18b} V. Bekárek, J. Dobas, J. Socha, P. Vetešník und M. Večeřa, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **35**, 1406 (1970). — ^{18c} G. J. Lestina und T. H. Regan, *J. Org. Chem.* **34**, 1685 (1969).

¹⁹ G. O. Dudek und E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4283 (1964); S. M. Bloom und G. O. Dudek, *J. Org. Chem.* **36**, 235 (1971).

Stickstoff- und Sauerstoffatom der chelatisierten Formen **3f** \rightleftharpoons **3d** kann ausgeschlossen werden, da die aus einem solchen Gleichgewicht resultierende Kopplungskonstante entschieden kleiner als 96 Hz sein müsste¹⁹⁾.

Aus der gemessenen ^{15}N - ^1H -Kopplung von 96 Hz kann man nach einer empirischen Gleichung, die die Größe der ^{15}N - ^1H -Kopplungskonstanten mit der Bindungshybridisierung am Stickstoff korreliert¹⁶⁾, auf einen ungefähren s-Charakter der N-H-Bindung von 35% schließen, was einer sp^2 -Hybridisierung des dem Phenylkern benachbarten N-Atoms von **3e** bzw. **3f** entspricht.

Schließlich gestattet die größere Schärfe des ^{15}NH -Signals die Bestimmung der Konzentrationsabhängigkeit seiner Lage. Beim Wechsel von einer 10proz. Lösung zu einer etwa 2,5proz. Lösung von **3** in CDCl_3 wandert das ^{15}NH -Signal um ca. 0,3 ppm nach höherem Feld, was für das Vorliegen der durch intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisierten Form **3e** spricht.

c) Eine wertvolle Information liefert das in Abb. 3 dargestellte ^{19}F -NMR-Spektrum von ^{15}N -markiertem **3**. Es weist ein in vier Dubletts aufgespaltenes Fluor-Resonanzsignal bei der für einen α -Fluoraldehyd ungewöhnlich geringen chemischen Verschiebung von nur $-98,9$ ppm (relativ zu CFCl_3 nach höherem Feld) auf²⁰⁾. Neben den beiden schon aus dem ^1H -NMR-Spektrum bekannten Kopplungskonstanten $^3J_{\text{FH}} = 22$ Hz und $^4J_{\text{FH}} = 2$ Hz findet man eine Aufspaltung von

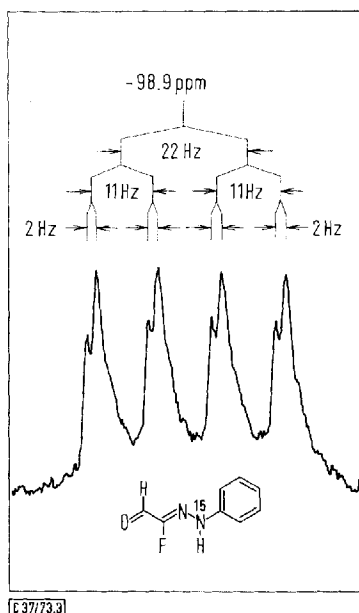


Abb. 3. ^{19}F -NMR-Spektrum von ^{15}N -markiertem 1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon (**3**), aufgenommen bei 94,1 MHz in CDCl_3 mit CFCl_3 als externem Standard (6proz. Lösung)

²⁰⁾ C. H. Dungan und J. R. van Wazer, Compilation of Reported ^{19}F NMR Chemical Shifts 1951 to 1967, Wiley-Interscience, New York 1970.

$^3J_{^{19}\text{F}^{15}\text{N}} = 11$ Hz. Eine solche entlang drei Bindungen über ein C- und ein ^{14}N -Atom vermittelte Kopplung ist unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden.

Lediglich beim $(\text{CF}_3)_2\text{P}^{15}\text{NH}_2$ wurde kürzlich mit $^3J_{^{19}\text{F}^{15}\text{N}} = -1.53$ Hz eine ^{19}F - ^{15}N -Kopplung über drei Bindungen hinweg beschrieben²¹⁾.

d) Schließlich spricht auch die mit $\lambda = 334$ nm relativ kurzwellige Lage des längstwelligen Absorptionsmaximums von **3** für das Vorliegen der Phenylhydrazonform **3e**, da die Phenylazogruppe von **3a–d** eine längerwellige Absorption bei ca. 400 nm bewirken sollte. UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen an den isomeren Brenztraubensäuremethylester-phenylhydrazonen²²⁾ lassen auch für **3f** eine längerwellige Absorption erwarten.

Aus allen Ergebnissen a) bis d) folgt, daß das *Japp-Klingemann*-Reaktionsprodukt des Fluormalondialdehyds in Lösung praktisch ausschließlich als offenes *1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon 3e* vorliegt.

Ein Vergleich der spektroskopischen Daten von **3e** mit denen der entsprechenden *Japp-Klingemann*-Produkte aus Chlor- und Brommalondialdehyd zeigt weitgehende Übereinstimmung, so daß für letztere in Einklang mit Literaturangaben⁸⁾ die Struktur von 1-Halogenglyoxal-1-phenylhydrazonen angenommen werden kann.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit. Der *Fa. Schering AG*, Berlin, danken wir für eine Chemikalienspende.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden auf dem Kofler-Mikroheiztisch (Fa. Reichert, Wien) bestimmt. — Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium *A. Bernhardt*, Elbach, durchgeführt. — Die Aufnahme der Absorptionsspektren geschah mit den Spektrographen Perkin-Elmer 521 und Beckman IR-20 A (IR), Beckman DK-2A (UV/Vis), und Varian HA-100 (^1H - und ^{19}F -NMR). Bei der Aufnahme des ^{19}F -NMR-Spektrums wurde ein mit CFCl_3 gefülltes zugeschmolzenes Kapillarröhrchen als externer Standard in das Meßröhrchen eingeführt. Zur Kalibrierung wurde die Seitenbanden-Technik benutzt.

Fluormalondialdehyd-Natriumsalz (1): Darstellung nach Lit.³⁾.

1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon (3): 0.33 g (3.5 mmol) frisch dest. Anilin in 1.5 ml ca. 18.5proz. Salzsäure (ca. 8.75 mmol) wurden unterhalb von 5°C mit einer Lösung von 0.24 g (3.5 mmol) Natriumnitrit in 1.5 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde zu einer Lösung von 0.39 g (3.5 mmol) Natriumfluormalondialdehyd (**1**) und 0.29 g (3.5 mmol) Natriumacetat in 3.0 ml Wasser gegeben. Nach 1stdg. Rühren bei 0 bis 5°C wurde der Niederschlag abfiltriert und über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet. Man erhielt 0.44 g (76%) gelbe Kristalle, die bei 99 – 100°C schmolzen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus n-Hexan stieg der Schmp. auf 100.5 – 102.0°C .

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (log ϵ) 233.4 (4.03) und 334.0 nm (4.38). — IR (KBr): 3235 (m), 3110 (w), 3030 (w), 2960 (w), 1690 (s), 1572 (s), 1521 (m), 1495 (s), 1445 (w), 1368 (w), 1322 (m), 1290 (w), 1225 (s), 1169 (s), 1073 (w), 909 (w), 822 (s), 750 (s), 693 (s) und 640 cm^{-1} (w). — ^1H -NMR (ca. 10proz. Lösung in CDCl_3): 6.9–7.5 (m), 8.69 (s, verschwindet bei Zugabe von D_2O) und 9.13 ppm (d, $^3J_{\text{FH}} = 22$ Hz) im Intensitätsverhältnis 5:1:1.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ (166.2) Ber. C 57.83 H 4.25 N 16.86 Gef. C 57.68 H 4.50 N 16.70

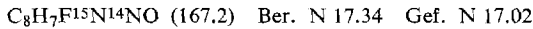
²¹⁾ A. H. Cowley, J. R. Schweiger und S. L. Manatt, Chem. Commun. **1970**, 1491.

²²⁾ R. A. Abramovitch und I. D. Spenser, J. Chem. Soc. **1957**, 3767.

²³⁾ S. Trofimenko, J. Org. Chem. **28**, 3243 (1963).

¹⁵N-markiertes *1-Fluorglyoxal-1-phenylhydrazon* (3): Nach der vorstehenden Vorschrift unter Verwendung von ¹⁵N-markiertem Anilin (Anreicherungsgrad 96.8 ± 0.1%). Gelbe Kristalle vom Schmp. 100–101°C.

¹H-NMR (ca. 10proz. Lösung in CDCl₃): 6.9–7.5 (m), 8.69 (dd, ¹J_{15N1H} = 96 Hz, ⁴J_{FH} = 2 Hz, verschwindet bei Zugabe von D₂O) und 9.13 ppm (d, ³J_{FH} = 22 Hz) im Intensitätsverhältnis 5:1:1. Das Signal bei 8.69 ppm wird beim Verdünnen der Lösung nach höherem Feld verschoben. — ¹⁹F-NMR (ca. 6proz. Lösung in CDCl₃): –98.9 ppm (m, ³J_{FH} = 22 Hz, ³J_{19F15N} = 11 Hz, ⁴J_{FH} = 2 Hz).



1-Chlorglyoxal-1-phenylhydrazon: Darstellung nach Lit.⁷⁾. Gelbe Kristalle vom Schmp. 141°C (Lit.: 141°C⁷⁾).

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (log ε) 233.4 (4.02) und 335.0 nm (4.38). — ¹H-NMR (8proz. Lösung in CD₃CN): 6.9–7.5 (m), 9.41 (s) und 9.5 ppm (s, verschwindet bei Zugabe von D₂O) im Intensitätsverhältnis 5:1:1.

1-Bromglyoxal-1-phenylhydrazon: 3.7 g (40 mmol) Anilin in 18 ml ca. 17proz. Salzsäure (ca. 100 mmol) wurden unterhalb von 5°C mit einer Lösung von 2.8 g (40 mmol) Natriumnitrit in 16 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde zu einer Lösung von 6.1 g (40 mmol) Brommalondialdehyd²³⁾ und 6.6 g (80 mmol) Natriumacetat in 150 ml Wasser gegeben. Nach 10stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet. Man erhielt 8.1 g (90%) gelbe Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96proz. Äthanol bei 150°C schmolzen (Lit.: 145–146°C⁸⁾). Die gelben Nadeln färben sich im Laufe der Zeit oberflächlich orange.

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (log ε) 232.5 (3.98) und 336.4 nm (4.33). — ¹H-NMR (4proz. Lösung in CDCl₃): 6.9–7.6 (m), 8.90 (s, verschwindet bei Zugabe von D₂O) und 9.32 ppm (s) im Intensitätsverhältnis 5:1:1.

[37/73]