

Reaktionen mit Cyclobutendionen, XXXII¹⁾

Nachweis des 3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobuten-1-yl Diazomethans

Walter Ried*, Walter Kuhn²⁾ und Arthur H. Schmidt

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt,
D-6000 Frankfurt/Main, Robert-Mayer-Str. 7/9 *)

Eingegangen am 14. September 1973

Bei Umsetzung von 3-Brom-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**1**) mit überschüssigem Diazomethan entstehen die Tetrahydrocyclopentapyrazole **2** und **3**, wobei das Insertionsprodukt **6** als Zwischenstufe angenommen wird. Die Umsetzung von **1** mit Diazomethan in Gegenwart von Triäthylamin führt zu **9** und legt das intermediäre Auftreten von Dioxo-phenylcyclobutenyldiazomethan **7** nahe. Bei Verwendung von Pyridin anstelle von Triäthylamin entsteht das Dihydropyridylcyclobutendion **11**, das auch durch Einwirkung von Diazomethan auf das Pyridiniumbromid **10** erhalten wird.

Reactions with Cyclobutenediones, XXXII¹⁾

Identification of 3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobutene-1-yl Diazomethane

The reaction of 3-bromo-4-phenyl-3-cyclobutene-1,2-dione (**1**) with excess of diazomethane produces the tetrahydrocyclopentapyrazoles **2** and **3**, assuming **6** as an intermediate. Reaction of **1** with diazomethane in the presence of triethylamine affords **9** and suggests **7** as intermediate. The use of pyridine, surprisingly, leads to the dihydropyridylcyclobutenedione **11** which is also obtained from the pyridinium bromide **10** with diazomethane.

1) Umsetzung von 3-Brom-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion mit überschüssigem Diazomethan

Über die Umsetzung von Säurehalogeniden mit Diazomethan liegt ein breites Erfahrungsmaterial vor. Je nach Reaktionsbedingungen entstehen Diazoketone oder α -Halogenketone, die infolge ihrer hohen Reaktivität den präparativen Wert dieses Verfahrens bedingen³⁾. In Fortführung unserer Arbeiten über die Umsetzung von Diazoalkanen mit Cyclobutendionen^{4,5)} erschien somit eine Untersuchung der Einwirkung von Diazomethan auf das vinylloge Säurebromid **1** von präparativem und mechanistischem Interesse.

*) Neue Adresse: Institut für Organische Chemie, Laboratorium Niederrad – Chemie für Mediziner – , D-6000 Frankfurt/M. 70, Theodor-Stern-Kai 7.

1) XXXI. Mittell.: W. Ried, A. H. Schmidt, W. Kuhn und A. Bierendempfel, Tetrahedron Lett. 1972, 3885.

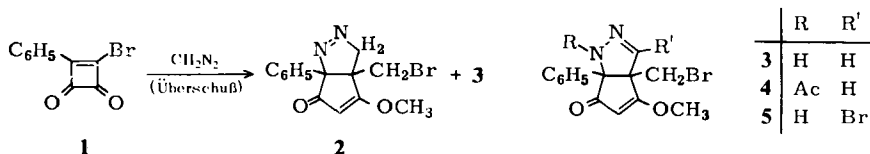
2) Teil der Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1973.

3) Zusammenfassender Artikel: F. Weygand und H. J. Bestmann, Angew. Chem. 72, 535 (1960), dort weitere Literatur.

4) W. Ried, W. Kuhn und A. H. Schmidt, Angew. Chem. 83, 764 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 736 (1971).

5) W. Ried, A. H. Schmidt, W. Kuhn und A. Bierendempfel, Tetrahedron Lett. 1972, 3885.

Wird zu einer Lösung von 1 in absol. Tetrahydrofuran der ca. 5-fache Überschuß ätherischen Diazomethans getropft, so werden die Produkte 2 und 3 in etwa gleicher Ausbeute isoliert. Eine Umkehrung der Zusammengabe der Reaktanten führte zu keiner Änderung des Reaktionsverlaufes.



Unter dem Einfluß von Säuren isomerisiert 2 leicht zu 3. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid entsteht aus 2 wie auch aus 3 das *N*-Acetylderivat 4. Erwartungsgemäß bildet sich bei der Einwirkung von Brom auf 3 das Bromierungsprodukt 5.

Eine CH₂Br-Gruppe als gemeinsames Strukturelement der Verbindungen 2–5 ergibt sich eindeutig aus dem ¹H-NMR-Spektrum. Da die CH₂Br-Gruppe an ein Asymmetriezentrum geknüpft ist, wird stets ein AB-System beobachtet⁶⁾ (Tab.).

Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der CH₂Br-Protonen in 2–5

	2	3	4	5
J_{AB} (Hz)	11.5	11.5	11.5	11.5
δ_A (Hz)	217	217	206	223
δ_B (Hz)	173	173	168	166
$\delta_A - \delta_B$ (Hz)	44	44	38	57

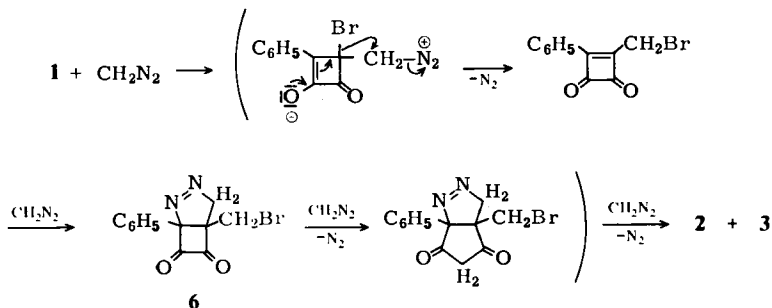
Das Bromatom in 5 bewirkt eine etwas größere Änderung der Differenzen der chemischen Verschiebungen als die Acetylgruppe in 4. Wir nehmen daher an, daß sich das Bromatom in 5 in größerer Nähe zur CH₂Br-Gruppe befindet als die Acetylgruppe und erschließen daraus mit Vorbehalt die Additionsrichtung des Diazomethans in 2–5.

Die Struktur des zweiten cyclischen Teilsystems der Verbindungen 2 und 3 wurde durch Spektrenvergleich mit den bei der Umsetzung von Diazomethan mit Diphenylcyclobutendion erhaltenen Produkten⁴⁾ festgelegt. In den IR-Spektren von 2 und 3 treten ebenfalls bei 1590 bzw. 1600 cm⁻¹ die Valenzschwingungen der Cyclopentenon-C=C-Doppelbindungen als intensivste Banden auf. Die C=O-Valenzschwingungen bei 1710 bzw. 1690 cm⁻¹ sowie die C–H-Valenzschwingung der OCH₃-Gruppe bei 2950 cm⁻¹ entsprechen ebenfalls den dort gefundenen Werten. Das Auftreten der N=N-Valenzschwingung in 2 bei 1550 und der N–H-Valenzschwingung in 3 bei 3320 cm⁻¹ runden das Bild ab.

Da die UV-Spektren von 2 und 3 mit den Spektren der entsprechenden Verbindungen (siehe Lit.⁴⁾) bezüglich der Extinktionskoeffizienten nahezu und bezüglich der Maxima deckungsgleich sind, ist damit der gleichartige Grundkörper in hohem Maße wahrscheinlich. Dieser Befund erlaubt allerdings keine Schlüsse auf die Enolisierungs- und Methylierungsrichtung bei der Bildung von 2 und 3. Angesichts des

⁶⁾ K. Mislow, Einführung in die Stereochemie, S. 87, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1967.

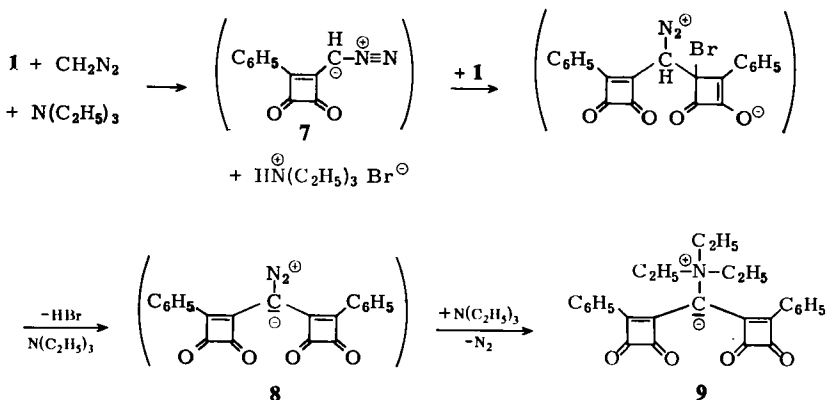
negativen induktiven Effekts der CH_2Br -Gruppe halten wir die in den Formelbildern angegebene Richtung für wahrscheinlich. Wir schlagen somit folgenden Reaktionsablauf vor, der hinsichtlich der Stufenfolge von Cycloaddition und Ringerweiterung weiterer Stützung bedarf.



2. Umsetzung von 3-Brom-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion mit Diazomethan in Gegenwart von organischen Basen

a) Triäthylamin

Bei der Durchführung der unter 1. beschriebenen Reaktion in Gegenwart von Triäthylamin unter schonenden Bedingungen isolierten wir das Ylid **9**. Der Strukturbeweis stützt sich auf die Elementaranalyse, das Auftreten von Banden bei 1760 und 1730 cm^{-1} , einem für Vierringcarbonylgruppen charakteristischen Absorptionsbereich im IR-Spektrum⁷⁾ sowie auf das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Dieses zeigt neben dem Signal für aromatische Protonen ein Quartett bei $\delta = 3.48$ ppm und ein Triplett bei $\delta = 1.22$ ppm im Flächenverhältnis 10:6:9. Im Massenspektrum von **9** erscheint ein Peak bei $m/e = 101.1201$, der auf Triäthylamin als Fragmentierungsstück hinweist. **9** addiert HCl -Gas unter Bildung eines hydrolyseempfindlichen, farblosen Salzes, das jedoch nicht weiter untersucht wurde. Unter dem Einfluß anorganischer Basen erleidet **9** rasche Zersetzung.

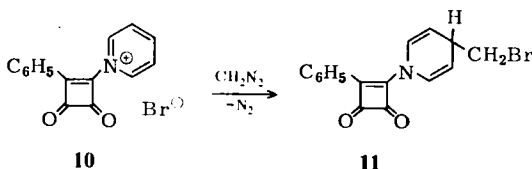


⁷⁾ W. Ried und A. H. Schmidt, *Angew. Chem.* **84**, 1048 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 997, (1972).

Das als Zwischenstufe bei der Bildung von **9** angenommene 3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobuten-1-yl-diazomethan (**7**) vermag infolge seiner hohen Nucleophilie unumgesetztes **1** unter Bildung der Diazoverbindung **8** anzugreifen. Ähnlich dem Verhalten von Diazotetraphenylcyclopentadien gegenüber Lewis-Basen⁸⁾ reagiert **8** dann mit Triäthylamin unter Bildung des Ylids **9** und Abspaltung von Stickstoff.

b) Pyridin

Die in 2. a) beschriebene Umsetzung sollte bei Verwendung anderer Basen prinzipiell gleichartig verlaufen. Überraschender Weise ist dies nicht der Fall. Läßt man auf **1** eine Lösung von Diazomethan und Pyridin einwirken, so entsteht **11**.



Seine Bildung läßt erkennen, daß **1** mit Pyridin rascher reagiert als mit Diazomethan. Das Pyridiniumbromid **10** läßt sich als Zwischenstufe nachweisen: Tropft man zu einer Lösung von **1** die äquimolare Menge Pyridin, so wird **10** als tiefgelbe Verbindung isoliert. Eine Suspension von **10** in absol. Tetrahydrofuran liefert mit Diazomethan **11**.

Der Strukturbeweis von **11** gründet sich auf die Elementaranalyse sowie spektroskopische Daten. Im IR-Spektrum findet man Vierringcarbonylbanden bei 1790 und 1760 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist auf die Aufhebung des aromatischen Charakters des Pyridinteils hin. Außer dem 5 Protonen entsprechenden Aromatensignal des Phenylrings findet man bei $\delta = 7.4\text{--}6.4$ ppm ein breites Signal, das wir den beiden Protonen in 2,6-Stellung des Pyridylteils zuordnen. Das 3- und 5-H erscheinen bei $\delta = 5.28$ ppm als Dublett von Dubletts ($J = 9$ und 3 Hz). Die restlichen 3 Protonen finden sich als komplexes Multipllett bei $\delta = 3.7\text{--}3.3$ ppm.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* für die Förderung dieser Arbeit. W. Kuhn dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren sind in KBr aufgenommen (Perkin-Elmer, Modell 337) und alle Substanzen bei 40°C i. Vak. getrocknet. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem 100 MHz HA 100 Spektrometer der Firma Varian aufgenommen.

Bei allen säulenchromatographischen Trennungen wurde Kieselgel Woelm 0.05–0.2 mm verwendet.

Umsetzung von 3-Brom-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (1) mit überschüssigem Diazomethan: Zur Lösung von 2.4 g (10 mmol) **1** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wird unter Rühren

⁸⁾ D. Lloyd, M. J. C. Singer, M. Regitz und A. Liedhegener, *Chim. Int. (Paris)* **1967**, 324.

und Kühlung mit Eiswasser in 30 min ein Überschuß von 5 Moläquivv. einer äther. Diazomethanlösung getropft. Nach 14 h Stehen im Kühlschrank folgt säulenchromatographische Trennung mit Benzol/Essigester (1:1) als Fließmittel.

1. Fraktion: 400 mg gelbes Öl. Gemäß Dünnschichtchromatogramm handelt es sich um ein Gemisch aus nichtumgesetztem **1** und 3-Methoxy-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion, entstanden durch Hydrolyse von **1** mit der nicht völlig trockenen äther. Diazomethanlösung und nachfolgende Methylierung.

2. Fraktion: *3a-Brommethyl-4-methoxy-6-oxo-6a-phenyl-1,3a,6,6a-tetrahydrocyclopentapyrazol* (**2**): 1.1 g gelbliches Öl, das nach einiger Zeit in Tetrachlorkohlenstoff zu blaßgelben Kristallen erstarrt. Schmp. 141–143°C (Zers.), Ausb. 1 g. — IR: $\nu\text{C}-\text{H}$ 3100, 3030, 2950, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1710, $\nu\text{C}=\text{C}$ 1600, $\nu\text{N}=\text{N}$ 1550 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (321.0) Ber. C 52.42 H 4.08 Br 24.92 N 8.74 10CH_3 9.88
Gef. C 52.1 H 4.04 Br 25.53 N 8.88 OCH_3 9.88

3. Fraktion: *3a-Brommethyl-4-methoxy-6-oxo-6a-phenyl-1,3a,6,6a-tetrahydrocyclopentapyrazol* (**3**): 1.1 g gelbliches Öl, das nach einiger Zeit aus Methanol blaßgelb kristallisiert. Schmp. 153–154°C (Zers.), Ausb. 1 g. — IR: $\nu\text{N}-\text{H}$ 3320, $\nu\text{C}-\text{H}$ 3100–3030, 2950, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1690 $\nu\text{C}=\text{C}$ 1590 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (321.0) Ber. C 52.42 H 4.08 Br 24.92 N 8.74 10CH_3 9.88
Gef. C 52.40 H 4.09 Br 24.95 N 8.84 OCH_3 9.90

Kocht man **2** einige Zeit in Methanol, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt wurden, so wandelt es sich quantitativ in **3** um.

1-Acetyl-3a-brommethyl-4-methoxy-6-oxo-6a-phenyl-1,3a,6,6a-tetrahydrocyclopentapyrazol (**4**): 320 mg (1 mmol) **3** werden in 30 ml Acetylchlorid 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Hydrolysieren mit Wasser und Abdestillieren verbleibt eine gelbliche Kristallmasse, die aus Benzol umkristallisiert wird. **4** enthält ein halbes mol Kristallbenzol. Farblose Prismen, Schmp. 186–187°C, Ausb. 250 mg (69%). — IR: $\nu\text{C}-\text{H}$ 3100, 3070, 2940, 2840, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1700, 1670, $\nu\text{C}=\text{C}$ 1600 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_6$ (363.2) Ber. C 56.80 H 4.52 Br 19.9 N 7.22
Gef. C 56.44 H 4.60 Br 20.0 N 7.22

2 ergibt unter gleichen Bedingungen in 61 proz. Ausb. ebenfalls **4** (Misch-Schmp., IR-Vergleich).

3-Brom-3a-brommethyl-4-methoxy-6-oxo-6a-phenyl-1,3a,6,6a-tetrahydrocyclopentapyrazol (**5**): 320 mg (1 mmol) **3** werden in 20 ml heißem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Abkühlen auf 0°C bis zur bleibenden Färbung mit Brom versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert; schwach graue Nadeln. Schmp. 189°C (Zers.), ab 140°C Braunfärbung, Ausb. 200 mg (50%). — IR: $\nu\text{N}-\text{H}$ 3290, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1700, $\nu\text{C}=\text{C}$ 1600 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (399.9) Ber. C 42.00 H 3.01 Br 40.00 N 7.01 10CH_3 7.75
Gef. C 41.82 H 3.06 Br 40.06 N 6.89 OCH_3 7.63

Bis(3,4-dioxo-2-phenyl-1-cyclobuten-1-yl)(triäthylammonio)methanid (**9**): Zu 2.4 g (10 mmol) **1** in 400 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man bei –15°C unter Rühren in 1 h eine Mischung von 20 ml äther. Diazomethan (etwa 10 mmol) und 1.34 g Triäthylamin (15 mmol) in 100 ml absol. Tetrahydrofuran. Bereits nach Zugabe von 10 ml nimmt die Lösung eine grüne Farbe an, die sich immer mehr vertieft. Gegen Ende der Reaktion fällt **9** in unreiner Form aus. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels chromatographiert man mit Acetonitril als Laufmittel. **9** läuft tiefgrün als letzte Fraktion aus. Aus Äthanol tiefgrüne Blättchen, Schmp. 172–178°C (Zers.), Ausb. 700 mg (33%).

IR: $\nu_{\text{C-H}}$ 3050, 2990, $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1730, $\nu_{\text{C=C}}$ 1670, 1530, $\nu_{\text{C-H}}$ 1490, 1450, 1400 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, TMS i. St.): $\delta = 7.9-7.3$ ppm m (10H), 3.48 q (6H), $J = 7$ Hz, 1.22 t (9H), $J = 7$ Hz.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (427.5) Ber. C 75.86 H 5.90 N 3.28 O 14.97

Gef. C 75.74 H 5.80 N 3.14 O 15.10

3-(4-Brommethyl-1,4-dihydro-1-pyridyl)-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**11**): Zu 2.4 g (10 mmol) **1** in 150 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man bei -15°C in 3 h unter Rühren eine Mischung von 20 ml äther. Diazomethan (etwa 10 mmol) und 1.2 ml Pyridin (15 mmol) in 85 ml absol. Tetrahydrofuran. Es fällt ein brauner Feststoff aus. Man destilliert das Lösungsmittel ab und chromatographiert mit Chloroform als Laufmittel.

1. Fraktion: 50 mg **1**.

Die zweite und dritte Fraktion bestanden aus einem Stoffgemisch. Die Fraktionen wurden vereinigt und nochmals chromatographiert.

1. Fraktion: 350 mg 3-Methoxy-4-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion.

2. Fraktion: 500 mg gelbes Öl, das aus Benzol/Cyclohexan 450 mg gelbes, feinkristallines **11** ergab. Schmp. 144°C (Zers.), ab 142°C tiefrote Färbung, Ausb. 14%. — IR: $\nu_{\text{C-H}}$ 3110–3000, 2960, 2830, $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1760, 1730, $\nu_{\text{C=C}}$ 1600–1540 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, TMS i. St.): $\delta = 7.7-7.6$ ppm m (5H), 7.4–6.4 breiter Buckel (2H), 5.28 dd, $J = 9$ und 3 Hz (2H), 3.7–3.3 m (3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ (330.2) Ber. C 58.24 H 3.67 Br 24.22 N 4.24 O 9.68

Gef. C 58.20 H 3.90 Br 24.11 N 4.30 O 9.91

Darstellung von 11 aus dem Pyridiniumsalz 10⁹⁾ und Diazomethan: Zu 1.2 g (5 mmol) **1** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 0.4 ml (5 mmol) Pyridin. Sofort fällt **10** als tiefgelber Niederschlag aus, der isoliert, mit etwas absol. Tetrahydrofuran gewaschen und wieder in absol. Tetrahydrofuran aufgeschlämmt wurde. Unter Eis/Kochsalzkühlung tropft man 30 ml äther. Diazomethan (etwa 15 mmol) zu, hydrolysiert nach 1 h mit 40 ml Wasser, destilliert alles Lösungsmittel ab und chromatographiert mit Chloroform als Laufmittel. Man isoliert als erste Fraktion 150 mg **11** (7%), mit dem früher dargestellten Produkt identisch.

⁹⁾ Dissertation A. H. Schmidt, Univ. Frankfurt a. M. 1970.