

Umsetzungen von Ketonen mit azavinylogenen Säureamiden

Theodor Severin*, Reinhard Adam und Holger Lerche

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

Eingegangen am 11. November 1974

Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylengruppe reagieren mit Monohydrazonen des Glyoxals in Gegenwart von Basen zu den entsprechenden Hydrazoneäthyliden-Derivaten (16 + 12, 13 oder 15 \rightarrow 19 bzw. 17). Aus diesen Verbindungen lassen sich durch Hydrolyse bzw. Reduktion 4-Ketocarbonsäuren 22, 4-Ketoaldehyde 27, Pyrrole 28, 29 oder *N*-Aminopyrrole 31, 35, 37 darstellen.

Reactions of Ketones with Azavinylogous Carboxamides

Ketones with a methyl or methylene group in the α -position react with monohydrazones of glyoxal in the presence of bases to give hydrazoneethylidene derivatives (16 + 12, 13 or 15 \rightarrow 19 or 17). From these compounds 4-ketocarboxylic acids 22, 4-ketoaldehydes 27, pyrroles 28, 29, and *N*-aminopyrroles 31, 35, 37 can be prepared.

1,4-Dicarbonylverbindungen sind geeignete Ausgangsprodukte zur Synthese von Furanen, Pyrrolen, Thiophenen und Cyclopentenonen. Wir haben zwei Verfahren beschrieben, die die Darstellung von gesättigten und ungesättigten 1,4-Diketonen auf einfache Weise ermöglichen^{1,2)}. Die notwendigen Reaktionsschritte sind dem Formelschema zu entnehmen.

Eine Carbonylverbindung mit α -ständiger Methylengruppe wird entweder mit 1-Dimethylamino-2-nitropropen (2) zum *aci*-Nitropropyliden-Derivat 3¹⁾ oder mit 2-Arylhyaazonopropional 6 zum entsprechenden Arylhyaazonopropyliden-Derivat 7²⁾ umgesetzt. Die ungesättigten 1,4-Diketone 4 erhält man durch hydrolytische Spaltung von 3 oder 7, die gesättigten (5) durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid. Danach konnte man annehmen, daß über eine Umsetzung von Ketonen mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (8) bzw. Monohydrazonen des Glyoxals (12, 13) 4-Ketoaldehyde zugänglich sein würden.

Wie wir in einer Reihe von Veröffentlichungen gezeigt haben, reagieren CH-acide Verbindungen mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (8) in Gegenwart von Alkoholat in meist guter Ausbeute zu den entsprechenden *aci*-Nitroäthyliden-Derivaten 9³⁾. Bei Verbindungen des Typs 9 ist aber die direkte Umwandlung der endständigen *aci*-Nitrogruppen in Aldehyd-Funktionen nach unseren bisherigen Ergebnissen von störenden Nebenreaktionen begleitet. Zwar kann man über *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindungen 11

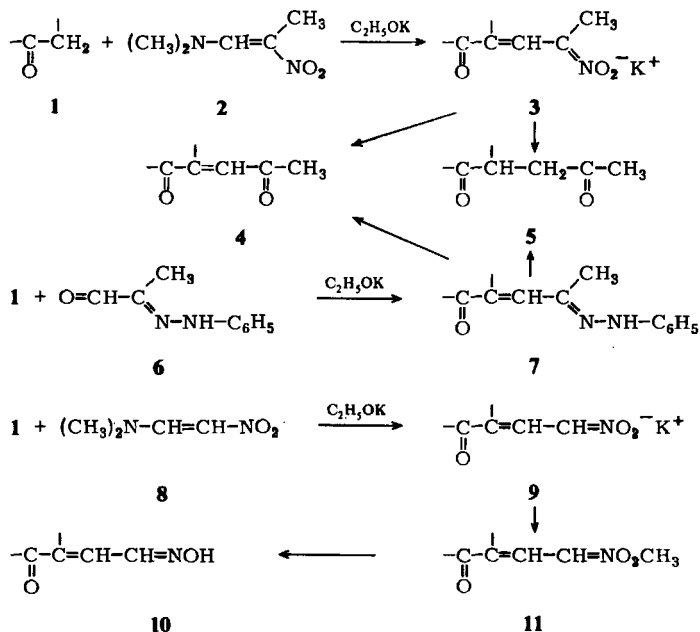
¹⁾ Th. Severin und D. König, Chem. Ber. 107, 1499 (1974).

²⁾ Th. Severin und R. Adam, Chem. Ber. 108, 88 (1975).

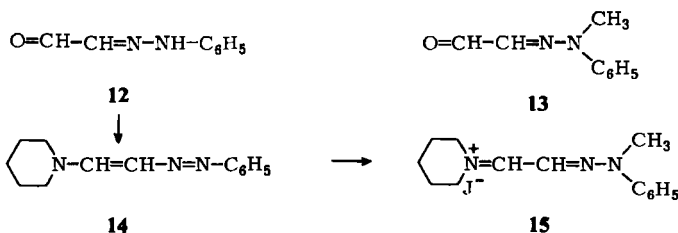
³⁾ Th. Severin, P. Adhikary, E. Dehmel und I. Eberhard, Chem. Ber. 104, 2856 (1971), und vorhergehende Mitteil. dieser Reihe.

und deren thermische Zersetzung Oxime 10 erhalten⁴⁾, jedoch bedingt dieses Verfahren mehrere Reaktionsschritte und ist damit aufwendig.

Daher erschien es zweckmäßig, den Weg über die Hydrazoneäthyliden-Verbindungen näher zu untersuchen.



Carrasco und Bartulin haben bereits einige CH-acide Verbindungen, darunter die Ketone Acetophenon und Cyclohexanon mit dem Mono(methylphenylhydrazon) des Glyoxals (13) und Piperidin als Katalysator zu den entsprechenden Hydrazoneäthyliden-Derivaten umgesetzt⁵⁾. Folgereaktionen wurden nicht beschrieben. Das aus Glyoxal und Phenylhydrazin in 52proz. Ausbeute leicht darstellbare Monophenylhydrazon 12 reagiert mit Piperidin bei Raumtemperatur zum kristallinen Phenylazoamin 14.

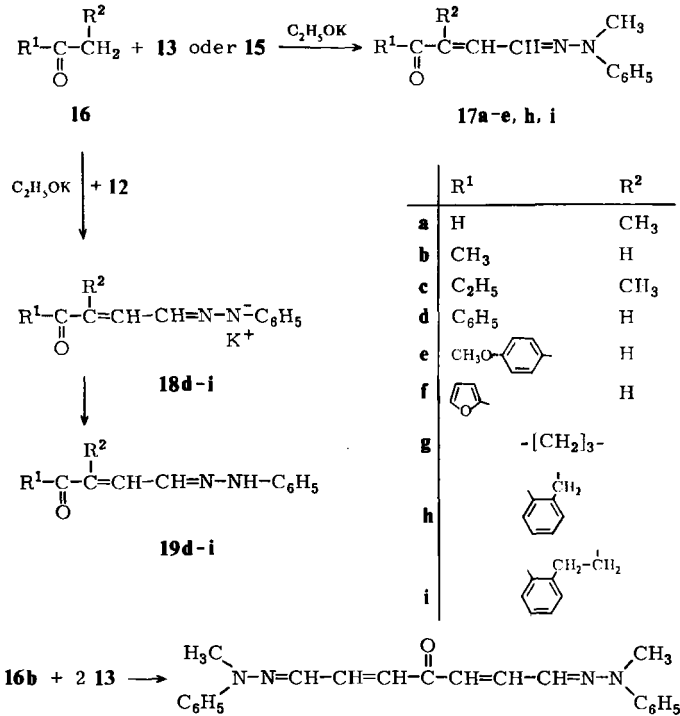


⁴⁾ Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. 98, 3847 (1965).

⁵⁾ D. Carrasco und F. Bartulin, Rev. Real Acad. Cienc. Exactas, Fis. Natur. Madrid 62, 485 (1968) [C. A. 70, 28512n (1969)].

Die Struktur folgt aus der Elementaranalyse und wird durch die Spektren bestätigt (s. exp. Teil). **14** reagiert mit Methyljodid bereits bei Raumtemperatur zu dem gelben Salz **15**. Daß dabei das am Phenylring befindliche N-Atom alkyliert worden ist, ergibt sich aus den weiteren Umsetzungen. Formal kann man **12** und **13** als azavinylige Säureamide und somit **15** als azavinyliges Amidiniumsalz auffassen.

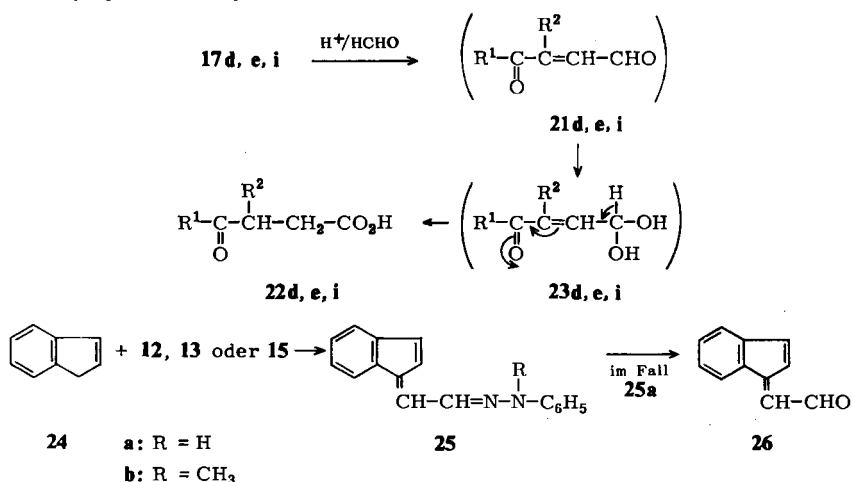
Wir haben die Hydrazone **12** und **13** sowie das alkylierte Azoenamin **15** mit einer Reihe von Ketonen und Aldehyden sowie einigen anderen CH-aciden Verbindungen unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt und eingehend die Folgereaktionen untersucht. Die Ergebnisse sind im Formelschema enthalten.



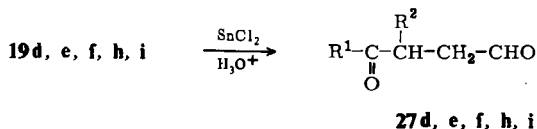
13 reagiert mit allen bisher untersuchten Carbonylverbindungen in Gegenwart von Piperidin als Katalysator in hoher Ausbeute zu den Hydrazoneäthyliden-Derivaten. Wesentlich rascher verläuft die Umsetzung mit Alkoholat. Verwendet man **12** und Alkoholat, so erhält man zunächst die stark farbigen Salze **18**, die schon durch Wasser hydrolysiert werden. Das Methylderivat **13** brachte bei einigen einfachen aliphatischen Ketonen höhere Ausbeuten bzw. reinere Produkte. Ebenso glatt reagiert das alkylierte Azoenamin **15** mit Ketonen zu den Derivaten **17**. Aus 1 mol Aceton (**16b**) und 2 mol **13** konnte auch das Bis-Substitutionsprodukt **20** dargestellt werden.

Die hydrolytische Spaltung des Hydrazons **17d** mit Salzsäure/Formaldehyd ergab nicht den zunächst erwarteten ungesättigten 4-Ketoaldehyd **21d**, vielmehr wurde 3-Benzoylpropionsäure (**22d**) isoliert.

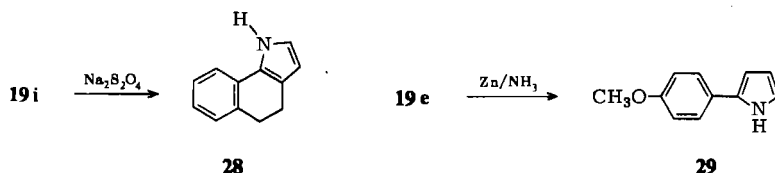
Analog reagieren die Hydrazone 17e und 17i. Offenbar unterliegen die zunächst gebildeten Dicarboxylverbindungen in saurem Medium einer intramolekularen Disproportionierung. Für eine derartige Reaktion findet man in der Literatur Parallelen. Birkofer und Dutz fanden, daß die Säurehydrolyse von Furfurylalkohol zu Lävulinsäure über β -Acetylacrolein als Zwischenprodukt verläuft⁶⁾. Der Mechanismus ist verständlich, wenn man annimmt, daß nacheinander Hydratisierung und Enolisierung eintreten. Zum ungesättigten Aldehyd 26 gelangt man dagegen bei der hydrolytischen Spaltung des Phenylhydrazoneäthyliden-indens 25a.



Die gesättigten 4-Ketoaldehyde 27d, e, f, h, i sind aus den Hydrazonen 19d, e, f, h, i durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid/Salzsäure auf einfache Weise darstellbar.

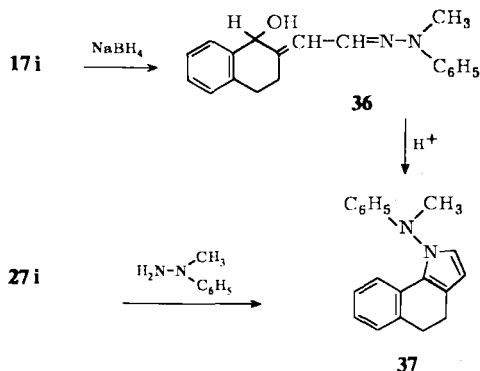
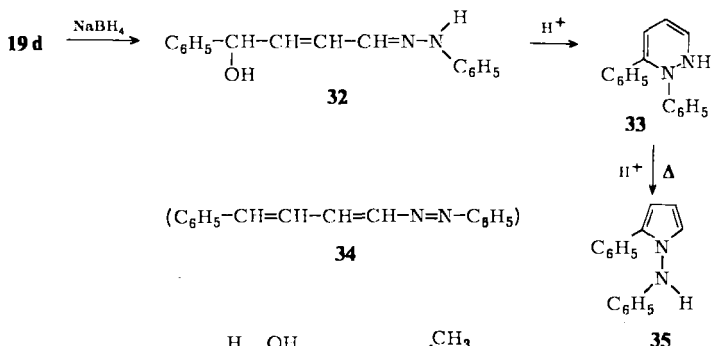
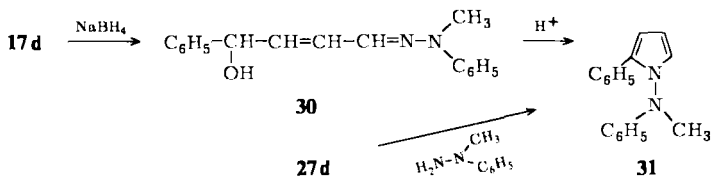


Schon früher haben wir gezeigt, daß *aci*-Nitroketone des Typs 3 und 9 beim Erhitzen mit Natriumdithionit in Pyrrole umgewandelt werden. Ebenso erhielten wir aus 19i das Dihydonaphthopyrrol 28. Bei Umsetzungen von 19e mit Dithionit blieb die Ausbeute an Pyrrol 29 jedoch sehr gering. Etwas bessere Ergebnisse brachte die Reduktion mit Zink in wäßrigem Ammoniak.



⁶⁾ L. Birkofer und R. Dutz, Liebigs Ann. Chem. 657, 94 (1962).

Durch Natriumborhydrid wird in **17d** die Ketogruppe angegriffen. Der gebildete Alkohol **30** spaltet in der Hitze oder bei Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäure leicht 1 mol Wasser ab und geht dabei in das *N*-Aminopyrrol **31** über. Beide Reaktionen verlaufen praktisch quantitativ.



Die Struktur von **31** wird durch die Spektren sowie durch eine unabhängige Synthese aus **27d** und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin bestätigt. Bei einer analogen Umsetzung von **19d** mit Natriumborhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur erhält man, über den isolierbaren Alkohol **32**, das Dihydropyridazin **33**. Diese Verbindung geht beim Erhitzen in Eisessig in das isomere *N*-Aminopyrrol **35** über. Die Strukturzuordnungen haben wir im wesentlichen auf Grund der UV-Spektren getroffen. **31** und **35** stimmen in der Lichtabsorption weitgehend überein (λ_{max} in beiden Fällen = 278 nm). **33** weist auch ein Maximum bei 274 nm auf, zusätzlich zeigt diese Verbindung jedoch im längerwelligeren Bereich bei 370 nm ein weiteres Maximum. Durch Abspaltung von Wasser aus **32** könnte schließlich auch die Azoverbindung **34** gebildet werden. Die isolierten Produkte **33** und **35** weisen in den IR-Spektren jedoch deutliche NH-Banden auf. Zum *N*-Aminopyrrol **37** läßt sich auch das Tetralon-Derivat **17i** in guter Ausbeute umsetzen.

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 Akt.-St. I und III (zur Trockensäulenchromatographie). Kieselgel, Woelm zur Trockensäulenchromatographie, Akt.-St. III. Präparative Schichtchromatographie: Merck PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Laufmittel: Benzol/Essigsäure-äthylester (3 : 1).

Glyoxal-mono(phenylhydrazon) (12): Zur Lösung von 10 mmol Glyoxal in 100 ml Wasser gibt man innerhalb von 10 min unter Rühren tropfenweise 6.5 mmol Phenylhydrazin, rührt weitere 60 min bei Raumtemp. und saugt das feste, gelbbraune Reaktionsprodukt ab. Aus viel Wasser gelbe Kristalle, Schmp. 108°C (Lit.⁷⁾ 108°C), Ausb. 52%.

IR (KBr): 3220 (NH), 1650 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.37 ppm (mc, C₆H₅, CH), 9.41 (breites s, NH), 9.59 (d, J = 8.0 Hz, CHO).

Glyoxal-mono(methylphenylhydrazon) (13): Zur Lösung von 4 mmol Glyoxal in 100 ml Wasser gibt man unter Rühren tropfenweise 4 mmol *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, rührt weitere 60 min bei Raumtemp. und saugt das feste Produkt ab. Aus viel Wasser hellgelbe Kristalle, Schmp. 43°C (Lit.⁵⁾ 42°C), Ausb. 49%.

IR (KBr): 1675 cm⁻¹ (C=O).

1-Phenylazo-2-piperidinoäthylen (14): Zur Lösung von 10 mmol **12** in 80 ml Toluol fügt man 10 mmol Piperidin, beläßt 3 h bei Raumtemp., trocknet über CaCl₂ und dampft i. Vak. ein. Man erhält ein braunes Öl, das rasch durchkristallisiert. Aus Petroläther braungelbe Kristalle, Schmp. 77°C (Zers.), Ausb. 82%.

IR (KBr): 1620 cm⁻¹ (>N–C=C–). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.60 ppm (mc, 3CH₂), 3.24 (mc, 2CH₂), 6.87–7.67 (m, C₆H₅, 2CH).

C₁₃H₁₇N₃ (215.3) Ber. C 72.52 H 7.96 N 19.52 Gef. C 72.29 H 7.71 N 19.75

1-[2-(Methylphenylhydrazono)äthyliden]piperidinium-jodid (15): 1.9 g **14** (öliges Rohprodukt) werden in 20 ml Methyljodid gelöst. Nach 2 h wird abgesaugt. Aus Äthanol braungelbe Kristalle, Schmp. 191°C, Ausb. 74%.

IR (KBr): 1640 cm⁻¹.

C₁₄H₂₀JN₃ (357.2) Ber. C 47.07 H 5.64 N 11.76 Gef. C 46.91 H 5.67 N 11.87

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 19: Eine Lösung von je 10 mmol des betreffenden Ketons und **12** in 20 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 2 g Kalium in 25 ml Äthanol versetzt und bei 30°C i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man in ca. 2proz. Essigsäure auf und schüttelt kräftig durch. Das feste Reaktionsprodukt wird abgesaugt und bei 60°C i. Vak. getrocknet.

1-Phenyl-4-phenylhydrazono-2-buten-1-on (19d): Aus Äthanol orangefarbene Kristalle, Schmp. 152°C (Zers.), Ausb. 81%.

IR (KBr): 3245 (NH), 1650 cm⁻¹ (C=O).

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19

Gef. C 76.63 H 5.64 N 11.16 Mol.-Masse 250 (MS)

1-(4-Methoxyphenyl)-4-phenylhydrazono-2-buten-1-on (19e): Aus Äthanol orangefarbene Kristalle, Schmp. 166°C (Zers.), Ausb. 93%.

⁷⁾ H. Fischer und C. Taube, Ber. Deut. Chem. Ges. **59**, 856 (1926).

IR (KBr): 3240 (NH), 1640 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): $\delta = 3.90$ ppm (s, OCH_3), 6.85–8.20 (m, C_6H_5 , 3CH), 7.07 und 8.07 (2d, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4), 10.00 (breites s, NH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99
Gef. C 72.76 H 5.88 N 10.04 Mol.-Masse 280 (MS)

1-[2-(Furyl)-4-phenylhydrazono-2-buten-1-on (19f): Aus Äthanol gelbbraune Kristalle, Schmp. 160°C (Zers.), Ausb. 87%.

IR (KBr): 3230 (NH), 1635 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 6.75$ –8.15 ppm (m, C_6H_5 , C_4H_3), 11.07 (s, NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (240.3) Ber. C 69.99 H 5.03 N 11.66
Gef. C 70.25 H 4.97 N 11.38 Mol.-Masse 240 (MS)

2-[2-(Phenylhydrazono)äthyliden]cyclopentanon (19g): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 10 mmol 12 in 50 mmol Cyclopentanon mit einer Lösung von 2 g Kalium in 25 ml Äthanol versetzt. Nach 90 s fügt man 80 ml ca. 2proz. Essigsäure zu und schüttelt kräftig durch. Das feste Reaktionsprodukt wird abgesaugt und in Methylenchlorid/Wasser (1 : 1) aufgenommen. Die über CaCl_2 getrocknete organische Phase chromatographiert man mit Methylenchlorid über Al_2O_3 III, fängt die gelbe Fraktion auf und dampft bei 30°C i. Vak. ein. Aus Äthanol dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 186°C (Zers.), Ausb. 51%.

IR (KBr): 3240 (NH), 1685 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214.3) Ber. C 72.87 H 6.59 N 13.07
Gef. C 72.93 H 6.35 N 13.33 Mol.-Masse 214 (MS)

2-[2-(Phenylhydrazono)äthyliden]-1-indanon (19h): Aus Äthanol rote Kristalle, Schmp. 224°C (Zers.), Ausb. 93%.

IR (KBr): 3250 (NH), 1675 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (262.3) Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68
Gef. C 77.86 H 5.31 N 10.68 Mol.-Masse 262 (MS)

2-[2-(Phenylhydrazono)äthyliden]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (19i): Aus Äthanol dunkelorange-farbene Kristalle, Schmp. 185°C (Zers.), Ausb. 95%.

IR (KBr): 3250 (NH), 1645 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 3.00$ ppm (mc, 2CH_2), 6.72–8.20 (m, C_6H_5 , C_6H_4 , 2CH), 10.91 (breites s, NH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (276.3) Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14
Gef. C 78.36 H 6.04 N 10.24 Mol.-Masse 276 (MS)

1-[2-(Phenylhydrazono)äthyliden]inden (25a) wird analog 19 gewonnen. Aus Toluol dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 189°C (Zers.), Ausb. 75%.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): $\delta = 6.82$ –8.10 ppm (m, C_6H_5 , C_6H_4 , CH), 8.32 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 9.96 (breites s, NH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (246.3) Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.37
Gef. C 83.25 H 5.71 N 11.04 Mol.-Masse 246 (MS)

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung der Verbindungen 17

A) Je 1 mmol des betreffenden Ketons (bzw. Propionaldehyds) und 13, in 30 ml Äthanol gelöst, läßt man unter Zusatz einer Lösung von 23 mg Natrium in 2 ml Äthanol reagieren. Die Reaktionszeiten und -Temperaturen werden für jede Verbindung gesondert angegeben. Falls die Substanz nicht kristallin ausfällt, versetzt man die Lösung mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft.

B) Eine Lösung von jeweils 1 mmol der betreffenden Carbonylverbindung und **15** in einer Mischung von 20 ml Äthanol/Dimethylformamid (1 : 1) wird mit einer Lösung von 23 mg Natrium in 2 ml Äthanol versetzt. Man läßt 2 h bei Raumtemp. stehen und verfährt dann wie bei A).

2-Methyl-4-methylphenylhydrazono-2-buten-1-al (**17a**): Nach A, 1 h bei Raumtemp. stehenlassen; aus Isopropylalkohol gelbe Kristalle, Schmp. 103°C (Zers.), Ausb. 87%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.98 ppm (s, CH₃), 3.50 (s, NCH₃), 7.10–7.70 (m, 2CH, C₆H₅), 9.65 (s, CHO).

C₁₂H₁₄N₂O (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85

Gef. C 71.17 H 6.68 N 14.01 Mol.-Masse 202 (MS)

Nach B; Ausb. 73%.

5-Methylphenylhydrazono-3-penten-2-on (**17b**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 1 mmol **13** in 20 ml Aceton mit einer Lösung von 23 mg Natrium in 2 ml Äthanol versetzt. Man läßt 12 h bei Raumtemp. stehen. Aus Isopropylalkohol (bei –30°C) gelbe Kristalle, Schmp. 68°C (Zers.), Ausb. 75%.

IR (KBr): 1675 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.33 ppm (s, CH₃), 3.40 (s, NCH₃), 6.10–7.70 (m, 3CH, C₆H₅).

C₁₂H₁₄N₂O (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85 Gef. C 71.29 H 6.69 N 14.13

4-Methyl-6-methylphenylhydrazono-4-hexen-3-on (**17c**): Nach A, 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzen und i. Vak. auf $\frac{1}{3}$ des Volumens einengen; aus Isopropylalkohol gelbe Kristalle, Schmp. 101°C (Zers.), Ausb. 89%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18 ppm (t, J = 7.0 Hz, CH₃), 2.00 (s, CH₃), 2.86 (q, J = 7.0 Hz, CH₂), 3.46 (s, NCH₃), 7.00–7.60 (m, 2CH, C₆H₅).

C₁₄H₁₈N₂O (230.3) Ber. C 73.01 H 7.88 N 12.16

Gef. C 72.87 H 7.64 N 12.35 Mol.-Masse 230 (MS)

4-Methylphenylhydrazono-1-phenyl-2-buten-1-on (**17d**): Nach A, 2 min unter Rückfluß erhitzen; aus Isopropylalkohol Schmp. 156°C (Lit.⁵⁾ 158°C), Ausb. 95%.

1-(4-Methoxyphenyl)-4-methylphenylhydrazono-2-buten-1-on (**17e**): Nach A, 30 min bei Raumtemp. stehenlassen; aus Isopropylalkohol gelbe Kristalle, Schmp. 185°C (Zers.), Ausb. 93%.

IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.43 ppm (s, NCH₃), 3.91 (s, OCH₃), 6.90–8.10 (m, 3CH, C₆H₅, C₆H₄).

C₁₈H₁₈N₂O₂ (294.4) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52

Gef. C 73.42 H 5.93 N 9.71 Mol.-Masse 294 (MS)

2-[2-(Methylphenylhydrazono)äthyliden]-1-indanon (**17h**): Nach A, 1 min unter Rückfluß erhitzen; aus Aceton gelbe Kristalle, Schmp. 231–233°C (Zers.), Ausb. 92%.

IR (KBr): 1675 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.48 ppm (s, NCH₃), 3.87 (d, J = 1.8 Hz, CH₂), 7.00–8.00 (m, 2CH, C₆H₄, C₆H₅).

C₁₈H₁₆N₂O (276.3) Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14 Gef. C 78.07 H 5.72 N 10.07

Nach B, Ausb. 83%.

2-[2-(Methylphenylhydrazono)äthyliden]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (**17i**): Nach A, 2 min unter Rückfluß erhitzen; aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 158°C (Zers.), Ausb. 94%.

IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=O).

C₁₉H₁₈N₂O (290.4) Ber. C 78.59 H 6.25 N 9.65 Gef. C 78.31 H 6.41 N 9.46

1,7-Bis(methylphenylhydrazono)-2,5-heptadien-4-on (**20**): Abweichend von der allgemeinen Vorschrift A werden auf 1 mmol Aceton 2 mmol **13** eingesetzt. Man läßt 2 h bei Raumtemp. stehen; aus Isopropylalkohol orange Kristalle, Schmp. 165°C (Zers.), Ausb. 95%.

IR (KBr): 1645 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.44$ ppm (s, 2NCH₃), 6.63 (d, $J = 14.0$ Hz, 2CH), 7.00–7.80 (m, 4CH, 2C₆H₅).

C₂₁H₂₂N₄O (346.4) Ber. C 72.81 H 6.40 N 16.17

Gef. C 72.68 H 6.14 N 16.31 Mol.-Masse 346 (MS)

Nach B; Ausb. 81%.

1-[2-(Methylphenylhydrazono)äthyliden]inden (25b): Darstellung wie bei 17, 15 min unter Rückfluß erhitzen; aus Isopropylalkohol orange Kristalle, Schmp. 119°C (Zcrs.), Ausb. 81%.

IR (KBr): 1595, 1540, 1490 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.43$ ppm (s, NCH₃), 7.00–7.90 (m, 4CH, C₆H₄, C₆H₅).

C₁₈H₁₆N₂ (260.3) Ber. C 83.05 H 6.19 N 10.76 Gef. C 82.93 H 6.12 N 11.03

Nach B, Ausb. 70%.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 22: Eine Lösung von 10 mmol der betreffenden Hydrazone 17 in 30 ml Dioxan wird mit 4 ml 35proz. wäbr. Formaldehydlösung und 3 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 3 h, gießt in Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid und schüttelt die organische Phase mehrfach mit gesättigter wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Die vereinigten wäbr. Auszüge werden mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft.

3-Benzoylpropionsäure (22d): Farblose Kristalle, Schmp. 116–117°C (Lit.⁸⁾ 116°C), Ausb. 58%.

IR (KBr): 3400–2200 (OH), 1680 und 1725 cm^{-1} (C=O).

3-(4-Methoxybenzoyl)propionsäure (22e): Farblose Kristalle, Schmp. 148°C (Lit.⁹⁾ 146°C), Ausb. 53%.

IR (KBr): 3500–2300 (OH), 1695 und 1665 cm^{-1} (C=O).

(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)essigsäure (22i): Farblose Kristalle, Schmp. 109°C (Lit.¹⁰ 109–110°C), Ausb. 45%.

IR (KBr): 3500–2400 (OH), 1700 und 1680 cm^{-1} (C=O).

1-Indenylidenacetaldehyd (26): Eine Lösung von 300 mg 25a in 20 ml Dioxan wird erst mit 6 ml 35proz. wäbr. Formaldehydlösung und dann tropfenweise mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 30 min bei Raumtemp., gießt in Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und bei 40°C i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kann durch Filtration mit Methylenchlorid über Al₂O₃ III und Sublimation bei 85°C/0.05 Torr gereinigt werden. Gelbe Kristalle, Schmp. 90°C, Ausb. 67%.

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.76$ ppm (dd, $J = 8.0$ Hz und 1.0 Hz, CH), 7.03–7.76 (m, 2CH, C₆H₄), 10.40 (d, $J = 8.0$ Hz, CHO).

C₁₁H₈O (156.2) Ber. C 84.59 H 5.16

Gef. C 84.32 H 4.96 Mol.-Masse 156 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der gesättigten 4-Ketoaldehyde 27: Die Lösung von 1 g des betreffenden Hydrazoneäthyliden-Derivates 19 in 60 ml Dioxan wird unter Rühren tropfenweise zur Lösung von 7.5 g Zinn(II)-chlorid (SnCl₂ · 2H₂O) in 40 ml konz. Salzsäure gegeben. Man rührt weitere 10 min und versetzt mit Methylenchlorid/Wasser (1 : 1). Die organische Phase wird 3 mal mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Roh-

⁸⁾ L. Sommerville und C. Allen, *Org. Syn. Coll. Vol. II*, 81 (1943).

⁹⁾ K. Rosenmund und D. Schapiro, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 272, 318 (1934).

¹⁰⁾ H. Bergs, *Ber. Deut. Chem. Ges.* 63, 1293 (1930).

produkt wird durch präp. Schichtchromatographie auf Kieselgel und Sublimation i. Hochvak. gereinigt.

4-Oxo-4-phenyl-1-butanal¹¹⁾ (**27d**): Farbloses Öl, Sdp. 80–90°C/0.01 Torr, Ausb. 76%.

IR (Film auf NaCl): 1720 und 1685 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.99$ und 3.40 ppm (2t, $J = 6.0$ Hz, 2CH_2), 7.33 – 8.20 (m, C_6H_5), 9.95 (s, CHO).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (162.2) Ber. C 74.06 H 6.21 Gef. C 74.12 H 5.91 Mol.-Masse 162 (MS)

4-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-1-butanal (**27e**): Farbloses Öl, Sdp. 110–123°C/0.05 Torr, Ausb. 61%.

IR (Film auf NaCl): 1720 und 1675 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.94$ und 3.34 ppm (2t, $J = 6.0$ Hz, 2CH), 6.99 und 8.01 (2d, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4), 9.96 (s, CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192.2) Ber. C 68.74 H 6.29 Gef. C 69.01 H 6.27 Mol.-Masse 192 (MS)

4-(2-Furyl)-4-oxo-1-butanal (**27f**): Durch Sublimation bei 60–70°C/0.05 Torr farblose Kristalle, Schmp. 60°C, Ausb. 34%.

IR (KBr): 1720 und 1675 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.73$ – 3.20 (m, 2CH_2), 6.50 – 6.63 (m, CH), 7.26 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 7.52 – 7.66 (m, CH), 9.84 (s, CHO).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ (152.1) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.38 H 5.08 Mol.-Masse 152 (MS)

(1-Oxo-2-indanyl)acetaldehyd (**27h**): Durch Sublimation bei 100°C/0.01 Torr farblose Kristalle, Schmp. 63°C, Ausb. 61%.

IR (KBr): 1705 und 1700 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.60$ – 3.82 ppm (m, CH, 2CH_2), 7.17 – 7.97 (m, C_6H_4), 9.91 (s, CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (174.2) Ber. C 75.84 H 5.79 Gef. C 75.62 H 5.73 Mol.-Masse 174 (MS)

(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)acetaldehyd (**27i**): Farbloses Öl, Sdp. 100–115°C/0.05 Torr, Ausb. 49%.

IR (Film auf NaCl): 1725 und 1680 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.75$ – 3.50 ppm (m, CH, 3CH_2), 7.18 – 8.20 (m, C_6H_4), 9.91 (t, $J = 1.4$ Hz, CHO).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188.2) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.31 H 6.73 Mol.-Masse 188 (MS)

4,5-Dihydro-1H-benz[*g*]indol (**28**): 200 mg **19i** werden in 15 ml Äthanol/Wasser (2 : 1) suspendiert und mit 1 g Natriumdithionit 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen, extrahiert mit Äther, wäscht den Auszug mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert rasch durch und kann durch Sublimation bei 120°C/0.05 Torr gereinigt werden. Farblose Kristalle, Schmp. 118°C (Lit.⁴⁾ 118°C), Ausb. 27%.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (NH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.50$ – 3.02 ppm (m, 2CH_2), 6.15 und 6.74 (2t, $J = 2.0$ Hz, 2CH), 7.15 (mc, C_6H_4).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ (169.2) Ber. C 85.17 H 6.55 N 8.28

Gef. C 85.38 H 6.31 N 8.14 Mol.-Masse 169 (MS)

2-(4-Methoxyphenyl)pyrrol (**29**): Zur Lösung von 1 g **19e** in 20 ml Dioxan gibt man 20 ml konz. Ammoniaklösung, trägt 2 g Zinkpulver ein, rührt bis zur völligen Entfärbung und extrahiert mit Methylchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man sublimiert den öligen Rückstand bei 115–130°C/0.05 Torr. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 154°C (Lit.⁴⁾ 154°C), Ausb. 19%. Die Verbindung ist dem IR-Spektrum nach identisch mit dem nach l. c.⁴⁾ dargestellten Produkt.

4-Methylphenylhydrazono-1-phenyl-2-buten-1-ol (**30**): 200 mg **17d** werden, in 50 ml Äthanol/Wasser (3 : 2) suspendiert, mit 600 mg NaBH_4 so lange unter Rückfluß gekocht, bis alles gelöst ist.

¹¹⁾ Andere Darstellung: B. Helferich und O. Lecher, Ber. Deut. Chem. Ges. **54**, 934 (1921).

Anschließend wird auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingeengt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbe, ölige Rückstand kristallisiert langsam durch. Aus Tetrachlorkohlenstoff (bei -15°C) farblose Kristalle, Schmp. 70°C , Ausb. 94%.

IR (KBr): 3500 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (266.3) Ber. C 76.60 H 6.81 N 10.52

Gef. C 76.34 H 6.57 N 10.62 Mol.-Masse 266 (MS)

1-Phenyl-4-phenylhydrazono-2-buten-1-ol (32) wird analog 30 gewonnen. Aus Toluol farblose Kristalle, Schmp. 117°C , Ausb. 95%.

IR (KBr): 3360 (OH), 3280 cm^{-1} (NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10 Gef. C 75.93 H 6.11 N 11.24

2-[2-(Methylphenylhydrazono)äthyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol (36): 100 mg 17i werden in 20 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst und mit einer Lösung von 200 mg NaBH_4 in 10 ml Wasser versetzt. Man erhitzt 5 min zum Sieden und läßt langsam erkalten. Der farblose Niederschlag wird mit Wasser und wenig Aceton gewaschen. Aus Isopropylalkohol (bei -30°C) farblose Kristalle, Schmp. 132°C , Ausb. 87%.

IR (KBr): $3560-3300\text{ cm}^{-1}$ (OH). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.37$ ppm (d, $J = 6.6$ Hz, OH, fehlt nach D_2O -Austausch), 2.70–2.90 (m, 2CH_2), 3.27 (s, NCH_3), 5.12 (d, $J = 6.6$ Hz, CH; s, nach D_2O -Austausch), 6.56 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 6.80–7.60 (m, CH, C_6H_4 , C_6H_5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (292.4) Ber. C 78.05 H 6.89 N 9.58 Gef. C 78.26 H 6.83 N 9.77

1-Methylanilino-2-phenylpyrrol (31)

a) Zur Suspension von 200 mg 30 in 20 ml Toluol gibt man 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure und schüttelt solange kräftig, bis alles gelöst ist. Man läßt weitere 60 min bei Raumtemp. stehen, wäscht mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft bei 40°C i. Vak. ein. Der braune, ölige Rückstand kristallisiert langsam durch und kann durch Sublimation bei $100-120^\circ\text{C}/0.01$ Torr gereinigt werden. Farblose Kristalle, Schmp. 91.5°C , Ausb. 94%.

IR (KBr): $1600, 1500\text{ cm}^{-1}$. — MS: $m/e = 248$ (100%, M^+), 233 (13), 142 (92), 115 (55), 77 (55). — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 241\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.245$), 277 (4.21).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (248.3) Ber. C 82.22 H 6.49 N 11.28

Gef. C 82.38 H 6.22 N 11.57 Mol.-Masse 248 (MS)

b) Eine Lösung von je 1 mmol 27d und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin in 20 ml Eisessig wird 20 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man i. Vak. ein und nimmt den Rückstand mit Methylchlorid/Wasser auf. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und bei 40°C i. Vak. eingedampft. Man sublimiert den Rückstand bei $100-120^\circ\text{C}/0.01$ Torr, löst das farblose Produkt in Methylchlorid und filtriert zur weiteren Reinigung über Kieselgel. Farblose Kristalle, Schmp. 91.5°C , Ausb. 61%. Die Substanz ist nach Spektren und Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung identisch.

2,3-Diphenyl-1,2-dihydropyridazin (33): Darstellung wie bei 31a). Durch Sublimation bei 120 bis $130^\circ\text{C}/0.05$ Torr erhält man ein gelbes, zähes Öl, das erst nach mehreren Tagen im Kühlschrank auskristallisiert. Aus Petroläther hellgelbe Kristalle, Schmp. 77°C , Ausb. 95%.

IR (KBr): 3280 cm^{-1} (NH). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.34$ ppm (s, NH), 5.70–7.67 (m, 3CH , $2\text{C}_6\text{H}_5$). — MS: $m/e = 234$ (100%, M^+), 206 (15), 157 (86), 142 (88), 130 (48), 115 (74), 77 (54). — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.09$), 274 (3.98), 370 (2.34).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96

Gef. C 82.14 H 5.75 N 12.03 Mol.-Masse 234 (MS)

1-Methylanilino-4,5-dihydrobenz[g]indol (37)

a) Eine Lösung von 100 mg **36** in 30 ml Toluol wird 30 min über CaCl_2 unter Rückfluß erhitzt, danach filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung mit Methylenchlorid/Hexan (4 : 1) über Al_2O_3 I chromatographiert und bei 150–170°C/0.2 Torr sublimiert. Man erhält ein farbloses Öl, das erst nach mehreren Tagen im Kühlschrank auskristallisiert; Schmp. 53°C, Ausb. 68%.

IR (KBr): 1600, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.70\text{--}2.90$ ppm (m, 2 CH_2), 3.38 (s, NCH_3), 6.08 (d, $J = 3.0$ Hz, CH), 6.50–7.60 (m, CH, C_6H_4 , C_6H_5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (274.4) Ber. C 83.18 H 6.61 N 10.21

Gef. C 83.39 H 6.53 N 10.39 Mol.-Masse 274 (MS)

b) Je 1 mmol **27i** und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin läßt man wie unter **31** b) reagieren. Die erhaltene Verbindung ist den Spektren nach mit der nach **37** a) dargestellten Substanz identisch. Ausb. 49%, Schmp. 53°C.

1-Anilino-2-phenylpyrrol (35): 10 mmol **33** erhitzt man in 50 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß, dampft i. Vak. ein und nimmt den Rückstand mit Methylenchlorid/Wasser auf. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und bei 40°C i. Vak. eingedampft. Der braungelbe, ölige Rückstand kristallisiert langsam aus und kann durch Sublimation bei 100–120°C/0.05 Torr gereinigt werden. Farblose Kristalle, Schmp. 91°C, Ausb. 83%.

IR (KBr): 3280 (NH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.58$ ppm (NH), 6.20–7.66 (m, 3 CH , 2 C_6H_5). – MS: $m/e = 234$ (100%, M^+), 219 (55), 157 (15), 142 (82), 130 (45), 115 (74). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 228$ nm ($\log \epsilon = 4.18$), 278 (4.15).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96

Gef. C 82.34 H 5.92 N 11.62 Mol.-Masse 234 (MS)

[459/74]