

Umsetzungen mit Nitroenaminen, XIII¹⁾

Synthese vinyloger Diazoketone

Theodor Severin*, Parimal Adhikary und Irmgard Bräutigam

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

Eingegangen am 30. Juli 1975

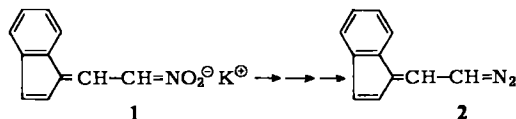
Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylengruppe lassen sich mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen zu *aci*-Nitroäthyliden-Derivaten umsetzen. Durch Methylierung der *aci*-Nitrogruppe, thermische Zersetzung der so erhaltenen *O*-Methyl-*aci*-nitroverbindungen zu Oximen und weitere Umsetzung mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure sind vinyloge Diazoketone (10a–e) darstellbar.

Reactions with Nitroenamines, XIII¹⁾

Synthesis of Vinylogous Diazoketones

Ketones with a methyl or methylene group in α -position react with 1-dimethylamino-2-nitroethylene to give *aci*-nitro-ethylidene derivatives. Thermal degradation of the *O*-methyl-*aci*-nitro compounds, obtained through methylation of the *aci*-nitroketones, yields oximes. Further reaction of the oximes with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid affords vinylogous diazoketones (10a–e).

Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylengruppe lassen sich mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (6a) und einer Base wie Kaliumäthylat zu *aci*-Nitroäthyliden-Derivaten (7) umsetzen. Durch Methylierung der Salze 7 erhält man die *O*-Methyl-*aci*-nitroverbindungen 8, die bei thermischer Zersetzung (z. B. in siedendem Äthanol oder Toluol) unter Abspaltung von Formaldehyd in die entsprechenden Oxime 9 übergehen²⁾. Da α -(Hydroxyimino)ketone mit Chloramin oder Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure zu α -Diazoketonen umgesetzt werden können³⁾, sollte man erwarten, daß Monoxime von α,β -ungesättigten 4-Ketoaldehyden der Struktur 9 geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese von vinylogenen Diazoketonen darstellen. Wir haben dies an einer Reihe von Beispielen geprüft. Schon früher haben wir durch Umsetzung von Inden mit 6a über das Salz des 1-(*aci*-Nitroäthyliden)indens (1) die Diazoverbindung 2 dargestellt⁴⁾.



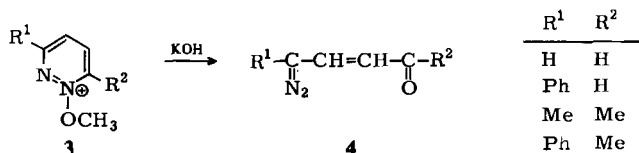
¹⁾ XII. Mitteil.: H. Lerche, D. König und Th. Severin, Chem. Ber. 107, 1509 (1974).

²⁾ Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. 98, 3847 (1965).

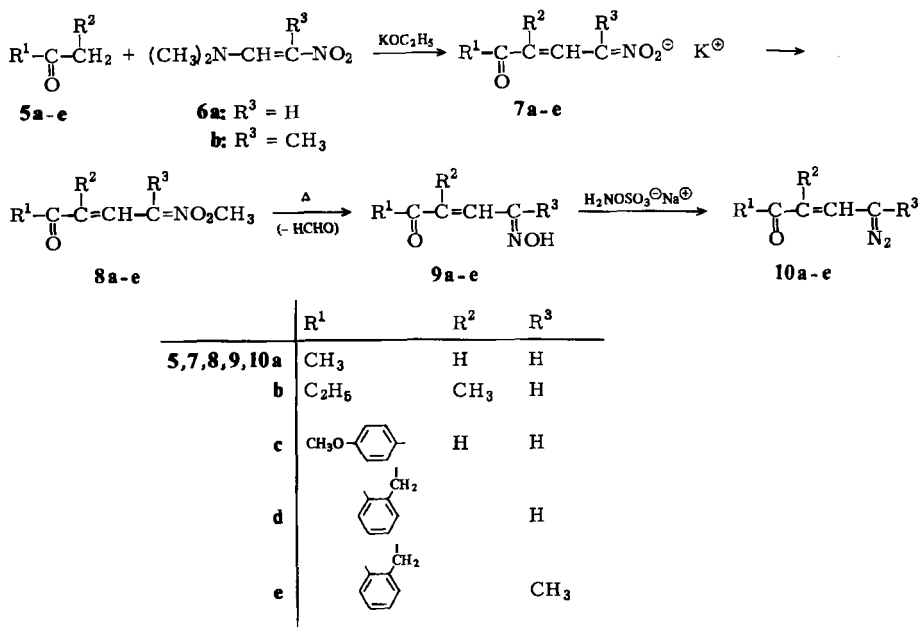
³⁾ B. Eistert, M. Regitz, G. Heck und H. Schwall, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X/4, S. 582, Thieme, Stuttgart 1968.

⁴⁾ Th. Severin, H. Krämer und P. Adhikary, Chem. Ber. 104, 972 (1971).

Kürzlich berichteten Tsuchiya und Mitarbb. über eine neuartige Bildung von vinylogenen Diazoketonen **4**⁵⁾ durch Einwirkung von Kaliumhydroxid auf *N*-Methoxy-pyridaziniumsalze **3**.



Die Umsetzung von Diäthylketon mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (**6a**) zur *ac*-Nitroverbindung **7b** haben wir bereits beschrieben⁶⁾. **7b** läßt sich in gepufferter wäßriger Lösung mit Dimethylsulfat auf einfache Weise methylieren. Das Produkt **8b** zeigt analysenrein im NMR-Spektrum für die an der Nitrogruppe befindliche Methylgruppe nur ein Singulett. Es liegt daher kein Hinweis auf ein Gemisch *cis,trans*-Isomere vor. In siedendem Toluol zersetzt sich **8b** unter Abspaltung von Formaldehyd zum Oxim **9b**. Dies Derivat gibt analysenrein im Dünnschichtchromatogramm einen Doppelfleck; es besteht also aus mindestens zwei Isomeren.



9b setzt sich in alkalisch-wäßriger Lösung mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure in guter Ausbeute zum ungesättigten Diazoketon **10b** um. **10b** läßt sich chromatographisch an einer Aluminiumoxidsäule reinigen und aus Äther umkristallisieren. Die so erhaltene orangefarbene Diazoverbindung **10b** schmilzt bereits bei 20°C; es ist schwierig, letzte

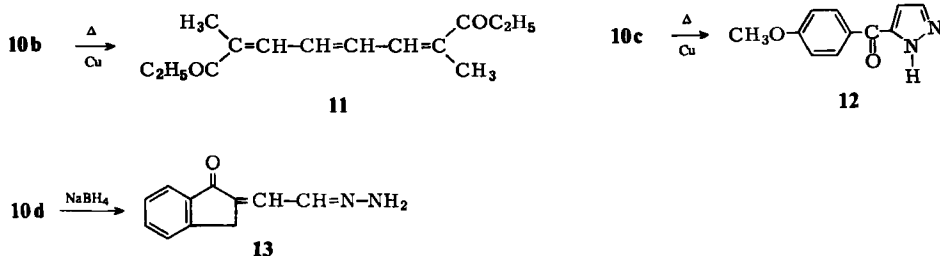
⁵⁾ T. Tsuchiya, C.-s. Kaneko und H. Igeta, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 528.

⁶⁾ Th. Severin, P. Adhikary, E. Dehmel und J. Eberhardt, Chem. Ber. 104, 2856 (1971).

Reste von Lösungsmitteln zu entfernen. Bei der Destillation erfolgt geringfügige Zersetzung, so daß keine ganz exakte Elementaranalyse erhalten wurde. Die Spektren beweisen jedoch eindeutig die Struktur und zeigen, daß **10b** weitgehend rein vorliegt. Im IR-Spektrum erkennt man die besonders charakteristische starke Diazobande bei 2070 cm^{-1} , außerdem eine Carbonylschwingung (1640 cm^{-1}). Das NMR-Spektrum zeigt für die Äthylgruppe ein Triplett und ein Quadruplett, für die weitere Methylgruppe ein Singulett und für die Methinprotonen zwei Dubletts.

Erhitzt man **10b** in Benzol in Gegenwart von Kupferpulver, so erhält man das kristalline Diketon **11**, dessen Struktur sich wieder aus den Spektren ergibt. Im NMR-Spektrum findet man für die Äthylgruppen nur ein gemeinsames Triplett und Quadruplett. Ebenso ergeben die beiden Methylgruppen nur ein gemeinsames scharfes Singulett⁷⁾. (Weitere Einzelheiten im exp. Teil.)

Alle drei Monoxime (**9c, d, e**), deren Synthese auf dem im Formelschema angegebenen Weg schon beschrieben wurde^{2, 8)}, lassen sich in alkalisch-wäßriger Lösung mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure zu den entsprechenden, recht stabilen Diazoverbindungen **10c, d, e** umsetzen. Eindeutig für die Strukturen sind jeweils die starken Diazobanden in den IR-Spektren. Die Diazoketone lassen sich ohne wesentliche Zersetzung umkristallisieren. Erhitzt man jedoch **10c** in Benzol mit Kupferpulver, so erfolgt eine Isomerisierung zum 5-(4-Methoxybenzoyl)pyrazol (**12**).



In den Diazoketonen wird durch Natriumborhydrid nicht die Carbonylfunktion, sondern bevorzugt die Diazogruppe angegriffen. So erhielten wir aus **10d** und Natriumborhydrid das Monohydrazon **13**.

Wir haben auch versucht, den Grundkörper der Reihe, das 5-Diazo-3-penten-2-on (**10a**), darzustellen. In einem Versuch isolierten wir **10a**, das im IR-Spektrum die für derartige Strukturen typischen Banden aufwies (N_2 2080, CO 1660 cm^{-1}). Im NMR-Spektrum findet man für die Methylgruppe ein Singulett und für die olefinischen Protonen zwei Dubletts sowie ein doppeltes Dublett; daneben sind keine Signale vorhanden, die auf Verunreinigungen hinweisen. Da jedoch die *O*-Methyl-*aci*-nitroverbindung **8a** bei einem von uns bei Berührung mit der Haut eine allergische Reaktion hervorrief und starke Entzündungen verursachte, haben wir weitere Versuche mit dieser Substanz nicht unternommen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

⁷⁾ Es wurde nicht ermittelt, welches der möglichen *cis-trans*-Isomeren vorliegt.

⁸⁾ Th. Severin und H. Kullmer, Chem. Ber. **104**, 440 (1971).

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Varian-T 60-Gerät (innerer Standard Tetramethylsilan $\delta = 0.00$ ppm). – Massenspektren: Varian CH7-Gerät bei 70 eV und 160°C Ionenquellentemp. – Al_2O_3 , Woelm, Akt.-St. III (zur Trockensäulenchromatographie).

4-Methyl-6-(*O*-methyl-*aci*-nitro)-4-hexen-3-on (8b): Eine Lösung aus 1.0 g 4-Methyl-6-*aci*-nitro-4-hexen-3-on, Kalium-Salz (7b)⁶⁾, in 30 ml Wasser und 10 ml Dioxan wird mit 2.0 g Natriumhydrogencarbonat und 2.0 g Dimethylsulfat versetzt und bei Raumtemp. kräftig gerührt. Nach 5–6 h schüttelt man mit Methylenchlorid aus, wäscht mit Wasser und trocknet über CaCl_2 . Zur Reinigung wird mit Methylenchlorid über Al_2O_3 -III chromatographiert. Man fängt die erste hellgelbe Fraktion auf und dampft i. Vak. ein. Aus Äther (bei ca. -50°C) hellgelbe Kristalle, Schmp. 38°C , Ausb. 38%.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.14$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.92 (s, CH_3), 2.80 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.87 (s, CH_3), 7.31 (s, 2CH).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (171.2) Ber. C 56.13 H 7.65 N 8.18 Gef. C 56.28 H 7.46 N 7.91

5-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)-3-penten-2-on (8a): Darstellung wie bei 8b durch Methylierung von 5-*aci*-Nitro-3-penten-2-on, Kalium-Salz (7a)⁶⁾, ohne Zugabe von Dioxan. Aus Äther (bei ca. -50°C) hellgelbe Kristalle, Schmp. 63°C , Ausb. 60%.

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O), 1570 (C= NO_2CH_3). – ¹H-NMR (CDCl_3): Isomerenmischung $\delta = 2.34$ ppm (s, CH_3), 3.84 und 4.00 (2s, CH_3), 6.0–7.7 (m, 3CH).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ (134.1) Ber. C 50.35 H 6.34 N 9.79 Gef. C 50.30 H 6.23 N 9.57

6-Hydroxyimino-4-methyl-4-hexen-3-on (9b): 1.0 g 8b wird in 100 ml Toluol 90 min unter Rückfluß erhitzt. Danach verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. Der ölige Rückstand kristallisiert bei 0°C rasch durch. Aus Äther (bei ca. -50°C) farblose Kristalle, Schmp. 91°C , Ausb. 35%.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.12$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.95 (d, $J = 2.0$ Hz, CH_3), 2.80 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 7.10 (dd, $J = 10.0$ und 2.0 Hz, CH), 8.25 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 8.3–9.0 (breites Signal, =NOH), Signal verschwindet nach H_2D -Austausch mit D_2O .

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (141.2) Ber. C 59.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.66 H 7.71 N 9.86

5-Hydroxyimino-3-penten-2-on (9a): 1.0 g 8a wird in 30 ml Toluol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. ein und destilliert bei 80 – $100^\circ\text{C}/0.1$ Torr. Das hellgelbe Öl kristallisiert rasch durch. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 45°C , Ausb. 67%.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.40$ ppm (s, CH_3), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, CH), 7.30 (dd, $J = 10.0$ und 16.0 Hz, CH), 7.98 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 10.2 (breites Signal, =NOH).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$ (113.1) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 53.12 H 6.08 N 12.18

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Diazoverbindungen 10a–e: 10 mmol Oxim werden in 50 ml 1 N NaOH gelöst und bei 4°C unter Rühren mit 40 mmol Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure versetzt. Die abgeschiedene Diazoverbindung wird nach 2 h abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man nimmt in Methylenchlorid auf und trocknet über CaCl_2 . Die ölig anfallenden Produkte 10a, b werden aus dem Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Zur Reinigung filtriert man mit Methylenchlorid über Al_2O_3 -III.

5-Diazo-3-penten-2-on (10a): Gelbes Öl, Ausb. 42%.

IR (Film auf NaCl): 2080 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1660 (C=O), 1630 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.27$ ppm (s, CH_3), 5.12 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 5.97 (d, $J = 16.0$ Hz, CH), 7.25 (dd, $J = 16.0$ Hz und 10.0 Hz, CH).

6-Diazo-4-methyl-4-hexen-3-on (10b): Aus Äther (bei ca. -50°C) orangefarbene Kristalle, Schmp. 20°C , Ausb. 78%.

IR (Film auf NaCl): 2070 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.15$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.75 (d, $J = 2.0$ Hz, CH_3), 2.70 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 4.95 und 7.15 (2d, $J = 10.0$ Hz, 2CH), d bei 7.15 verbreitert, Allylkopplung.

4-Diazo-1-(4-methoxyphenyl)-2-buten-1-on (**10c**): Aus $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (1 : 2) (bei -18°C) orangefarbene Kristalle, Schmp. 91°C , Ausb. 52%.

IR (KBr): 2095 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.89$ ppm (s, CH_3), 5.00 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 6.38–8.25 (m, 2CH, C_6H_4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202.2) Ber. C 65.34 H 4.98 N 13.85 Gef. C 65.18 H 4.96 N 13.71

2-(2-Diazoäthyliden)-1-indanon (**10d**): Aus CCl_4 orangefarbene Kristalle, Schmp. 129°C (Zers.), Ausb. 60%.

IR (KBr): 2080 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1675 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.56$ ppm (d, $J = 2.0$ Hz, CH_2), 4.95 (d, $J = 12.0$ Hz, CH), 7.2–8.0 (m, C_6H_4 , CH).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (184.2) Ber. C 71.73 H 4.38 N 15.21 Gef. C 71.91 H 4.16 N 15.04

2-(2-Diazopropyliden)-1-indanon (**10e**): Aus CHCl_3 (bei ca. -50°C) orangefarbene Kristalle, Schmp. 120°C , Ausb. 40%.

IR (KBr): 2080 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.23$ ppm (s, CH_3), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz, CH_2), 7.14–7.92 (m, CH, C_6H_4).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (198.2) Ber. C 72.71 H 5.08 N 14.13 Gef. C 72.52 H 4.94 N 14.20

4,9-Dimethyl-4,6,8-dodecatrien-3,10-dion (**11**): 300 mg **10b** werden in 30 ml Benzol gelöst und unter Zusatz von 50 mg metallischem Kupferpulver 1 h unter Rückfluß¹ erhitzt. Danach filtriert man ab und dampft i. Vak. ein. Aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 152°C , Ausb. 45%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.14$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 2 CH_3), 2.00 (s, 2 CH_3), 2.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 CH_2), 6.97–7.30 (m, 4CH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220.3) Ber. C 76.33 H 9.15

Gef. C 76.19 H 9.21 Mol.-Masse 220 (MS)

5-(4-Methoxybenzoyl)pyrazol (**12**): 500 mg **10c** werden in 50 ml Benzol gelöst und unter Zusatz von 100 mg metallischem Kupferpulver 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert ab und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Benzol/Cyclohexan (1 : 1) bei 4°C aus. Aus Benzol/Cyclohexan (1 : 1) farblose Kristalle, Schmp. 103°C , Ausb. 63%.

IR (KBr): 3200 cm^{-1} (NH), 1630 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.86$ ppm (s, CH_3), 7.00 und 8.13 (2 verbreiterte d, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4 , 2CH), 7.68 (breites Signal, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202.2) Ber. C 65.34 H 4.98 N 13.85 Gef. C 65.38 H 4.98 N 13.59

2-(2-Hydrazonoäthyliden)-1-indanon (**13**): 5 mmol **10d** werden in 80 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemp. mit 500 mg Natriumborhydrid in 20 ml Wasser versetzt. Nach 15 min schüttelt man mit Methylenchlorid aus und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus CHCl_3 gelbe Kristalle, Schmp. 163°C , Ausb. 48%.

IR (KBr): 3400, 3300, 3200 cm^{-1} (NH_2), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.83$ ppm (d, $J = 2.0$ Hz, CH_2), 7.19–8.0 (m, C_6H_4 , 2CH), 5.9–6.4 (breites Signal, NH_2), Signal verschwindet nach H,D-Austausch mit D_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 70.72 H 5.39 N 14.85

[352/75]