

Zur Kenntnis des Acetylformoins

1. Mitteilung

Von

E. Steinbauer und E. Waldmann

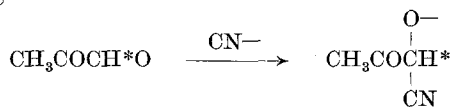
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 26. Juli 1958)

Es wird eine verbesserte Methode zur Herstellung von Acetylformoin beschrieben. Einige Derivate desselben werden hergestellt.

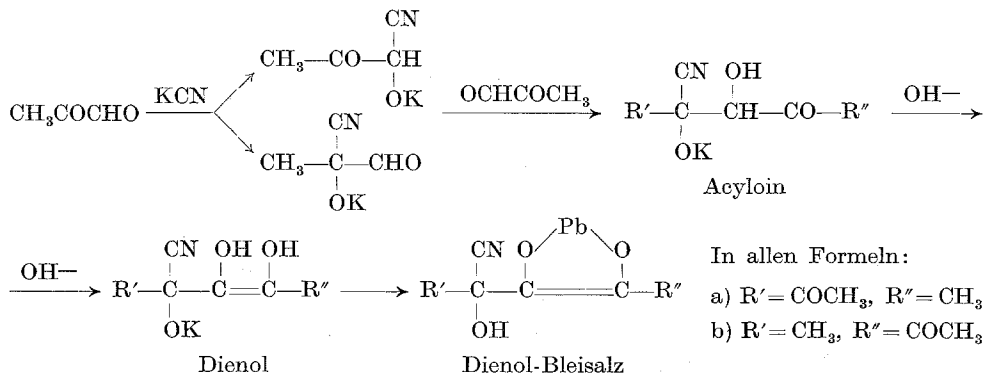
Während Benzoylformoin bereits sehr lange bekannt und eingehend untersucht worden ist¹, hatten mit der Herstellung des Acetylformoins bisher nur *R. Nodzu* und *S. Kunitika*² Erfolg. Letztere schreiben der bei ihren Versuchen erhaltenen Verbindung mit der Bruttoformel $C_6H_8O_4$ die Struktur eines Acyloins $CH_3COCH(OH)COCOCH_3$ und nicht die eines Aldols $CH_3COCH(OH)CH_2COCHO$ zu, da in Abwesenheit von Cyanidionen durch bloße Einwirkung von Hydroxylionen auf Methylglyoxal (dies entspricht den Bedingungen für den Eintritt einer Aldolisierung) keine Bildung der Verbindung $C_6H_8O_4$ erfolgte. Sie betrachten nach der Einwirkung von Cyanidionen auf das Methylglyoxal das an der Aldehydgruppe befindliche Wasserstoffatom (H^*) auf Grund des Einflusses der CH_3CO -Gruppe als genügend sauer, um eine Acyloinkondensation zu ermöglichen:



¹ *W. Abenius*: Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 706 (1894); *A. H. Blatt*: J. Amer. chem. Soc. **58**, 1894 (1936).

² *R. Nodzu* und *S. Kunitika*: Bull. chem. Soc. Jap. **15**, 211 (1940).

In einer während der Durchführung unserer Arbeiten erschienenen Veröffentlichung berichtet *B. Görlich*³ über eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Methylglyoxal in Gegenwart von Cyanidionen auf Grund einer sehr rasch verlaufenden Acyloinkondensation. Er gibt ferner zusammen mit *V. Franzen*⁴ das folgende Reaktionsschema für das auf Zusatz von Bleiacetat entstehende Bleisalz des „Methylglyoxal-dienols“ (besser: „Methylglyoxal-endiols“) an:

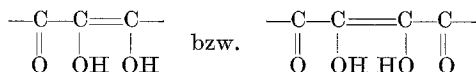


Er läßt aber die Frage noch offen, welcher Reaktionsweg tatsächlich eingeschlagen wird.

In der Folge berichtet er, daß ihm weder die Darstellung des „Methylglyoxal-acyloins“ bzw. dessen Enolform noch die Isolierung von Derivaten gelungen ist und erwähnt überraschenderweise die bereits *R. Nodzu* und *S. Kunitika*² geglückte Darstellung des Acetylformoins nicht.

Die von *V. Franzen*⁴ beschriebene Bildung von Brenztraubensäure und Acetol aus Methylglyoxal in Gegenwart von Cyanidionen als Folge einer intermolekularen Disproportionierung konnte bei unseren Arbeiten zur Herstellung des Acetylformoins bestätigt werden.

Eine mineralisaure Lösung des von uns hergestellten Acetylformoins entfärbt, wie wir festgestellt haben, *Tillmans'* Reagens sehr stark. Es muß daher nach *F. Petuely* und *U. Künßberg*⁵ das Vorhandensein einer Ketoendiol- bzw. einer Diketoendiolgruppierung angenommen werden:

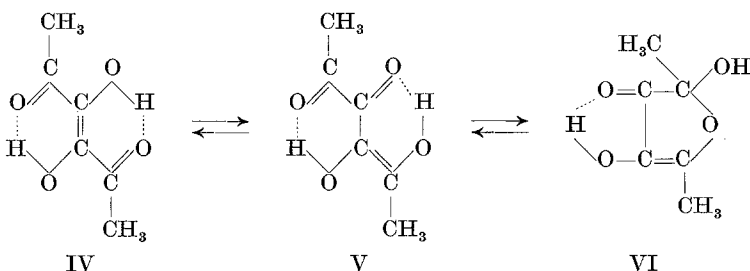
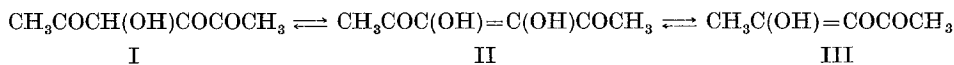


Analog der beim Benzoylformoin von *A. H. Blatt*¹ angenommenen Keto-Enol- bzw. Ring-Ketten-tautomerie kämen daher folgende offenkettige bzw. cyclische Konfigurationen für das Acetylformoin in Frage:

³ *B. Görlich*: Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 2145 (1956).

⁴ *V. Franzen*: Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 2154 (1956).

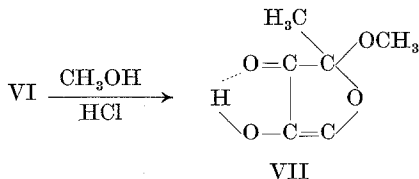
⁵ *F. Petuely, U. Künßberg*: Mh. Chem. **83**, 80 (1952).



Die Beständigkeit der freien Endiolformen für das Benzoylformoin führt *B. Eistert*⁶ auf das Auftreten einer doppelten Sechsring-Chelatbildung zurück, die auch beim Acetylformoin angenommen werden muß.

Im Rahmen unserer eigenen Arbeit, die nicht nur der Herstellung des Acetylformoins selbst, sondern auch Derivaten desselben gewidmet war, konnte durch mehrmals abgeänderte Arbeitsmethoden (Kontrolle des pH-Wertes während der Reaktion mit einem pH-Meßgerät, Ausführung der Reaktion unter Luftabschluß, Umkristallisation des rohen Acetylformoins in einer Stickstoffatmosphäre) zunächst die Ausbeute wesentlich verbessert werden. In der Folge versuchten wir durch Herstellung einiger charakteristischer Derivate festzustellen, ob die beim Benzoylformoin beobachteten Erscheinungen auch beim Acetylformoin auftreten.

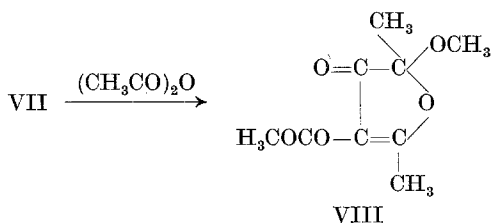
So kann bei der Methylierung mit Methanol/HCl ein Monomethyläther nur dann entstehen, wenn neben der ursprünglich vorhandenen Endiol- auch die Cyclohalbacetalform (VI) vorhanden ist, deren glykosidartige Hydroxylgruppe einer Methylierung mit Methanol/HCl zugänglich ist:



Tatsächlich erhielten wir auf die eben erwähnte Weise einen Monomethyläther $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$, dem die Formel VII zuzuschreiben ist.

Die Acetylierung von VII ergab eine Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$ (Schmp. $84,0^\circ\text{C}$), die nach folgendem Reaktionsschema entstanden ist:

⁶ *B. Eistert*: Houben-Weyl-Müller: Meth. org. Chemie, 4. Aufl., Bd. 2, 398 (Stuttgart 1953).

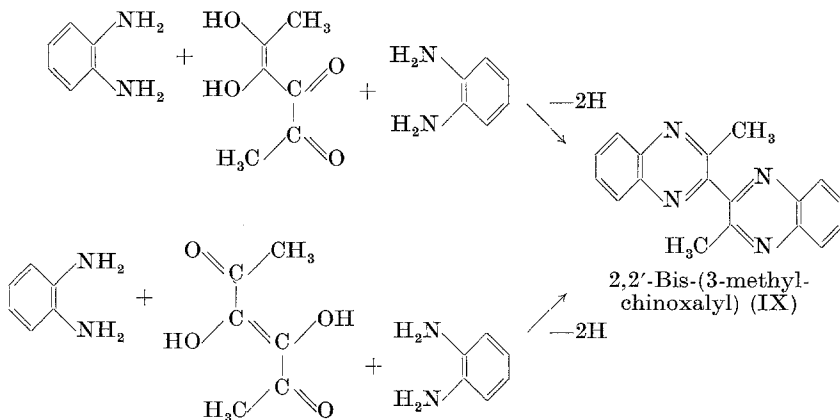


Bei der Methylierung des Acetylformoins mit Diazomethan im Überschuß gelang es uns, eine Verbindung $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (gelbes Öl, Sdp.₁₂ = 93—95° C) zu isolieren, bei der es sich auf Grund der Analysenergebnisse um einen Dimethyläther handelt. Diese Verbindung nahm beim Erwärmen eine intensiv karminrote Farbe an, wurde beim Abkühlen jedoch wieder gelb. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab sowohl kryoskopisch (170, Bromoform) als auch ebullioskopisch (178, Bromoform) durchaus annehmbare Werte für einen Dimethyläther $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (MG = 172) und lieferte keinen Hinweis für eine etwaige thermische Aufspaltung desselben in Radikale, wodurch die Farbvertiefung beim Erwärmen hätte erklärt werden können.

Die Farbänderung beim Erwärmen bzw. Abkühlen muß daher ihre Ursache in anderen Vorgängen haben, an deren Aufklärung noch gearbeitet wird.

Die Acylierung des Acetylformoins mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid ergab eine Substanz $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_{14}$ (weiße Nadeln aus Petroläther, Schmp. = 172° C). Es handelt sich hierbei um den 3,5-Dinitrobenzoesäurediester des Acetylformoins.

Bei den von uns durchgeführten Versuchen zur Kondensation des Acetylformoins mit *o*-Phenyldiamin erhielten wir eine Substanz der Bruttoformel $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$; da sie keinen Sauerstoff enthält, kann die Reaktion nur nach folgendem Schema eingetreten sein:



Das Fehlen von zwei Wasserstoffatomen kann dadurch erklärt werden, daß, ähnlich wie bei der Bildung des 2-Methylchinolins nach *Doebner-Miller*⁷, die zunächst erwartete Dihydroverbindung durch Nebenreaktionen in die um zwei Wasserstoffatome ärmere Substanz, nämlich $C_{18}H_{14}N_4$ (IX), übergeführt wird.

Experimenteller Teil

1. *Herstellung des Acetylformoins*: In einem mit Tropftrichter, Rührer, Thermometer und einem offenen Hals versehenen Mehrhalskolben wurden 0,5 Mol Methylglyoxal*) (45 g 80%iges) in 180 ccm Wasser gelöst und auf 0° C abgekühlt. Durch den Tropftrichter erfolgte sodann der Zusatz von 2,8 g KCN, gelöst in 180 ccm Wasser von 0° C. Trotz weiterer Kühlung stieg die Temperatur während der Reaktion bis auf + 5° C an. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde mit pH-Papier (Merck) überprüft und durch fallweise

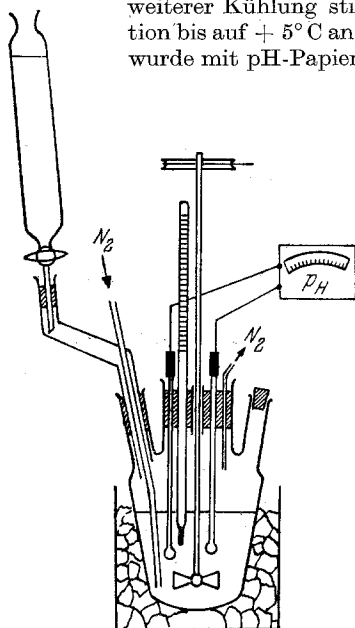


Abb. 1

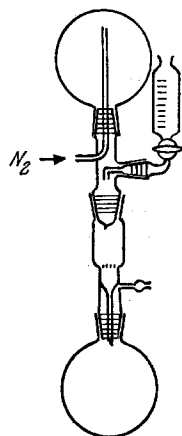


Abb. 2

Zugabe von $NaHCO_3$ auf 7—8 gehalten. Nach 30 Min. Reaktionszeit wurde mit konz. Phosphorsäure auf $pH = 6$ gestellt und im Vak. bis zur beginnenden Kristallabscheidung eingeeengt. Der zähflüssige, gelb gefärbte Destillationsrückstand wurde nun mit 150 ccm absol. Alkohol versetzt, worauf die Hauptmenge der vorhandenen anorganischen Salze ausfiel. Nach ihrer Abtrennung erfolgte im Laufe einer weiteren Vakuumdestillation die weitgehende Entfernung des Alkohols, und zwar wieder bis zur beginnenden Kristallabschei-

⁷ O. Doebner und W. v. Miller: Ber. dtsch. chem. Ges. **14**, 2812 (1881).

* Das für unsere Versuche benötigte Methylglyoxal wurde aus Aceton durch Oxydation mit Selenioxyd hergestellt.

dung im Kolben. Nach Zusatz von 300 ccm absol. Äther wurde filtriert, der Äther abdestilliert und der hochviskose, orange gefärbte Rückstand im Vak. fraktioniert (0,5 mm Hg). Nach einem geringfügigen Vorlauf bis 60° C begannen sich im Kühlrohr des verwendeten Claisenkolbens zitronengelbe Kristalle abzuscheiden, die nach Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 82° C aufwiesen (Lit.: 82° C). Ausbeute: 0,8 g, d. s. 2,2% d. Th.

Da die Einstellung des pH-Wertes mit Hilfe des Indikatorpapiers auf einen Wert von 7,3, wie er von *R. Nodzu* und *S. Kunitika*² angegeben wird, nicht genau durchführbar ist, wurden in die Apparatur noch zusätzlich die Elektroden eines pH-Meßgerätes (Fa. Seibold, Wien) eingebaut. Um ferner eine vorzeitige Zersetzung des sehr sauerstoffempfindlichen Acetylformoins zu verhindern, wurde für die weiteren Versuche die Reaktion unter Durchleiten von Stickstoff durchgeführt (Abb. 1).

Ein unter diesen geänderten Bedingungen ausgeführter Versuch ergab bei gleichen Ausgangsmengen und derselben Aufarbeitung 9,5 g Acetylformoin, aus dem durch Umkristallisieren aus Benzol, diesmal ebenfalls unter Luftabschluß und in einer Stickstoffatmosphäre (Abb. 2) 8,5 g reines Acetylformoin (Fp. 82,0° C) erhalten wurden, d. s. 23,6% d. Th.

2. *Methylierung mit Methanol/HCl*: In eine Lösung von 9 g Acetylformoin in 50 ccm absol. Methanol wurde 1 Stde. lang trockenes HCl-Gas eingeleitet, wobei eine Farbvertiefung von gelb nach orangerot erfolgte. Die Lösung wurde sodann mit NaHCO₃ neutralisiert, das Methanol im Vak. weitgehend abgesaugt und der in Äther aufgenommene Rückstand von den abgetrennten anorganischen Salzen abfiltriert. Nach Abdestillieren des Äthers ging die Hauptmenge des Rückstandes bei 109—110° C/0,3 mm über und erstarrte bereits im Kühlrohr zu gelblichweißen Kristallen des Monomethyläthers VII (umkrist. aus Cyclohexan: weiße Nadeln, Schmp. 100° C, 3 g, d. s. 30,5% d. Th.).

C₇H₁₀O₄ (MG 158). Ber. C 53,10, H 6,37, CH₃O 19,62.

Gef. (kryoskop., C₆H₆): 155. C 53,06, H 6,25, CH₃O 19,45.

3. *Acetylierung des Monomethyläthers VII*: 0,1 g Acetylformoinmonomethyläther wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 10 Min. erwärmt, im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd bis zur völligen Kristallisation aufbewahrt und die dabei erhaltenen gelben Kristalle aus Alkohol umkristallisiert: weiße Prismen, Schmp. 84,0° C.

C₉H₁₂O₅. Ber. C 54,00, H 6,00, CH₃O 15,50.

Gef. C 53,86, H 6,16, CH₃O 15,25.

4. *Methylierung mit Diazomethan*: 7,2 g Acetylformoin, gelöst in 10 ccm absol. Methanol, wurden mit einer aus 20 g Nitrosomethylharnstoff in 200 ccm Äther hergestellten Diazomethanlösung versetzt, 24 Stdn. stehengelassen, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vak. aus einem Claisenkolben mit aufgesetzter Widmerspirale fraktioniert: Vorlauf: 90—93° C/12 mm, 0,3 g, Hauptfraktion: 93—95° C/12 mm, 2,0 g (gelbes Öl; $d_4^{20} = 1,131$, $n_D^{20} = 1,4710$.)

C₈H₁₂O₄ Ber. MG 172, C 55,80, H 7,04, CH₃O 36,05.

Gef. (ebullioskop. bzw. kryoskop. in CHBr₃) 170, 178. C 55,87, H 7,08,

CH₃O 35,90.

5. *Acylierung des Acetylformoins mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid*: 1,44 g Acetylformoin wurde mit einem Überschuß einer Lösung von 3,5-Dinitrobenzoyl-

chlorid in Benzol/Äther (1:1) versetzt und nun 2 ccm Pyridin zugegeben. Es trat eine Verfärbung nach Orange ein. Nach 24stdg. Stehenlassen erfolgte Ausscheidung weißer Nadeln. Sie wurden abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 172°C.

$C_{20}H_{12}N_4O_{14}$. Ber. C 45,20, H 2,26, N 10,52.

Gef. C 45,67, H 2,63, N 10,31.

6. *Kondensation des Acetylformoins mit o-Phenylendiamin*: 0,72 g Acetylformoin wurden in 5 ccm verd. Alkohol (1:1) gelöst und mit einer Lösung von 1,08 g o-Phenylendiamin in 5 ccm verd. Alkohol (1:1) zunächst bei Zimmertemperatur stengelassen. Es trat sofort Dunkelfärbung der klaren gelblichen Lösung und nach einigen Min. starke Trübung ein. Das Reaktionsgemisch wurde nun noch 1 Stde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schieden sich feine, schwach orange gefärbte Kristallnadeln ab, die abfiltriert und aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle umkristallisiert wurden: weiße Nadeln, Schmp. 182°C; 0,5 g, d. s. 35% d. Th.

$C_{18}H_{14}N_4$. Ber. C 75,51, H 4,89, N 19,60. Gef. C 75,30, H 4,83, N 19,22.