

Darstellung und Eigenschaften von 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetaniliden

Von

A. Kettrup und M. Grote

Lehrstuhl für Anorganische Chemie I der Ruhr-Universität Bochum
und Fachbereich 6 der Gesamthochschule Paderborn,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 26. Februar 1973)

The Preparation and Properties of 2-Alkyl and 2-Allyl Acetoacetarylamides

The preparation of 2-alkyl and 2-allyl acetoacetarylamides is described. By interpretation of mass spectra a general fragmentation scheme of these compounds is proposed. NMR-spectroscopic investigations show, that alkylated acetoacetarylamides exist in the keto form only. Therefore they are unable to form metal-chelates.

Die Substitution eines Protons an der mittelständigen Methylengruppe der Acetoacetamide verändert je nach Charakter der Substituenten ihr Enolisierungsvermögen. So bewirkt die Einführung eines Halogenatoms eine signifikante Erhöhung des Enolgehaltes dieser Verbindungen¹.

Die Metallchelate der 2-Halogenacetoacetanilide weisen eine um einhalb Zehnerpotenzen niedrigere Stabilität auf als die der unsubstituierten Acetoacetanilide^{2, 3}.

Um neben den Wirkungen elektronenziehender Substituenten die Einflüsse elektronenschiebender Substituenten zu untersuchen, wurden 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetanilide dargestellt.

In der Literatur sind mehrere Verfahren zur Alkylierung von β -Diketoverbindungen beschrieben. Auf der Fähigkeit der β -Diketo-Enolate zur nucleophilen Substitution von Alkylhalogeniden basieren häufig angewandte Alkylierungsverfahren. Zur Enolatbildung werden Natrium^{4, 5}, aber auch Thallium⁶ verwendet.

Brändström et al. nutzen das den Alkaliionen ähnliche Verhalten des Tetrabutylammoniumions zur Alkylierung des Acetylacetons^{7, 8, 9}. Durch BF_3 -katalysierte Acetylierung unsymmetrischer Ketone erhalten Hauser und Adams neben anderen Produkten auch 2-Alkyl-1,3-di-

ketone¹⁰. Dieselben Autoren wenden Alkylierungsverfahren vom *Friedel—Crafts*-Typus auch auf β -Ketosäureester an^{11, 12, 13}.

Für unsere präparative Aufgabe schien uns die von *Johnson, Markham* und *Price* beschriebene Darstellungsweise von 3-Alkyl-2,4-pentandionen geeignet zu sein¹⁴: Umsetzung einer acetonischen Lösung des Acetylacetons mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat; neben dem 3-Methyl-2,4-pentandion enthielt das Rohprodukt 5—10% des dialkylierten β -Diketons. Dieses Verfahren übertrugen wir auf die Darstellung von 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetaniliden.

Experimenteller Teil

1. Darstellung der 2-Alkyl-acetoacetanilide

In 0,1 Mol Acetoacet-p-anisidid bzw. -p-toluidid in 100 ml Aceton gibt man unter Rühren 0,1 Mol K_2CO_3 , das vorher 2 Stdn. bei 100 °C getrocknet wurde, sowie 0,15 Mol Alkylbromid. Dieses Reaktionsgemisch wird 4½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschließend nach Variante a) oder b) weiterbehandelt.

a) Aus dem noch heißen Reaktionsgemisch werden die anorganischen Salze abgesaugt. Das Filtrat engt man am Rotationsverdampfer ein, wobei das Alkylierungsprodukt des Acetoacet-p-anisidids auskristallisiert.

b) Man filtriert das Reaktionsgemisch (des Acetoacet-p-toluidids) und gießt das Filtrat in dünnem Strahl in 150 ml kräftig gerührtes Eiswasser, wobei das Rohprodukt ausfällt.

Zur Reinigung der Rohprodukte ist ein mehrmaliges Umkristallisieren und anschließend wiederholtes Extrahieren mit Diäthyläther oder Petroläther am Soxhlet notwendig, um einen befriedigenden Reinheitsgrad zu erzielen.

Die Darstellung der 2-Allyl-acetoacetanilide erfolgt analog.

2. Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit einem doppelfokussierenden Massenspektrometer SM 1 (Varian MAT) bei einem Auflösungsvermögen von etwa 30 000 zusammen mit Perfluorkeroson als Eichsubstanz auf Photoplaten aufgenommen. Die Betriebstemperatur der Ionenquelle betrug 220 °C, die Elektronenenergie 30 eV. Die Proben wurden jeweils bis zum Erreichen eines Ionenstromes von 10^{-12} bis 10^{-11} A aufgeheizt. Die Bestimmung der Massen erfolgte durch eine Positionsmessung mit dem automatischen Komparator SAM 1 (Leitz-Varian-MAT) und anschließende Berechnung durch den IBM 360/44-Computer auf 0,0001 u genau.

3. NMR-Spektren

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte bei 306 K mit einem 60 MHz-Gerät vom Typ Bruker-Spektrospin; interner Standard: Tetramethylsilan. Die 10^{-2} m-Meßlösungen wurden in Aceton- d_6 angesetzt.

Tabelle 1. 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetamide

	I. 2-Alkyl-acetoacet-p-aniside			II. 2-Alkyl-acetoacet-p-toluide		
	Ausb.	Schmp., °C	Bruttoformel*	Ausb.	Schmp., °C	Bruttoformel*
2-Methyl	38%	123—124	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	23%	89—90	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂
2-Äthyl	49%	128—129	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	35%	98—99	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂
2-Propyl	46%	112—113	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	32%	109—110**	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂
2-Butyl	51%	105—106	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	38%	112—113	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂
2-Allyl	68%	102—104	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	56%	89—91	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂

* Jede angegebene Bruttoformel ist durch Analyse (CH, N) gesichert.

** Lit.: 112—113°.

Ergebnisse und Diskussion

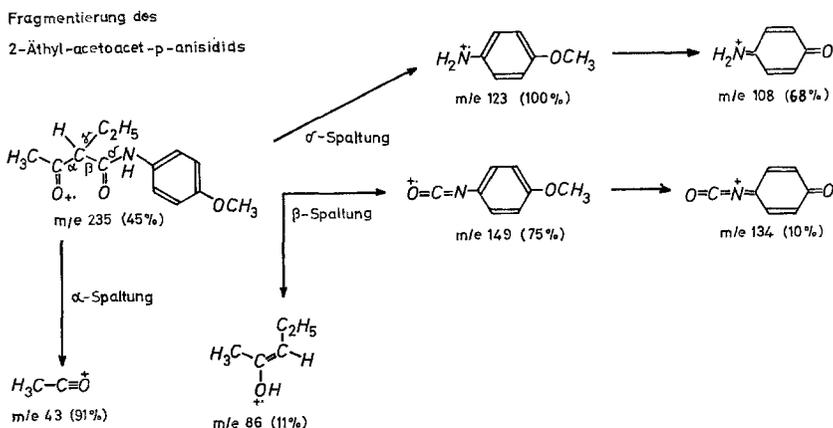
In Tab. 1 sind die dargestellten 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetanilide zusammengestellt. Sie wurden durch Elementaranalyse, NMR-Spektren und Massenspektren identifiziert.

In allen Massenspektren fanden wir die erwarteten M^+ -Peaks. Tab. 2 gibt die relativen Intensitäten I_r der jeweiligen Molekülpeaks wieder.

Tabelle 2. Molekülpeaks und ihre Intensitäten der Massenspektren der 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacetanilide

Substituent	M^+	I_r [%]	M^+	I_r [%]
	-acetoacet-p-toluidid		-acetoacet-p-anisidid	
2-Methyl	205	35,0	221	71,2
2-Äthyl	219	27,8	235	45,1
2-Propyl	233	8,8	249	70,5
2-Butyl	247	8,5	263	70,7
2-Allyl	231	25,8	247	97,9

Schema 1



Das in Schema 1 am Beispiel des 2-Äthyl-acetoacet-p-anisidids vorgeschlagene Fragmentierungsschema charakterisiert das grundlegende massenspektroskopische Verhalten der untersuchten Verbindungsklasse, welches u. a. durch Untersuchungen von *Oliver*¹⁵ an Benzoylacetaniliden sowie von *Kobayashi*¹⁶ an diazotierten Acetoacetaniliden gestützt wird.

Der Basispeak bei m/e 123 kann dem p-Methoxy-anilinkation zugeordnet werden, welches durch Bruch der δ -Bindung unter γ -Wasserstoff-

Übertragung gebildet wird¹⁷. Nach Verlust eines Methylradikals entsteht ein Bruchstück mit chinoider Grenzstruktur (m/e 108). Als bedeutsam erweist sich die Fragmentierung der β -Bindung. Sie erfolgt im Verlauf einer *McLafferty*-Umlagerung und führt entweder zum intensitätsstarken Signal des p-Methoxy-phenylisocyanats (m/e 149, I_r 75%), das nach Abtrennung eines Methylradikals zum Fragment der Massezahl 134 führt, oder zu einem Ionenradikal mit m/e 86, das als Enol formuliert werden kann. Dessen weiterer Abbau zum Acylkation der Massezahl 43 ist möglich, jedoch wird wohl der Hauptanteil des sehr intensiven Signals (91%) dem Bruch der α -Bindung des M^+ -Kations zugeschrieben werden können. Mit der relativen Intensität von 2,1% wird auch der ($M^+ - 43$)-Peak bei m/e 192 beobachtet.

Die Fragmentierung der γ -Bindung des M^+ -Ions ist nicht eindeutig nachzuweisen, da kein ($M^+ - C_2H_5$)-Peak (MZ 190) auftritt. Die Bildung des $C_2H_4^+$ -Kations (m/e 28, I_r 43%) scheint auch in dem weiteren Zerfallsprozeß des Enol-Kations denkbar.

Analog zu der aufgeführten Unterscheidung zwischen α -, β -, γ - und δ -Fragmentierung geben die folgenden Tabellen die Massezahlen und relativen Intensitäten der in den Massenspektren der 2-Alkyl-acetoacetanilide beobachteten Bruchstücke wieder. Tab. 3 faßt die Beobachtungen über die α -Spaltung zusammen.

Tab. 4 verdeutlicht, daß bei den 2-Alkyl-acetoacet-p-toluididen mit wachsender Alkylkettenlänge die Tendenz zur Bildung des ($M^+ - 133$)-Ions stetig abnimmt. Diese Erscheinung zeigen die p-Anisidid-Derivate weniger ausgeprägt (s. Tab. 4).

Die Fragmentierung der 2-Allyl-acetoacetanilide weist gegenüber den Alkylderivaten als Besonderheit eine auffällig hohe Intensität des ($M^+ - 43$)-Peaks auf. Sie beträgt beim Acetoacet-p-toluidid 14,9% (m/e 188) und beim -p-anisidid sogar 32,6% (m/e 204).

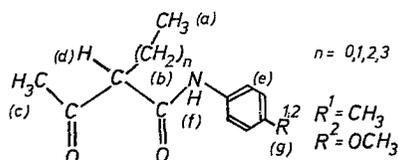
Die Analyse der NMR-Spektren der alkylierten Acetoacetarylamide bestätigte unseren aus der Interpretation der Massenspektren gewonnenen Befund, daß in den Präparaten in der Tat C-alkylierte Verbindungen vorliegen. Die in den NMR-Spektren registrierten Signale konnten auf Grund der chemischen Verschiebung, Spin—Spin-Kopplung und Integration sicher zugeordnet werden.

Den Tab. 5 und 6 sind die ermittelten chemischen Verschiebungen der nach dem Formelbild 1 (S. 1339) zugeordneten Signale zu entnehmen.

Das NMR-Spektrum des 2-Methyl-acetoacet-p-toluidids zeigt bei höchstem Feld ($\delta = 1,20$ ppm) das Dublett der mittelständigen Methylgruppe (Intensitätsverhältnis 1 : 1). Dem Signal der terminalen CH_3 -Gruppe bei 2,08 ppm folgt das Signal des Ringsubstituenten. Das mittelständige Proton erscheint bei 3,52 ppm als Quadruplett (Flächenverhältnis 1 : 3 : 3 : 1). Im Bereich von 6,98 bis 7,56 ppm sind die Signale der

vier Protonen des Ringes vorzufinden, denen bei niedrigstem Feld (9,29 ppm) das relativ breite Signal des Protons der Amidgruppe folgt. Durch die zusätzlichen (n) Methylengruppen der Alkylsubstituenten in 2-Stellung erscheint bei den höher alkylierten Acetoacet-*p*-toluididen und -*p*-anisididen die jeweilige endständige Methylgruppe als Triplett,

Formelbild 1



1

Tabelle 5. Signalzuordnung für die NMR-Spektren der 2-Alkyl-acetoacet-*p*-toluidide (in δ , ppm)

Substituent in 2-Stellung	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
2-Methyl	1,20	—	2,08	3,52	6,98 — 7,57	9,29	2,16
2-Äthyl	0,78	1,70	2,07	3,35	6,97 — 7,57	9,30	2,15
2-Propyl	0,84	1,4	2,09	3,44	6,97 — 7,59	9,29	2,17
2-Butyl	0,72	1,22	2,09	3,34	6,97 — 7,57	9,29	2,18

Tabelle 6. Signalzuordnung für die NMR-Spektren der 2-Alkyl-acetoacet-*p*-anisidide (in δ , ppm)

Substituent in 2-Stellung	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
2-Methyl	1,33	—	2,19	3,64	6,76 — 7,62	9,23	3,73
2-Äthyl	0,80	1,70	2,11	3,35	6,73 — 7,62	9,28	3,68
2-Propyl	0,86	1,4	2,11	3,45	6,73 — 7,62	9,22	3,68
2-Butyl	0,83	1,23	2,11	3,36	6,74 — 7,62	9,24	3,68

ebenso das Signal des 2-Protons. Durch die komplexe Spin—Spin-Wechselwirkung kennzeichnen in steigendem Maße schwer aufzulösende Multipletts den Absorptionsbereich der Methylenprotonen bei den 2-Äthyl-, 2-Butyl- und 2-Propylderivaten.

Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der 2-Alkyl-acetoacet-*p*-toluidide und -*p*-anisidide war eindeutig keinerlei Enolisierung nachweisbar. Selbst unter Anwendung des CAT-Verfahrens war in dem

unpolaren Lösungsmittel Dioxan- d_8 kein Signal des Protons einer Hydroxylgruppe aufzufinden.

Allgemein liegt bei β -Diketoverbindungen eine mehr oder minder stark ausgeprägte Enolisierungstendenz vor, die sowohl von der Struktur der jeweiligen Verbindung als auch von dem polaren Charakter des verwendeten Lösungsmittels abhängt. Nach den Ergebnissen verschiedener Arbeitskreise begünstigen polare Medien die Ketoform und unpolare Medien die Bildung der Enolform¹⁸⁻²⁰.

Allen und Dwek ermittelten aus NMR-spektroskopischen Daten den prozentualen Enolgehalt verschieden substituierter β -Diketone²¹. Sie beobachteten beim 1-Methyl-3-phenyl-1,3-propandion neben den CH_3 -

Tabelle 7. Enolgehalte von β -Diketoverbindungen^{20, 22, 23}

$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CO—CH}_2\text{—CO—C}_6\text{H}_5$	100,0%	Enolgehalt
$\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CO—C}_6\text{H}_5$	94,0%	
$\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CO—CH}_3$	81,0%	
$\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CO—NH—C}_6\text{H}_4\text{—R}$	18,0%	
$\text{CH}_3\text{—CO—CH—CO—NH—C}_6\text{H}_4\text{—R}$ CH_3	0,0%	R = CH_3 , OCH_3

CH_2 - und Phenylringsignalen des Keto-Tautomeren weitere Signale, die sie dem Enol zuordneten.

Aus den gemessenen Intensitätsverhältnissen ermittelten sie einen Enolgehalt von 98%, der nach Substitution eines Methylenprotons durch eine Methylgruppe auf 4% sank.

Frühere Untersuchungen von *Burdett* und *Rogers* weisen bereits auf den offensichtlichen Zusammenhang zwischen mittelständiger Alkylsubstitution und starker Herabsetzung der Enolisierung hin, wobei sie zur Erklärung dieser Erscheinung sowohl sterische als auch induktive Effekte der Alkylgruppen annehmen^{22, 23}. *Allen* und *Dwek* geben unter Berücksichtigung der *Van der Waalsschen* Radien der Substituenten sterischen Effekten eine untergeordnete Bedeutung²¹. Untersuchungen von *Bankovska* an β -Ketosäureestern, wonach deren Enolgehalt von elektronenziehenden Substituenten (Halogene) erhöht wird, bestärken die Annahme, daß vorwiegend induktive Effekte die Elektronendichte am mittelständigen Proton signifikant verändern^{24, 25}. So wird je nach Charakter der Substituenten (elektronenziehend oder elektronenschiebend) die Acidität des Protons erhöht bzw. erniedrigt und damit gleichzeitig die Enolisierungstendenz. Jedoch sind nicht nur die Substituenten an der Methylengruppe von großem Einfluß. Auch die den Carbonylgruppen benachbarten endständigen Molekülgruppen begünsti-

gen oder beeinträchtigen in gleicher Weise die Bildung des Enol-Tautomeren, was die Tab. 7 verdeutlicht.

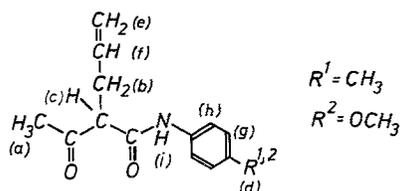
Hier wird sichtbar, daß durch den kombinierten Einfluß von Alkyl- und Anilidgruppe bei den 2-Alkyl-acetoacet-*p*-toluididen und -*p*-anisididen das Keto—Enol-Gleichgewicht völlig zugunsten der Ketoform verlagert ist.

Tabelle 8. *Signalzuordnung für die NMR-Spektren des 2-Allyl-acetoacet-*p*-anisidids und 2-Allyl-acetoacet-*p*-toluidids (in δ , ppm)*

R	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)
OCH ₃	2,21	2,62	3,41	3,72	5,06	5,73	6,82	7,42	8,79
CH ₃	2,16	2,63	3,36	2,26	5,06	5,73	7,08	7,35	8,69

Obwohl die Allylgruppe geringere Elektronendonatoreigenschaften besitzt als Alkylgruppen, konnte auch beim 2-Allyl-acetoacet-*p*-toluidid bzw. -*p*-anisidid keine Enolisierung nachgewiesen werden. Vergleichsweise finden *Allen* und *Dwek* beim 3-Allyl-acetylaceton einen Enolgehalt von 42%, während das unsubstituierte Acetylaceton zu 79% enolisiert ist²¹. Tab. 8 gibt die chemischen Verschiebungen der nach Formelbild 2 zugeordneten Banden an.

Formelbild 2



2

Versuche zur Darstellung von Metallchelaten (insbesondere des Kupfers) der 2-Alkyl-acetoacetanilide verliefen erfolglos. Dieses Ergebnis erscheint nach den angeführten NMR-Untersuchungen verständlich. Danach zeigt die dargestellte Verbindungsgruppe keine nachweisbare Enolisierung, was auch durch den negativen Verlauf der Eisen(III)-Enolprobe noch verdeutlicht wird.

Die 2-Alkyl- und 2-Allyl-acetoacet-*p*-toluidide und -*p*-anisidide erfüllen somit nicht die zur Chelatbildung notwendige Bedingung der Existenz einer C—H-aciden Gruppe zwischen den beiden Elektronendonatorgruppen.

Literatur

- ¹ A. Kettrup und J. Abshagen, unveröffentlicht.
- ² A. Kettrup und J. Abshagen, Z. Naturforsch. **25b**, 1382 (1970).
- ³ A. Kettrup und J. Abshagen, Z. Naturforsch. **25b**, 1386 (1970).
- ⁴ Organikum, S. 49, VEB-Verlag der Wissensch. Berlin 1967.
- ⁵ C. Marvel und F. D. Hager, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 248, 2. Aufl. 1961, New York.
- ⁶ E. C. Taylor, G. H. Hawks und A. McKillop, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 2421 (1968).
- ⁷ A. Brändström und K. Gustavii, Acta Chem. Scand. **23**, 1215 (1969).
- ⁸ A. Brändström et al., Acta Chem. Scand. **23**, 2202 (1969).
- ⁹ A. Brändström und U. Jungren, Acta Chem. Scand. **23**, 3585 (1969).
- ¹⁰ C. R. Hauser und J. T. Adams, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 345 (1944).
- ¹¹ J. T. Adams, C. R. Hauser und B. Abramovitch, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 552 (1942).
- ¹² J. T. Adams, C. R. Hauser und R. Levine, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 405, 3. Aufl., 1962, New York.
- ¹³ D. S. Breslow und C. R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2385 (1940).
- ¹⁴ A. W. Johnson, E. Markham und R. Price, Org. Synth. **42**, 75 (1962) (Correction).
- ¹⁵ W. R. Oliver und L. R. Hamilton, Tetrahedron Letters **21**, 1837 (1971).
- ¹⁶ K. Kobayashi und K. Hirose, Bull. Chem. Soc. Japan **45**, 1700 (1972).
- ¹⁷ A. A. Gamble, J. R. Gilbert und J. G. Tillett, Org. Mass Spectrom. **3**, 1223 (1970).
- ¹⁸ M. T. Rogers und J. L. Burdett, Canad. J. Chem. **43**, 1516 (1965).
- ¹⁹ D. J. Sardella, H. J. Heinert und B. L. Shapiro, J. Org. Chem. **32**, 2817 (1968).
- ²⁰ A. Kettrup und H. Marsmann, Z. Anal. Chemie **1972**, 243.
- ²¹ G. Allen und R. A. Dwek, J. Chem. Soc. **B 1966**, 161.
- ²² J. C. Burdett und M. T. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 2105 (1964).
- ²³ J. C. Burdett und M. T. Rogers, J. Physic. Chem. **70**, 939 (1966).
- ²⁴ Z. Bankowska, Zesz. Nauk. Politechn. Warszawa, Chem. 167, 5 (1967); Chem. Abstr. **68**, 113, 946k.
- ²⁵ Z. Bankowska, Roczn. Chem. **46**, 7 (1972), Chem. Abstr. **76**, 98814k (1972).