

Bis-enaminoketone, eine Gruppe neuer pH-Indikatoren

Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 8. Mitt.

Von

P. Ollinger, W. Remp und H. Junek

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 15. Januar 1974)

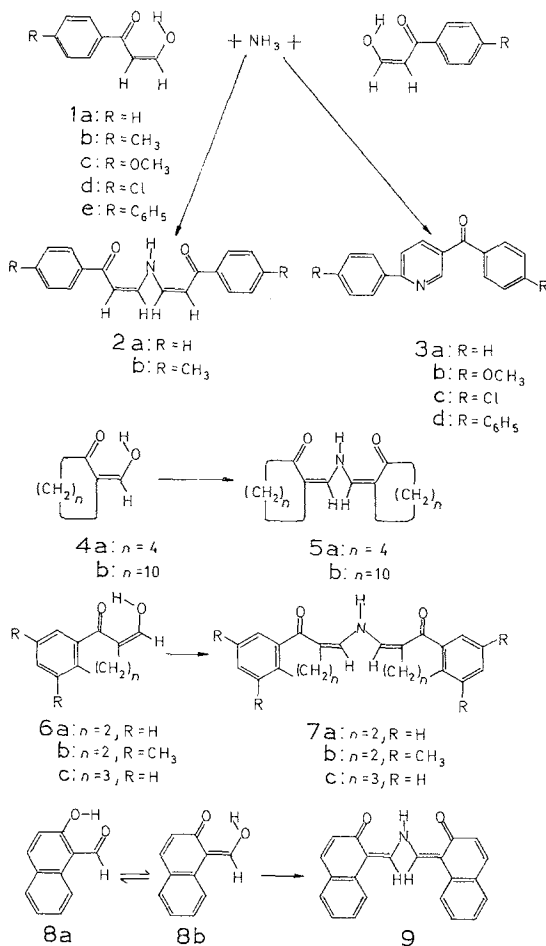
Enaminoketones, VIII: Bis-enaminoketones, a Group of New pH-Indicators

Symm. bis-enaminoketones easily can be prepared by condensation of hydroxymethylene ketones in the presence of ammonium acetate. The properties of the new compounds are described. In alkaline medium a bathochromic shift of the absorption maximum of 80 to 160 nm can be observed, the products are pH-indicators. The conformations were established by means of $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy and correspond to two types of symmetric bis-enaminoketones. In type I both enaminoketone groups are in the *cis-s-cis* arrangement, while type II shows a combination of the *cis-s-cis* and *trans-s-cis* conformation.

Der erste Vertreter aus der Reihe der Bis-enaminoketone wurde bereits im Jahre 1888 von *Claisen* und *Fischer*¹ beschrieben. Die Autoren ließen ein Gemisch von Hydroxymethylenacetophenon (**1 a**), Ammoniacetat und Eisessig in Äther mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen und isolierten danach eine Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, deren Struktur sie nicht aufgeklärt haben. Erst *Benary* und Mitarb.²⁻⁵ erkannten das Vorliegen des Bis-(2-benzoyl-vinyl)-amins (**2 a**). Dabei wurde schon nachgewiesen, daß neben **2 a** noch das Phenyl-(6-phenyl-3-pyridyl)-keton (**3 a**) entsteht.

Die ursprüngliche Annahme, daß sich das Pyridinderivat **3 a** aus dem möglicherweise zuerst entstandenen Bis-enaminoketon **2 a** durch nochmalige Wasserabspaltung bilden könnte, erwies sich als unrichtig. Außerdem müßte ja in diesem Falle ein Isomeres von **3 a** entstehen. Als Reaktionsweg, welcher von Hydroxymethylenverbindungen entsprechender Ketone zu den Bis-enaminoketonen führt, kann die intermediäre Bildung einer Aminomethylenstufe postuliert werden, welche sich mit einem weiteren Mol der Hydroxymethylenverbindung zum Endprodukt kondensiert.

Den Angaben von *Benary* und Mitarb.²⁻⁵ entsprechend, sollten bei der Umsetzung der kernsubstituierten Hydroxymethylenacetophenone **1 b—e** mit Ammoniacetat durchwegs die entsprechenden Bis-enaminoketone entstehen. Auf Grund der Elementaranalyse sowie der spektrosko-



pischen Daten kann jedoch einwandfrei nachgewiesen werden, daß nur aus **1 a** und **1 b** die Bis-enaminoketone **2 a** und **2 b** gebildet werden. Aus **1 c—e** werden dagegen als einzige Reaktionsprodukte die Pyridinderivate **3 b—d** isoliert (siehe exper. Teil). Dabei spielt es keine Rolle, ob die Kondensation nach den Angaben von *Benary*²⁻⁵ durchgeführt wird, oder die von uns verwendete Methode der azeotropen Entwässerung einer benzolischen Lösung von Hydroxymethylenverbindung, Ammon-

acetat und Eisessig, welche in kurzer Zeit durchwegs die Bis-enaminoketone in Ausbeuten über 50% d. Th. liefert.

Eindeutig verlaufen die Kondensationen von Hydroxymethylen-derivaten cyclischer Ketone, da ein Pyridinringschluß hier nicht möglich ist. Setzt man auf die angegebene Weise 2-Hydroxymethylen-cyclohexanon bzw. -dodecanon (**4 a** und **4 b**) um, führt dies zu Bis-(2-oxo-cyclohexylden-methyl)-amin (**5 a**) bzw. Bis-(2-oxo-cyclododecylden-

Tabelle 1. *Farbumschlag von Bis-enaminoketonen und UV-Absorptionen*

	λ_{\max}	log ϵ	λ_{\max}	log ϵ	Farbumschlag
	(nm)		(nm)		
	neutral		alkalisch		
2 a	395	4,65	470	4,85	gelb—orange
2 b	390	4,74	475	4,87	gelb—orange
5 a	380	4,54	460	4,75	gelb—orange
5 b	345	4,39	435	4,71	hellgelb— hellorange
7 a	430	4,69	535	4,81	gelb—dunkelrot
7 b	428	4,68	538	4,74	gelb—dunkelrot
7 c	405	4,66	500	4,61	gelb—hellrot
9	230	5,04	395	4,31	hellgelb— (blaugrün *) dunkelgelb

* Die primär auftretende blaugrüne Verfärbung ist unbeständig und verblaßt nach kurzer Zeit. Es verbleibt ein beständiges Maximum bei 395 nm (dunkelgelb).

methyl)-amin (**5 b**). Aus den Hydroxymethylenverbindungen des α -Tetralons, des 5,7-Dimethyl- α -tetralons und des Benzosuberons (**6 a—c**) werden Bis-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylidenmethyl)-amin (**7 a**), bzw. Bis-(5,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyliden-methyl)-amin (**7 b**) und Bis-[(6,7,8,9-tetrahydro-5-oxo-5H-benzocyclohepten-2-yl)-methyl]-amin (**7 c**) erhalten. Es ist interessant festzustellen, daß 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**8 a—b**), der in seiner tautomeren Form als Hydroxymethylen-Verbindung anzusprechen ist, ebenfalls zu einem Bis-enaminoketon reagiert, dem Bis-(1,2-dihydro-2-oxo-1-naphthylidenmethyl)-amin (**9**). **9** ist somit als Dehydroprodukt eines Isomeren von **7 a** anzusehen.

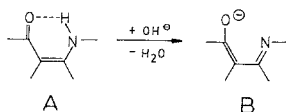
Die hervorstechendste Eigenschaft der beschriebenen Bis-enaminoketone stellt eine pH-abhängige Farbveränderung dar, wie sie in Tab. 1 zusammen mit den Daten der Elektronenspektren zusammengestellt ist.

Diese Eigenschaft — eine bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximum im alkalischen Bereich — ist eine für Enaminoketone allgemeingültige Erscheinung, wie von *Sterk*, *Remp* und *Junek*⁶ sowie

Tabelle 2. Angaben zu den ¹H-NMR-Spektren einiger Bis-enaminoketone (δ-Werte in ppm, gemessen gegen TMS als inneren Standard)

Lösungs- mittel	Olefin	Aromat bzw. Aliphat	NH
2 a DMSO-d ₆	2 H, 6,30 (d) <i>J</i> = 8,5 Hz 2 H, 7,18 (d) <i>J</i> = 8,5 Hz	11 H, 7,3—8,0 (m) incl. NH	
5 a CDCl ₃	1 H, 6,63 (m) 1 H, 7,30 (m)	8 H, 1,75 (m) 8 H, 2,38 (m)	11,56 (t, breit) 1 H
5 b CDCl ₃	1 H, 6,68 (d) <i>J</i> = 11 Hz 1 H, 7,12 (d) <i>J</i> = 13 Hz	40 H, 1,4—2,5 (m)	11,96 (t, breit) 1 H
7 a CDCl ₃	1 H, 6,56 (d) <i>J</i> = 11,5 Hz 1 H, 7,55 (d) <i>J</i> = 13 Hz	8 H, 2,75 (m) 6 H, 7,22 (m) 2 H, 8,05 (m)	1 H, 12,12 (t) <i>J</i> ₁ = 11,5 Hz <i>J</i> ₂ = 13 Hz
7 c CDCl ₃	2 H, 6,58 (d) <i>J</i> = 12 Hz	8 H, 2,10 (m) 4 H, 2,70 (t) 8 H, 7,2—7,6 (m)	1 H, 11,94 (t, breit)
9 DMSO-d ₆	2 H, 6,59 (d) <i>J</i> = 3 Hz 2 H, 6,92 (d) <i>J</i> = 9 Hz 2 H, 7,60 (d) <i>J</i> = 9 Hz	8 H, 7,1—8,1 (m)	1 H, 4,95 (t) <i>J</i> = 3 Hz

Junek und *Remp*⁷ bereits gezeigt wurde. Sie beruht auf einer Vergrößerung des Chromophors durch Verschiebung der Doppelbindung unter Wanderung eines H-Atoms (A—B).

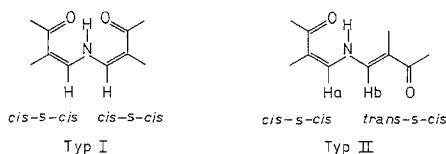


Dieser Vorgang wird durch eine *cis-s-cis*-Lage des Enaminoketonanteils (A) anscheinend begünstigt. In den dargestellten symmetrischen

Bis-enaminoketonen ist nun sowohl eine Kombination zweier gleichartiger Konformationen, als auch verschiedener sterischer Anordnungen möglich. Eine genaue Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erlaubt eine sichere Aussage (siehe Tab. 2), so daß im einzelnen folgende Schlüsse gezogen werden können:

Verbindung 2 a

Hier sind vier olefinische Protonen, deren Signale bei 6,30 und 7,18 ppm als Dubletts auftreten. Sie bilden offensichtlich ein AB -System mit $J_{AB} = 8,5$ Hz. Eine $=\text{CH-NH}$ -Kopplung ist weiters nicht feststellbar. Die Kopplungskonstante von 8,5 Hz zwischen den Olefinprotonen zeigt die *cis*-Lage derselben an und weist auf eine *cis-s-cis*-Konformation in beiden Enaminoketonresten hin (Typ I).



Verbindung 5 a

Die Signale der olefinischen Protonen bei 6,63 und 7,30 ppm sind stark aufgespalten. Die große Kopplung von 11 bzw. 13 Hz entsteht durch die $=\text{CH-NH}$ -Kopplung, die kleinen Aufspaltungen durch Wechselwirkung mit benachbarten Ringprotonen, was beides durch Entkopplung nachgewiesen werden konnte. Hier ist aus den spektroskopischen Daten das Vorliegen einer *cis-s-cis*- und einer *trans-s-cis*-Konformation im selben Molekül abzuleiten.

Verbindung 5 b

Hier finden sich ebenfalls 2 verschiedene Signale der Olefinprotonen entsprechend den *cis-trans*-isomeren Formen, sowie ebenfalls eine verschieden große Kopplungskonstante (11 bzw. 13 Hz) für die $=\text{CH-NH}$ -Kopplung.

Die Kopplung mit benachbarten Ringprotonen ist nur als schwache zusätzliche Aufspaltung des tieferen Signals (bei 7,12 ppm) erkennbar. In diesem Fall verhindert offenbar die Ringgröße eine stärkere Wechselwirkung wie etwa die bei 5 a. Es ist dieselbe sterische Lage des Bis-enaminoketonanteils wie in 5 a gegeben (Typ II).

Verbindung 7 a

Die beiden olefinischen Signale bei 6,56 und 7,55 ppm zeigen bei Einstrahlen der NH-Resonanzfrequenz Entkopplung zu jeweils einem Singulett. Das Vorhandensein zweier verschiedener Olefinsignale unterstützt die Annahme, daß der Tetralonrest in ein und demselben Molekül zwei verschiedene Stellungen bezüglich der C=C-Doppelbindung einnimmt. Das olefinische Proton H_b absorbiert infolge des magnetischen Anisotropie-effekts der räumlich benachbarten Carbonylgruppe bei um rund 1 ppm tieferem Feld als H_a . Auch die Kopplungskonstanten für die =CH—NH-Kopplung unterscheiden sich ein wenig: für J_{HH_a} werden 11,5 Hz, für J_{HH_b} 13 Hz ermittelt. Beide Werte weisen aber auf *trans*-Lage der Methylen- zu den NH-Protonen hin (Typ II).

Verbindung 7 c

Hier scheint im Spektrum nur ein einziges Olefinsignal, bei 6,58 ppm, auf. Beim Vergleich mit den Verbindungen **5 a**, **6 b** und **7 a** ist ersichtlich, daß sich diese Protonen nicht im Einflußbereich einer Carbonylgruppe befinden können, dies läßt daher eine *cis-s-cis*-Anordnung in beiden Enaminoketonresten als gegeben erscheinen (Typ I).

Verbindung 9

Diese unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von allen anderen Verbindungen dieser Reihe. Das NH-Signal erscheint bei relativ hohem Feld (4,95 ppm). Daß dies kein bloßer Lösungsmittelleffekt ist, beweist ein Versuch an **7 a**, bei dem (anstelle von $CDCl_3$) $DMSO-d_6$ als Lösungsmittel bei der Aufnahme verwendet wurde, wobei das NH-Signal trotzdem bei etwa demselben ppm-Wert wie in $CDCl_3$ aufschien (ca. 11,5 ppm). Außerdem zeigt das Methylenproton eine kleine Kopplungskonstante, 3 Hz, für die =CH—NH-Kopplung, was auf *cis*-Lage der Methylen- zu den NH-Protonen hinweist. Eine exakte Zuordnung einer Konformation ist somit nicht möglich.

Herrn Univ.-Doz. Dr. *H. Sterk* vom hiesigen Institut danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie für wertvolle Hinweise.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit einem Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt, sind nicht korrigiert. Die Elektronenspektren wurden mit einem Beckman-DB-Gerät aufgenommen, für die 1H -NMR-Spektren stand ein Varian A 60 A bzw. HA 100 D zur Verfügung, für die Massenspektren wurde ein AEI-MS 20-Gerät verwendet.

p-Methoxyphenyl-(6-*p*-methoxyphenyl-3-pyridyl)-keton (**3 b**)

Darstellung nach *Benary*⁵ bzw. wie unter **3 d** angegeben; hellgelbe glänzende Blättchen, Schmp. 188°.

$C_{20}H_{17}NO_3$. Ber. C 75,22, H 5,37, N 4,38.
Gef. C 75,23, H 5,45, N 4,44.

IR (KBr): 1625, 1595, 1580, 1500 cm^{-1} .

MS: $m/e = 319$ (100%), 304 (25%), 289 (19%), 288 (63%), 135 (75%).

Tabelle 3. Analytische Daten zu den Bis-enaminoketonen

	Ausb., %	Schmp., °C	Summen- formel	Elementaranalyse		
				Ber. Gef.	% C	% H
2 a	49	230—231	$C_{18}H_{15}NO_2$	77,96	5,45	5,05
				78,20	5,40	5,06
2 b	53	232—233	$C_{20}H_{19}NO_2$	78,66	6,27	4,59
				78,62	6,28	4,66
5 a	11	164—165	$C_{14}H_{19}NO_2$	72,07	8,21	6,00
				72,22	7,97	6,12
5 b	60	150—152	$C_{26}H_{49}NO_2$			3,49
						3,48
7 a	65	182—183	$C_{22}H_{19}NO_2$	80,22	5,51	4,25
				80,42	5,86	4,23
7 b	55	196—198	$C_{26}H_{27}NO_2$	81,01	7,06	3,63
				81,05	7,15	3,50
7 c	60	215—216	$C_{24}H_{23}NO_2$	80,64	6,49	3,92
				80,38	6,53	4,04
9	85	272—273	$C_{22}H_{15}NO_2$	81,21	4,65	4,30
				80,64	4,67	4,12

¹H-NMR (DMSO): bei 3,85 bzw. 3,90 ppm erscheinen die getrennten Signale der beiden Methoxylgruppen gemäß der unsymmetrischen Struktur, die 4 arom. Protonen in 2,6-Stellung der methoxylhaltigen Ringe geben bei 7,0 ppm ein Signal. Die restlichen 4 Phenyl- und 2 der Pyridinprotonen erscheinen zwischen 7,6 und 8,1 ppm, während das Proton in Position 6 des Pyridinringes bei 8,88 ppm Resonanz zeigt.

p-Chlorphenyl-(6-*p*-chlorphenyl-3-pyridyl)-keton (**3 c**)

Darstellung nach *Benary*⁵ bzw. wie unter **3 d** angegeben; hellgelbe, glänzende Blättchen, Schmp. 190°.

$C_{18}H_{14}NOCl_2$. Ber. C 65,87, H 3,38, N 4,27, Cl 21,61.
Gef. C 65,15, H 3,52, N 4,35, Cl 21,47.

MS: $m/e = 329$ (33%), 328 (13%), 327 (51%), 294 (36%), 293 (21%), 292 (100%), 216 (27%), 187 (11%), 161 (16%), 141 (16%).

p-Diphenyl-(6-*p*-diphenyl-3-pyridyl)-keton (**3 d**)

2,0 g Na-Salz des Hydroxymethylen-*p*-phenyl-acetophenons werden in 150 ml H₂O suspendiert, mit 10 ml 10proz. Essigsäure versetzt und die freigesetzte Hydroxymethylenverbindung mit 150 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wird im Vak. eingedunstet. Zum Rückstand gibt man 30 ml Benzol, 2 ml Eisessig und 3,0 g NH₄-Acetat. Das Reaktionswasser wird durch Erhitzen entfernt und nach dem Abdunsten des Lösungsmittels der Rückstand aus Chlorbenzol umkristallisiert.

Gelbe Nadeln, Schmp. 274°, Ausb. 1,22 g (70% d. Th.).

C₃₀H₂₁NO. Ber. C 87,56, H 5,14, N 3,40.

Gef. C 87,13, H 5,27, N 3,39.

Darstellung von **2 a, b**, **5 a, b**, **7 a, b, c**, **9**

1,0 g der entsprechenden Hydroxymethylenverbindung (**1 a, b**, **4 a, b**, **6 a, b, c** bzw. **8**) werden in 50 ml Benzol/Eisessig (10:1) gelöst und mit 2,5 g Ammonacetat solange erhitzt, bis sich im Destillat kein H₂O mehr abscheidet. Dazu ist es bisweilen notwendig, weiteres Benzol/Eisessig-Gemisch zuzusetzen. Danach wird im Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Analytische Daten s. Tab. 3.

Literatur

- ¹ *L. Claisen* und *L. Fischer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 1138 (1888).
- ² *E. Benary* und *H. Psille*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 828 (1924).
- ³ *E. Benary*, *H. Meyer* und *K. Charisius*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 108 (1926).
- ⁴ *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 914 (1927).
- ⁵ *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2252 (1928).
- ⁶ *H. Junek* und *W. Remp*, Mh. Chem. **104**, 433 (1973).
- ⁷ *H. Sterk*, *W. Remp* und *H. Junek*, Tetrahedron **28**, 2065 (1972).

Prof. Dr. H. Junek
Institut für Organische Chemie
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich