

Reaktionen mit Cyclobutendionen, XXXVI¹⁾

Synthese und Eigenschaften der 1-[1-(3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobutenyl)-2-oxo-2-phenyläthyl]pyridinium-Betaine

Walter Ried* und Harald Medem²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M., Laboratorium Niederrad, D-6000 Frankfurt a. M., Theodor-Stern-Kai 7

Eingegangen am 23. Juli 1974

Für die Darstellung der Betaine **7**–**10** werden zwei Wege beschrieben. Ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften stehen im Einklang mit der stark polaren resonanzstabilisierten Struktur. Die Betaine **7f** und **7g** weisen in ihren Elektronenspektren eine charge-transfer-Bande auf.

Reactions with Cyclobutenediones, XXXVII¹⁾

Synthesis and Properties of 1-[1-(3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobutenyl)-2-oxo-2-phenylethyl]pyridinium Betaines

Two methods are described for the preparation of the betaines **7**–**10**. Their chemical and physical properties are in accordance with the strongly polar structure which is stabilized by resonance. The betaines **7f** and **7g** show a charge-transfer absorption in their electronic spectra.

W. Ried et al.³⁾ berichteten über die Synthese des 4-Phenacyl-3-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dions (**5**) aus 3-Phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**1**) und *N*-Phenacylpyridinium-halogeniden (**2**), bzw. Diazoacetophenon (**3**). Beiden Reaktionen wurde ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus zugrunde gelegt, der über eine Zwischenstufe vom Typ **6** verläuft, die sich durch Abspaltung von Pyridin bzw. Stickstoff stabilisiert.

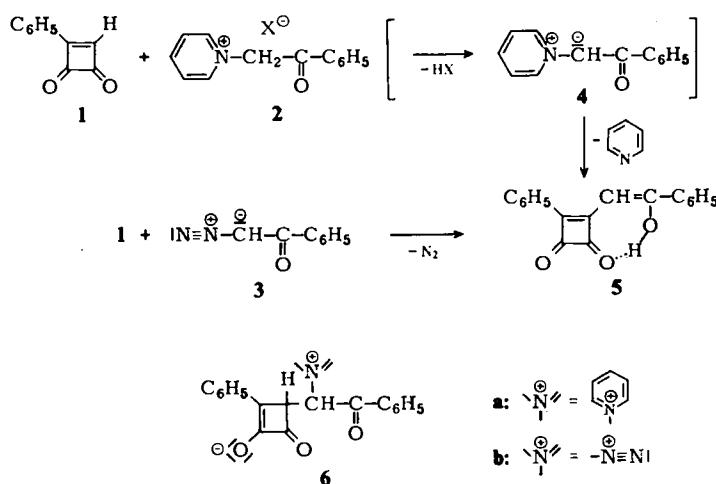
Dieser Reaktionsverlauf konnte jetzt durch Isolierung des Adduktes **6a** gesichert werden.

Bei der Einwirkung des *N*-Phenacylpyridinium-Betains **4** auf **1** in benzolischer Lösung wird ein gelbes hygroskopisches Pulver erhalten, das sich nach kurzer Zeit unter Pyridinabspaltung zersetzt. Aus diesem Grund ist eine eindeutige Strukturermittlung mit spektroskopischen Methoden nicht möglich. Im Massenspektrum erscheint das Molekül-Ion 355 mit einer relativen Intensität von nur 2%; Basispeak ist 79 (= Pyridin). Mittels chemischer Reaktionen hingegen konnte Struktur **6a** bestätigt werden:

1) XXXV. Mitteil.: W. Ried, A. H. Schmidt und H. Knorr, Chem. Ber. 108, 538 (1975), vorstehend.

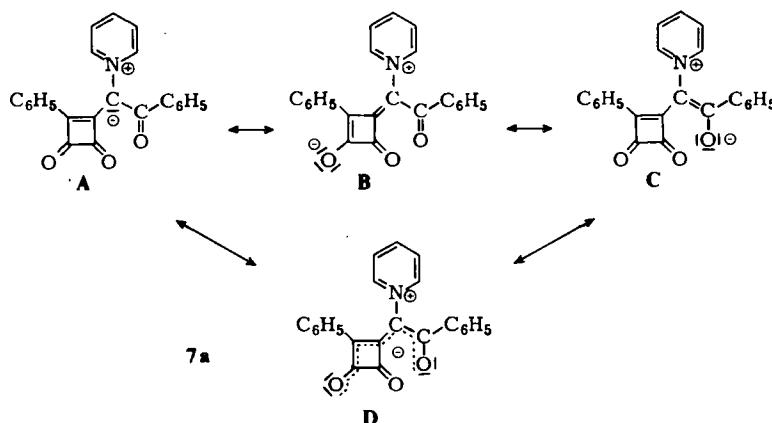
2) H. Medem, Teil der Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1974.

3) W. Ried, A. H. Schmidt, W. Kuhn und A. Bierendempf, Tetrahedron Lett. 1972, 3885.



1. Durch Rückflußsieden in Benzol oder Eisessig entsteht 5.

2. Bei der Oxidation mit Brom entsteht das Betain 7a. Der Beweis für Struktur 7a erfolgt durch unabhängige Synthese; Aussagen über die Ladungsverteilung liefern die spektroskopischen Daten.



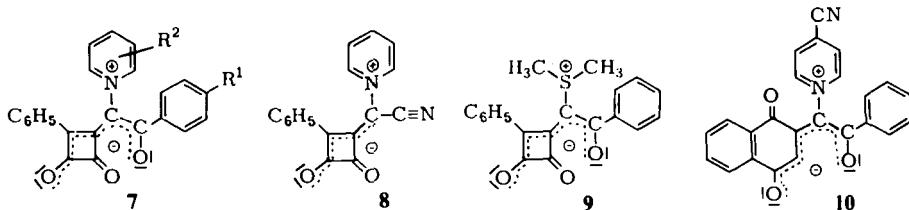
Synthesewege

Weg A:

Das durch Bromierung von 5 erhaltene Produkt 12 ist infolge des Vinylogieprinzips als 2-Brom-1,3-diketon aufzufassen. Die Acidität der $-\text{CHBr-}$ -Gruppe begünstigt unter dem Einfluß von Basen eine α -Eliminierung. Bei der Einwirkung von Pyridin auf 12 in siedendem Methanol entsteht daher nicht das Pyridinium-Salz, sondern direkt das Betain 7a. (Im Unterschied dazu entsteht aus Phenacylbromid und Pyridin das *N*-Phenacylpyridinium-bromid, das erst durch stärkere Basen wie K_2CO_3 in das

N-Phenacylpyridinium-Betain übergeführt wird⁴⁾.) Die Wirkung des Pyridins als Base wird durch die Isolierung von Pyridinium-bromid bestätigt. Außerdem entstehen bei der Reaktion die unbromierte Vorstufe **5** und eine weitere Substanz, die sich bei dem Versuch einer säulenchromatographischen Abtrennung zersetzt.

Die Bildungsweise von **5** bleibt unklar, da weder das entsprechende Dibromketon noch Brompyridin nachgewiesen werden konnten. Eine ähnliche Beobachtung machten Griesbaum und Kibar⁵⁾, die bei Erhitzen von α -Bromketonen mit Chinolin die entsprechenden bromfreien Ketone erhalten hatten. **5** entsteht ebenfalls bei der Verwendung aprotischer Lösungsmittel (Aceton, Benzol). Bei der Einwirkung schwächerer Pyridinbasen auf das Bromketon **12** sind die Ausbeuten der erhaltenen Betaine geringer (s. Tab. 1).



Tab. 1. Dargestellte Betaine **7**–**10**

Nr.	R ¹	R ²	$\nu C=O$ (cm^{-1})	λ_{max} in nm (log ϵ) (Methanol)
7a	H	H	1750, 1735, 1715	252 (4.17), 376 (4.12)
7b	CH ₃	H	1755, 1740, 1715	256 (4.34), 379 (4.27)
7c	NO ₂	H	1755 (br.), 1705	265, 388
7d	H	2-CH ₃	1750, 1730, 1705	255, 372
7e	H	4-CH ₃	1745, 1720 (br.)	254 (4.30), 380 (4.23)
7f	H	4-CN	1745 (br.), 1710	258 (4.24), 378 (4.18), 525 (3.60)
7g	H	4-CO ₂ CH ₃	1760, 1720 (br.)	257 (4.27), 378 (4.19), 490 (3.52)
7h	H	2,3-Benzo-Anelland	1740 (br.), 1700	238 (4.56), 325 (3.19), 345 (3.21), 372 (3.23)
8			1780, 1735 (br.)	245 (4.12), 301 (4.06), 422 (3.89)
9			1750, 1730, 1715	248 (4.11), 276 (4.17), 373 (4.02)
10			1675, 1645, 1630	278, 436

Weg B:

Die präparativ bessere Methode zur Darstellung der Betaine vom Typ **7** ist die Acylierung von *N*-Phenacylpyridinium-Betainen durch das als vinyloges Säurebromid aufzufassende⁶⁾ 4-Brom-3-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**11**). Die Umsetzung wird in absol. Tetrahydrofuran ausgeführt, wobei ein molarer Überschuß des Betains (z. B. **4**) als HBr-Fänger dient; Pyridinium-Salz (z. B. **2**) und Betain (z. B. **7a**) fallen gemeinsam aus und können wegen unterschiedlicher Löslichkeiten getrennt werden.

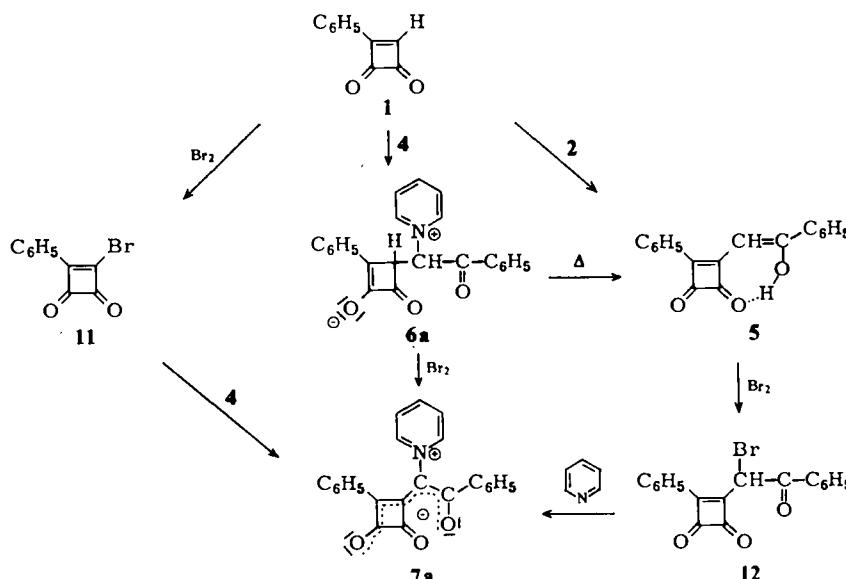
4) F. Kröhnke, Ber. Deut. Chem. Ges. **68**, 1177 (1935).

5) K. Griesbaum und R. Kibar, Chem. Ber. **106**, 1041 (1973).

6) W. Ried und A. H. Schmidt, Angew. Chem. **84**, 1048 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 997 (1972).

Der Vorteil dieser Methode liegt insbesondere in der Varierbarkeit. So können Betaine hergestellt werden, in denen a) der Benzoyl-Rest durch andere elektronenziehende Reste (z. B. $-\text{CN}$, vgl. 8), b) der Pyridinium-Rest durch andere Nucleophile (z. B. Dimethylsulfid, vgl. 9), c) der Phenylcyclobutendion-Rest durch andere ungesättigte cyclische Ketone (z. B. 1,4-Naphthochinon, vgl. 10) ersetzt ist (s. Tab. 1).

Eine Zusammenstellung der Reaktionswege gibt das folgende Formelschema:



Eigenschaften

Die außerordentliche Stabilität der Betaine 7–10 legt eine Formulierung als Resonanzhybrid gemäß 7D nahe. Beständigkeit, Schwerlöslichkeit und hohe Schmelzpunkte sprechen gegen eine dominierende Beteiligung der C-Betain-Struktur 7A⁷⁾. Dagegen wird eine Annahme einer überwiegenden Ladungsverteilung gemäß 7B durch IR- und UV-Spektren gestützt⁷⁾.

Die IR-Spektren (in KBr) der Betaine 7 und 9 weisen im Carbonyl-Bereich drei (bzw. zwei verbreiterte) Absorptionen auf (Tab. 1). Während die 2-Oxogruppe von Phenylcyclobutendionen normalerweise bei $1790\text{--}1770\text{ cm}^{-1}$ absorbiert⁶⁾, ist sie bei den Betainen 7 und 9 nach $1740\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ verschoben. Eine derartige Frequenzerniedrigung ist durch eine starke Polarisierung der Carbonylgruppe zu erklären.

Die UV-Spektren (Tab. 1) stützen diese Aussagen. Die Lage des zweiten Hauptmaximums wird durch Variation der Phenacylsubstituenten kaum beeinflußt, wohingegen der Ersatz des Phenylcyclobutendion-Restes durch den Naphthochinon-Rest (Betain 10) eine bathochrome Verschiebung um 58 nm bewirkt.

Die Elektronen-Spektren der Betaine 7f und 7g weisen ein zusätzliches Maximum bei 525 bzw. 490 nm (in Methanol) auf, das mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels bathochrom verschoben wird (Tab. 2).

⁷⁾ F. Bohlmann und F. Kröhnke, Naturwissenschaften 39, 43 (1952).

Tab. 2. Absorptionsverhalten der Betaine 7f und 7g

Lösungsmittel	solvatochromes Maximum nm (log ε)	7f	Farbe der Lösung	solvatochromes Maximum nm (log ε)	7g	Farbe der Lösung
Methanol	525 (3.60)		orangerot	490 (3.52)		rotorange
n-Butanol	538 (3.66)		rot	504 (3.48)		rotorange
DMSO	550 (3.70)		dunkelrot	518 (3.67)		rot
Aceton	563 (3.83)		rotbraun	532 (3.74)		dunkelrot
Essigester	575 (3.79)		blaugrün	545 (3.72)		rotbraun
Chloroform	585 (4.00)		blaugrün	554 (3.84)		purpur

Eine derartige negative Solvatochromie wurde auch bei anderen Pyridinium-Betainen beobachtet⁸⁾. Die Solvatochromie-Bande wurde einem charge-transfer-Übergang zugeschrieben, wobei der Pyridinium-Rest als Elektronen-Acceptor wirkt. Dies bestätigt die Beobachtung, daß von den hergestellten Betainen nur jene mit elektronenziehenden Substituenten in 4-Stellung des Pyridinrings eine charge-transfer-Wechselwirkung zeigen. Da bei niedrigen Konzentrationen das Lambert-Beersche Gesetz erfüllt ist, muß der Elektronenübergang intramolekularer Natur sein⁹⁾.

Die Betaine erweisen sich als chemisch sehr stabil. Mit Bromwasserstoff- oder Perchlorsäure bilden sich – wenn überhaupt – nur unbeständige Salze, die bei Versuchen zur Umkristallisation wieder in die Betaine übergehen.

Versuche zur Synthese von Indolizinen durch 1,3-dipolare Addition von Acetylendicarbon-säure-dimethylester¹⁰⁾ bleiben ohne Erfolg. Erst unter drastischen Bedingungen (Reduktion mit Zink/Eisessig, Thermolyse, Photolyse) laufen unkontrollierbare Prozesse ab. Die entstehenden Komponentengemische können präparativ nicht getrennt werden.

Wir danken der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden; dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit. H. Medem dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Perkin-Elmer-Gitterspektrograph, Modell 117; – UV-Spektren: Gerät Beckman DB-GT. Schmp. wurden mit dem Gerät Mettler FP-5 bestimmt und sind nicht korrigiert.

1-(2-Hydroxy-1-(3-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-2-cyclobutetyl)-2-phenylvinyl/pyridinium-Betain (6a): Zu 0.6 g (3 mmol) des frisch hergestellten *N*-Phenacylpyridinium-Betains 4 in 60 ml Benzol werden bei 15°C innerhalb von 10 min 0.48 g (3 mmol) Phenylcyclobutendion 1 in 40 ml Benzol getropft. Nach 30 min Nachröhren wird der braune Niederschlag abgesaugt, der beim

8) 8a) G. V. Boyd, Tetrahedron Lett. 1966, 3369. – 8b) E. M. Kosower und B. G. Ramsey, J. Amer. Chem. Soc. 81, 856 (1959). – 8c) J. E. Douglass, M. W. Tabor und J. E. Spradling, J. Heterocycl. Chem. 9, 53 (1972).

9) F. Effenberger, K. Nagel und W. Agster, Angew. Chem. 83, 619 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 566 (1971).

10) 10a) C. A. Henrick, E. Ritchie und W. C. Taylor, Aust. J. Chem. 20, 2467 (1967). – 10b) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto und S. Ochiai, J. Org. Chem. 36, 813 (1971).

Trockensaugen gelb wird. Umkristallisation ist ohne Zersetzung nicht möglich. Ockergelbes Pulver vom Schmp. 110°C, Ausb. 0.75 g (70%).

IR: 1740–1680 cm⁻¹ (C=O).

$C_{23}H_{17}NO_3 \cdot H_2O$ (373.4) Ber. C 73.99 H 5.09 N 3.75
Gef. C 73.61 H 4.65 N 3.68

Überführung in 5: Nach 1 stdg. Rückflußsieden von 0.74 g (2 mmol) **6a** in 30 ml Eisessig wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.36 g (65%).

Oxidation: 0.37 g (1 mmol) **6a** in 15 ml Eisessig werden bei 20°C mit 0.1 ml Brom versetzt. Es wird 10 min gerührt, eingedampft und mit Methanol angerieben. Ausb. 0.19 g (54%) **7a**. Weitere Angaben s. Tab. 3.

4-(1-Brom-2-oxo-2-phenyläthyl)-3-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (12)¹¹: 1.93 g (7 mmol) **5** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff werden tropfenweise mit 1.2 g (7 mmol) Brom in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die entstehenden HBr-Nebel werden abgezogen. Nach 1 stdg. Nachröhren wird eingedampft und das dunkelgelbe Öl mit Methanol angerieben. Aus Tetrachlorkohlenstoff gelbes Pulver vom Schmp. 135°C, Ausb. 2.1 g (85%).

IR: 1785, 1775, 1680 cm⁻¹ (C=O).

$C_{18}H_{11}BrO_3$ (355.2) Ber. C 60.87 H 3.12 Br 22.50
Gef. C 61.05 H 3.11 Br 22.66¹⁰

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 1-(1-(3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobutenyl)-2-oxo-2-phenyläthyl)pyridinium-Betaine 7: Weg A: Zur Lösung von 1.4 g (4 mmol) **12** in 60 ml siedendem Methanol werden 5 mmol des Pyridins in 10 ml Methanol getropft. Nach 1 stdg. Rückflußsieden lässt man abkühlen und saugt ab. Umkristallisation gemäß Tab. 3.

Das Filtrat wird eingedampft, mit Aceton überschichtet und im Kühlschrank stehenlassen. Nach einigen h wird vom Pyridin-hydrobromid abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der ölige Rückstand mit Methanol angerieben. Nach mehrstdg. Stehenlassen kann **5** abgesaugt werden.

Weg B: 4 mmol des *N*-Phenacylpyridinium-Betains werden je nach Löslichkeit in 80–150 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Röhren werden bei Raumtemp. 0.48 g (2 mmol) 4-Brom-3-phenyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**11**), gelöst in 20 ml absol. THF, zugetropft. Nach 1 stdg. Röhren wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Methanol das mitausgefällte Salz ausgewaschen und gemäß Tab. 3 umkristallisiert.

Die Ausbeute kann in einigen Fällen gesteigert werden, wenn das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Aceton aufgeschlämmt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet wird.

1-[Cyan(3,4-dioxo-2-phenyl-1-cyclobutenyl)methyl]pyridinium-Betain (8): Wie oben unter *Weg B* beschrieben; weitere Angaben s. Tab. 3.

1-(3,4-Dioxo-2-phenyl-1-cyclobutenyl)-2-oxo-2-phenyläthyldimethylsulfonium-Betain (9): Zu 1.44 g (8 mmol) Dimethylphenacylsulfonium-ylid in 80 ml absol. THF werden unter Röhren bei Raumtemp. 0.96 g (4 mmol) **11** in 25 ml THF getropft. Die Lösung färbt sich braun, und das blaßgelbe Dimethylsulfoniumsalz scheidet sich ab. Nach 1/2 h wird das Salz abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wird über Nacht in Methanol stehenlassen. Es wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Weitere Angaben s. Tab. 3.

¹¹) A. Bierendempfel, Diplomarbeit, Univ. Frankfurt a. M. 1972. Darstellung von **12** mit *N*-Bromsuccinimid beschrieben, sowie Elementaranalyse.

Tab. 3. Eigenschaften und Analysen der dargestellten Betaine 7–10

Nr.	Eigenschaften % Ausb.	Schmp. °C (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
				C	H	N	O
7a	orange 40 (Weg A) 65 (Weg B)	275 (DMF/H ₂ O)	C ₂₃ H ₁₅ NO ₃ (353.4)	Ber. 78.18 Gef. 77.93	4.24 3.95	3.96 3.98	
7b	orangegegelb 60 (Weg B)	250 (Methanol)	C ₂₄ H ₁₇ NO ₃ (367.4)	Ber. 78.46 Gef. 78.77	4.66 4.97	3.81 3.43	
7c	hellrot 60 (Weg B)	286 (DMF/H ₂ O)	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ (398.4)	Ber. 69.34 Gef. 68.84	3.73 3.63	7.47 7.14	
7d	gelborange 20 (Weg A)	271 (Methanol)	C ₂₄ H ₁₇ NO ₃ · CH ₃ OH (399.4)	Ber. 75.19 Gef. 75.02	5.26 5.04	3.50 3.44	
7e	gelborange 30 (Weg A) 55 (Weg B)	254 (Methanol)	C ₂₄ H ₁₇ NO ₃ (367.4)	Ber. 78.46 Gef. 78.24	4.66 4.78	3.81 3.82	
7f	schwarzblau 20 (Weg A) 70 (Weg B)	238 (Aceton)	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (378.4)	Ber. 76.19 Gef. 76.04	3.70 3.96	7.40 7.23	
7g	rotorange 55 (Weg B)	232 (Methanol)	C ₂₅ H ₁₇ NO ₅ (411.4)	Ber. 73.00 Gef. 73.35	4.13 4.27	3.40 3.67	
7h	braunorange 15 (Weg A)	277 (Äthanol)	C ₂₇ H ₁₇ NO ₃ (403.4)	Ber. 80.39 Gef. 80.40	4.21 4.38	3.47 3.56	
8	ockergelb 35 (Weg B)	212 (Essigester)	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ (274.3)	Ber. 74.45 Gef. 74.43	3.64 3.64	10.21 10.14	
9	gelb 60 (Weg B)	193 (Methanol)	C ₂₀ H ₁₆ O ₃ S (336.4)	Ber. 71.42 Gef. 71.56	4.76 4.78		14.28 14.05
10	orange 40 (Weg B)	322 (DMF/H ₂ O)	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (378.4)	Ber. 76.19 Gef. 76.28	3.70 3.45	7.40 7.47	

1-[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihydro-2-naphthyl)-2-oxo-2-phenyläthyl]-4-cyanpyridinium-Betain (10): Zur Lösung von 0.9 g (4 mmol) *N*-Phenacyl-4-cyanpyridinium-Betain in 80 ml absol. THF werden unter Rühren bei Raumtemp. 0.47 g (2 mmol) 2-Brom-1,4-naphthochinon in 20 ml THF getropft. Nach 1 h wird das ausgefallene Salz abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Nach Waschen mit Äthanol wird zweimal aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Weitere Angaben s. Tab. 3.

[295/74]