

CSABA SZÁNTAY und JÁNOS ROHÁLY

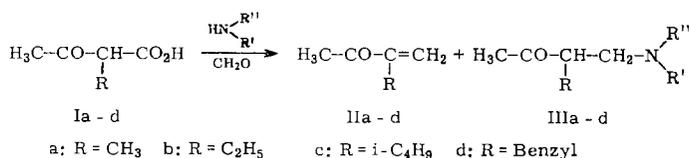
Über die Bildung ungesättigter Ketone in den Mannich-Reaktionen substituierter Acetessigsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest
(Eingegangen am 16. Januar 1963)

Neben dem entsprechenden Aminoketon bildet sich bei der Mannich-Reaktion α -substituierter Acetessigsäuren auch eine erhebliche Menge von α,β -ungesättigtem Keton. Die Menge des ungesättigten Ketons nimmt mit der Raumerfüllung des Substituenten zu.

Im Zuge unserer Arbeiten über heterocyclische quartäre Ammoniumsalze und der aus diesen freisetzbaren Basen arbeiteten wir vor kurzem ein Verfahren zur Darstellung von Benzo[*a*]chinolizinen^{1, 2)} sowie Indochinolizinen³⁾ aus; dabei werden 3,4-Dihydro-isochinolin-Derivate bzw. 3,4-Dihydro- β -carbolin mit substituierten Methyl-vinyl-ketonen (II) umgesetzt. Wir stellten eine Anzahl Methyl-vinyl-keton-Derivate aus α -substituierten Acetessigsäuren durch Mannich-Reaktion und nachfolgenden Hofmannschen Abbau her. Die Mannich-Reaktionen der Acetessigsäuren erbrachten jedoch nur unbefriedigende Ausbeuten^{1, 2)}, im Einklang mit Literaturausbeuten zwischen 30 und 40%⁴⁾.

Als Ursache dieser mäßigen Ausbeuten fanden wir, daß die Aminoalkylierung in erster Linie von einer Nebenreaktion begleitet wird, die zu den erwünschten α,β -ungesättigten Ketonen führt.



Nebenreaktionen ähnlicher Richtung und Ausmaße wurden bisher vor allem bei den Mannich-Reaktionen der Alkyl-malonsäure-monoäthylester beobachtet⁵⁾.

Da die beobachtete Nebenreaktion unseren Zwecken dienlich war, studierten wir die Faktoren, die eine Bildung ungesättigter Ketone begünstigen. So wurde die Rolle von pH und Temperatur bei der Reaktion der α -Äthyl-acetessigsäure mit Dimethylamin und Formaldehyd untersucht. Die günstigsten Ergebnisse wurden in schwach

1) D. BEKE und Cs. SZÁNTAY, Chem. Ber. **95**, 2132 [1962].

2) A. BROSSI, L. H. CHOPARD-DITJEAN, J. WÜRSCH und O. SCHNIDER, Helv. chim. Acta **43**, 583 [1960].

3) Cs. SZÁNTAY und L. TÓKE, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 251.

4) Zusammenfassung in H. HELLMANN und G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, S. 203, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1960.

5) C. MANNICH und K. RITSERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1116 [1924].

alkalischem Medium bei ungefähr 85° erhalten (Tab. 1). Unter diesen Bedingungen sind die entstehenden Produkte (IIb und IIIb, R' = R'' = CH₃) sehr rein, sie können ohne Destillation für synthetische Zwecke verwendet werden.

Tab. 1. Reaktion von Ib mit Dimethylamin und Formaldehyd

Nr.	pH	Reaktionsdauer (Stdn.)	Temp. (°C)	Ausb. in %	
				IIb	IIIb
1	7.5	24	-7	15	31
2	7.5	18	25	31	46
3	7.5	1	85	40	33
4	13	1	85	7*)	71*)
5	1	18	25	4	11

*) Stark verunreinigt

Höhere pH-Werte begünstigen zwar die Bildung des Aminoketons, verschlechtern jedoch die Reinheit des Produktes. Bei niedrigeren Temperaturen wird der Anteil des gebildeten Aminoketons gleichfalls größer, jedoch verläuft die Reaktion dann äußerst langsam. Im 1. Versuch der Tab. 1 wurde ein Großteil des Stoffes als Methyl-propylketon isoliert, gebildet aus der noch nicht umgesetzten α -Äthyl-acetessigsäure; beim Ausschütteln mit Äther aus dem alkalischen Medium ging nämlich nur IIb in die ätherische Phase über. Die Reinheit der Produkte wurde an Hand von Siedepunkt, Brechungsindex und den Schmelzpunkten der Semicarbazone bzw. Jodmethylate kontrolliert.

Wir untersuchten die Reaktion von Ib auch mit Formaldehyd und verschiedenen Aminen (Tab. 2). Für die Bildung des ungesättigten Ketons ist die Anwendung von sekundären Aminen am günstigsten. Eine Ausnahme bildet das Diisopropylamin, das weitaus langsamer reagiert. Die Menge des sich hier bildenden basischen Anteiles widerspricht dieser Feststellung nur scheinbar; neben der langsamen Substitutionsreaktion tritt nämlich die Decarboxylierung der Acetessigsäure stark in Erscheinung, wodurch erhebliche Mengen von Methyl-propylketon entstehen, das dann unter den Reaktionsbedingungen mit dem Formaldehyd und der Amin-Komponente weiterreagiert.

Tab. 2. Reaktion von Ib mit verschiedenen Aminen und Formaldehyd.
Reaktionsdauer 1 Stde.; Temperatur 85°

Nr.	Amin-Komponente	Ausb. in %	
		IIb	Basischer Teil*)
1	Dimethylamin	40	33
2	Diäthylamin	48	24
3	Diisopropylamin	13	43
4	Piperidin	39	51
5	Morpholin	38	45
6	Methylamin	7	42
7	Isopropylamin	21	36
8	Anilin	8	40

*) Mit Ausnahme von Versuch 1, nicht näher untersuchte Rohprodukte.

Sehr wesentlich für den Reaktionsablauf ist die Natur des α -ständigen Substituenten R, dessen Einfluß aus Tab. 3 hervorgeht.

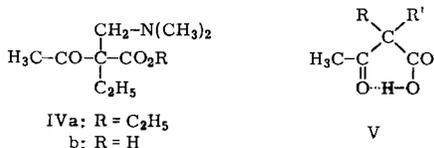
Tab. 3. Reaktion von I mit Dimethylamin und Formaldehyd.
Reaktionsdauer 1 Stde.; Temperatur 85°

Nr.	R	Ausb. in %	
		Ungesättigtes Keton II	Basischer Teil III
1	H	0	18
2	CH ₃ (Ia)	4	30
3	C ₂ H ₅ (Ib)	40	33
4	i-C ₄ H ₉ (Ic)	58	31
5	C ₆ H ₅ ·CH ₂ (Id)	65	23

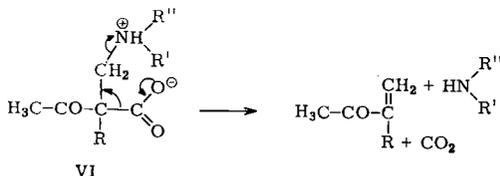
*) Der Fehlbetrag gegenüber 100% kann auch hier in erster Linie dem bei der Decarboxylierung von I gebildeten Dialkylketon zugeschrieben werden.

Da die Aminoketone III über ihre quartären Salze mit sehr guten Ausbeuten in die ungesättigten Ketone II übergeführt werden können¹⁾, ist es uns nun gelungen, bei der von substituierten Acetessigestern ausgehenden Synthese substituierter Methyl-vinylketone die früher^{1, 2)} mit 15–20% bezifferte Ausbeute auf 70–80% zu erhöhen.

Was den Reaktionsverlauf anbelangt, so wäre es durchaus möglich, daß primär ausschließlich die Aminoketone III entstehen, welche bekanntlich⁶⁾ ungesättigte Ketone durch Amin-Eliminierung bilden können. Das getrennt isolierte Aminoketon IIIb (R' = R'' = CH₃) liefert das ungesättigte Keton IIb unter den obigen Reaktionsbedingungen jedoch nur in Spuren. Demgegenüber entstanden bei alkalischer Hydrolyse und nachfolgendem Erwärmen auf 85° des getrennt hergestellten Acetessigester-Derivats IVa die Produkte IIb und IIIb (R' = R'' = CH₃) im gleichen Verhältnis, wie in den Tabellen angegeben. Somit dürfte auch bei der von Acetessigsäure ausgehenden Reaktion die Zwischenstufe IVb durchlaufen werden.



Die Decarboxylierung der Acetessigsäure-Derivate geht im allgemeinen über das Chelat V vor sich^{7, 8)}. Im Falle IVb ist die Chelatbildung mit dem Sauerstoffatom unwahrscheinlich wegen der um vieles stärker basischen Aminogruppe. Viel plausibler erscheint die Annahme, daß sich ein inneres Ammoniumsalz bildet, wie dies bei Carbonsäuren mit basischem Stickstoffatom in β -Stellung W. VON E. DOERING und V. Z. PASTERNAK⁹⁾ angenommen haben. Die Decarboxylierung des inneren Salzes VI in schwach alkalischem Medium entspricht einer Fragmentierung:



6) H. HELLMANN und G. OPITZ, l. c.⁴⁾, S. 246.

7) F. H. WESTHEIMER und W. A. JONES, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3283 [1941].

8) K. J. PEDERSEN, J. physic. Chem. **38**, 559 [1932].

9) J. Amer. chem. Soc. **72**, 143 [1950].

Ist R ein Rest mit geringem Raumanpruch, so geht das bezüglich der Carboxylgruppe zentral stehende α -Kohlenstoffatom unter Aufnahme des Protons vom N in die an sich stabilere sp^3 -Konfiguration über, wobei sich III bildet. Ist R hingegen ein Substituent mit großer Raumerfüllung, so nimmt das zentrale Kohlenstoffatom unter gleichzeitiger Eliminierung von Dialkylamin die räumlich günstigere sp^2 -Konfiguration an: es entsteht II. Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht auch die Tatsache, daß hinsichtlich der Bildung ungesättigter Ketone aus der Reihe der untersuchten Faktoren die Raumerfüllung des Substituenten R die entscheidende Rolle spielt.

Für die Unterstützung unserer Arbeit sind wir der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN und der FABRIK CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHER PRODUKTE CHINOIN AG, Budapest, zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) (IIb) und 3-Dimethylaminomethyl-pentanon-(2) (IIIb; $R' = R'' = CH_3$)

a) 45.2 g (286 mMol) α -Äthyl-acetessigsäure-äthylester und 300 ccm 1 n NaOH wurden bei Raumtemperatur 3 Stdn. energisch gerührt. (Ein eventuell nicht hydrolysierter Anteil wurde mit Äther ausgeschüttelt.) In die wäßr. Lösung trugen wir 25 g (380 mMol) Dimethylaminhydrochlorid sowie 30 ccm 38-proz. (380 mMol) wäßr. Formaldehydlösung ein und erwärmten das Gemisch in einem Wasserbad am Rückflußkühler 1 Stde. auf 85° . Während dem Erwärmen (es war Rückfluß zu beobachten) schieden sich die Reaktionsprodukte in einer oben schwimmenden öligen Phase aus. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur machte man den Kolbeninhalt mit 5 n HCl kongosauer und extrahierte nach einer Stde. mit Äther. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers über eine kurze Kolonne hinterblieben 11.2 g (40%) 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) (IIb).

Das in Äthanol hergestellte Semicarbazon schmolz bei $167-168^\circ$ (Lit.²); 167°).

Die saure wäßr. Lösung wurde nach dem Ausschütteln mit Äther mit 10 n NaOH alkalisiert und erneut mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug lieferte 13.5 g (33%) 3-Dimethylaminomethyl-pentanon-(2) (IIIb; $R' = R'' = CH_3$). Eine kleine Probe ergab mit Methyljodid in fast quantitativer Ausb. das bei $145-148^\circ$ schmelzende Jodmethylat (Lit.²): $146-148^\circ$).

b) 54.8 g (253 mMol) α -Äthyl- α -dimethylaminomethyl-acetessigsäure-äthylester (IVa)¹⁰ wurden durch intensives 3stdg. Rühren mit 255 ccm 1 n NaOH bei Raumtemperatur hydrolysiert. Den nicht hydrolysierten Anteil extrahierte man mit Äther und gewann nach Aufarbeitung wie bei a) 8.2 g (33%) IIb sowie 14 g (40%) IIIb ($R' = R'' = CH_3$).

Die in der Tabelle angeführten weiteren Versuche folgten dem unter a) beschriebenen Verfahren. Als Verunreinigung des rohen ungesättigten Ketons (IIa, IIc, II d) tritt in der Regel das bei der Decarboxylierung der entsprechenden Acetessigsäure (Ia, Ic, Id) gebildete Methyl-alkyl-ke-ton auf, von dem es jedoch durch Destillation auf einfache Weise getrennt werden kann. Der Gehalt an ungesättigtem Keton im Rohprodukt kann auch über das Semicarbazon bestimmt werden. Die Löslichkeit der Semicarbazone der als Verunreinigungen vorhandenen gesättigten Ketone ist nämlich viel besser, diese scheiden sich daher in Gegenwart der ersteren überhaupt nicht aus. Man kann auch so vorgehen, daß man das gebildete II aus der noch alkalischen Lösung ausschüttelt, wobei das noch unveränderte I-Derivat in Lösung bleibt; das Produkt II wird dann nur durch die geringe Menge des bei der in alkalischem Medium wesentlich langsamer vor sich gehenden Decarboxylierung gebildeten Methyl-alkyl-ke-tones verunreinigt.

¹⁰ K. BODENDORF, K. J. KRÜGER und F. ZERNIAL, Liebigs Ann. Chem. 562, 1 [1949].