

Walter Ried und Walter Kunstmann¹⁾

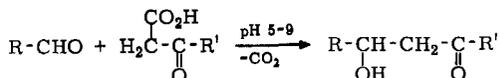
Über die Umsetzung von Aldehyden mit β -Ketocarbonsäuren unter milden Bedingungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 27. Juli 1966)

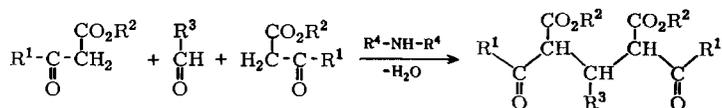
Unter milden Bedingungen reagieren β -Ketocarbonsäuren mit Formaldehyd im Verhältnis 2:1 unter Bildung von 1.5-Diketonen. Andere Mono-, Di- und Trialdehyde ergeben mit β -Ketocarbonsäuren im Verhältnis 1:1 β -Hydroxy-ketone.

Das erste Beispiel einer aldolartigen Umsetzung eines Aldehyds mit einer β -Ketocarbonsäure unter gleichzeitiger Decarboxylierung beschrieb Henze²⁾ im Jahre 1930. In der Folgezeit erschienen Veröffentlichungen zu diesem Thema aus dem Arbeitskreis von Schöpf³⁻⁵⁾. Im Bereich von pH 5–9 waren Aldoladdition und Decarboxylierung stets gekoppelt. Es wurde in allen Fällen eine Reaktion im Verhältnis 1:1 unter Bildung von β -Hydroxy-ketonen beobachtet:



In einigen Fällen ergaben sich durch sekundäre Wasserabspaltung α,β -ungesättigte Ketone⁴⁾.

Knoevenagel⁶⁾ zeigte, daß sich Aldehyde mit β -Ketocarbonsäureestern im Verhältnis 1:2 umsetzen lassen. Durch Zugabe katalytischer Mengen eines sekundärenamins (Diäthylamin, Piperidin) wurden 1.5-Diketone erhalten:



Die Knoevenagelschen 1.5-Diketone gehen beim Verseifen und Decarboxylieren in Derivate des Cyclohexen-(1)-ons-(3) über, wenn $\text{R}^1 = -\text{CH}_2-\text{R}^5$ ist. Daher sind einfache aliphatische 1.5-Diketone nach Knoevenagel nicht zugänglich. Auch alle sonstigen Darstellungsversuche für diese Verbindungen, die unter extremen Bedingungen ablaufen, sind nicht erfolgreich oder geben nur geringe Ausbeuten.

1) W. Kunstmann, Teil d. Diplomarb., Univ. Frankfurt am Main 1966.

2) M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **189**, 121 (1930); **193**, 88 (1930); **214**, 281 (1933).

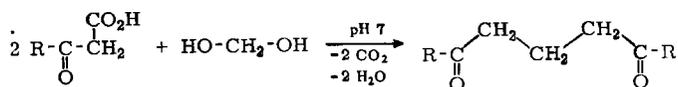
3) C. Schöpf und G. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. **497**, 1 und 7 (1932).

4) C. Schöpf und K. Thierfelder, Liebigs Ann. Chem. **518**, 127 (1935).

5) C. Schöpf, Angew. Chem. **50**, 779 (1937).

6) E. Knoevenagel, Liebigs Ann. Chem. **281**, 25 (1894).

Bei der Einwirkung von überschüssigen β -Ketocarbonsäuren auf Formaldehyd werden, wie wir jetzt fanden, bei pH 7 und Raumtemperatur 1.5-Diketone gebildet:



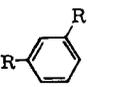
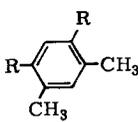
Diese Reaktion im Verhältnis 2:1 stellt eine neue Synthese für symmetrische 1.5-Diketone dar. Durch die milden Reaktionsbedingungen sind gute Ausbeuten auch bei den sonst schwierig zu gewinnenden aliphatischen Vertretern dieser Verbindungs-kategorie gewährleistet. Die neue Synthese erfolgt in einem Schritt aus handelsüblichen Produkten und ist daher vor allem für die Herstellung größerer Mengen aliphatischer 1.5-Diketone empfehlenswert.

Durch Variation der β -Ketocarbonsäure werden aus Formaldehyd die in Tab. 2 aufgeführten 1.5-Diketone erhalten. Unter den hier gewählten milden Bedingungen reagiert Malonsäure nicht mit Formaldehyd.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen scheint diese Diketonsynthese auf Formaldehyd, der eine gewisse Sonderstellung unter den Aldehyden einnimmt, beschränkt zu sein.

Acetaldehyd und Chloralhydrat reagieren auch mit einem großen Überschuß an β -Ketocarbonsäure (Acetessigsäure, Benzoylessigsäure, n-Butyrylessigsäure) nur im Verhältnis 1:1 (Tab. 3). Die Umsetzungen sind z. T. als Darstellungsverfahren für β -Hydroxy-ketone von Interesse.

Tab. 1. Neue β -Hydroxy-ketone

Verbin- dung	Strukturformel	R	Ausgangsstoffe Aldehyd	β -Ketosäure
1		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	Terephthal- aldehyd	Acetessig- säure
2		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	Terephthal- aldehyd	n-Butyryl- essigsäure
3		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_5$	Terephthal- aldehyd	Benzoylessig- säure
4		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	Isophthal- aldehyd	Acetessig- säure
5		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	4.6-Dimethyl- isophthal- aldehyd	Acetessig- säure
6		$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	Trimesin- aldehyd ⁷⁾	Acetessig- säure

⁷⁾ W. Ried und F.-J. Königstein, Chem. Ber. 92, 2532 (1959).

α -Äthyl-acetessigsäure reagiert bei pH 7 und Raumtemperatur nicht mit Chloralhydrat. Offenbar ist die geringe C—H-Acidität der α -substituierten β -Ketocarbonsäure dafür verantwortlich. Vanillin kann auch in einem Gemisch von Wasser und Aceton nicht mit Acetessigsäure umgesetzt werden. Die Reaktionsfähigkeit seiner Aldehydfunktion ist durch die Hydroxylgruppe in *p*-Stellung herabgesetzt. Bei der Umsetzung von Di- und Trialdehyden mit überschüssigen β -Ketocarbonsäuren reagieren alle Formylgruppen. Auf diese Weise sind in sehr guten Ausbeuten einige noch nicht bekannte β -Hydroxy-ketone zugänglich geworden (Tabb. 1 und 4).

Die β -Hydroxy-ketone 1—6 sind durch die übliche Aldoladdition von Aldehyden und Ketonen in alkalischer Lösung nicht darstellbar^{8,9)}. Hierbei erfolgt fast ausnahmslos eine sekundäre Wasserabspaltung, wodurch α,β -ungesättigte Ketone entstehen.

Glutardialdehyd und Zimtaldehyd reagieren mit Acetessigsäure unter milden Bedingungen nicht in der zu erwartenden Weise. Die Produkte wurden noch nicht aufgeklärt.

Die freien β -Ketocarbonsäuren werden durch vorsichtiges Verseifen ihrer Äthylester erhalten. Zur Umsetzung mit Aldehyden müssen sie nicht isoliert werden; man setzt die neutralisierten Verseifungslösungen direkt ein. Acetessigsäure wird nach *Ljunggren*¹⁰⁾, Benzoylessigsäure nach *Meyer* und *Tögel*¹¹⁾ gewonnen. In gleicher Weise wird eine Lösung der *n*-Butyrylessigsäure hergestellt. Die Hydrolyse wird in allen Fällen nach der angegebenen Hydrolysendauer als quantitativ beendet angesehen. Wegen der Unbeständigkeit der β -Ketocarbonsäuren werden sie in großem Überschuß eingesetzt. Auf diese Weise ist gegebenenfalls eine Reaktion im Verhältnis 2:1 zu 1.5-Diketonen gewährleistet. Auch wird so eine quantitative Umsetzung der z. T. kostbaren Aldehyde erreicht. Unter „milden Bedingungen“ werden hier Reaktionsbedingungen verstanden, wie sie *Schöpf*^{5,12)} für Umsetzungen unter „physiologischen bzw. zellmöglichen“ Bedingungen angibt. Einschränkend sei betont, daß bei unseren Versuchen schon wegen der Art und der Konzentration der Reaktionspartner nicht von physiologischen bzw. zellmöglichen Bedingungen gesprochen werden kann. Außerdem ist es aus verschiedenen Gründen (z. B. wegen des Löslichkeitsverhaltens der eingesetzten Aldehyde) zweckmäßig, in wäßrig-organischer Phase zu experimentieren. Methanol, Äthanol, Äther und vor allem Aceton haben sich dabei als Lösungsvermittler bewährt. Alle Umsetzungen erfolgen bei pH 7.

Schöpf et al. haben bereits eingehende Untersuchungen über den Mechanismus der Reaktion zwischen Aldehyden und β -Ketocarbonsäuren^{5,13)}, besonders über die pH-Abhängigkeit der Produktverteilung⁴⁾, angestellt. Unter milden Bedingungen wurde stets eine Aldoladdition und damit gekoppelte Decarboxylierung beobachtet.

Wir danken dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie*, für die Förderung unserer Arbeiten, den *Farbwerken Hoechst AG* für Chemikalienspenden. W. Kunstmann dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein gewährtes Stipendium.

⁸⁾ *W. Löw*, Liebigs Ann. Chem. **231**, 378 (1885).

⁹⁾ *H. v. Lendenfeld*, Mh. Chem. **27**, 970 (1906).

¹⁰⁾ *G. Ljunggren*, Biochem. Z. **145**, 422 (1924).

¹¹⁾ *R. Meyer* und *K. Tögel*, Liebigs Ann. Chem. **347**, 79 (1906).

¹²⁾ *F. Klages*, Lehrbuch der Organischen Chemie, Bd. 3, S. 503, Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1958.

¹³⁾ *C. Schöpf*, *F. Braun*, *K. Burkhardt*, *G. Dummer* und *H. Müller*, Liebigs Ann. Chem. **626**, 123 (1959).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Es sind stets die Ausbeuten an Rohprodukt angegeben.

a) Synthese von 1.5-Diketonen

Heptandion-(2.6): 76 g (0.58 Mol) *Acetessigsäure-äthylester* (durch Schütteln mit Bariumcarbonat und Wasser von Dehydracetsäure befreit und frisch destilliert; Sdp.₁₄ 72–73°) werden portionsweise unter Kühlung zu 300 ccm eiskalter 2*n* NaOH (0.6 Mol NaOH) gegeben. Die Temperatur soll nicht über 25° ansteigen. Die klare Lösung bleibt 8 Stdn. sich selbst überlassen. Danach wird bei 0° mit eiskalter verd. Schwefelsäure neutralisiert. Nun werden 18 g 40-proz. Formalin-Lösung (7.2 g HCHO = 0.15 Mol) auf einmal zugegeben. Es tritt keine Wärmetönung auf. Nach einiger Zeit steigen Gasbläschen auf, besonders beim Umrühren. Nach 8-tägigem Stehenlassen (Raumtemperatur, pH 7) wird die Reaktionslösung mit Natriumchlorid versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die nach dem Abziehen des Äthers i. Vak. bei Raumtemperatur hinterbleibende farblose Flüssigkeit erstarrt im Tiefkühlschrank, wird aber bei Raumtemperatur wieder flüssig. Bei der Fraktionierung geht *Heptandion-(2.6)* bei 1–2 Torr im Bereich 50–82° über. Zur weiteren Reinigung wird bei –10° abgenutscht und in Äther gelöst. Die klare Lösung wird mit Petroläther versetzt und sofort in eine Kältemischung gestellt. Das Dion kristallisiert alsbald aus und ist bei Raumtemperatur haltbar.

Bei der Synthese von *Undecandion-(4.8)* und *1.5-Diphenyl-pentandion-(1.5)* werden die Ester durch 24stdg. Einwirken von 1*n* NaOH verseift. Der Verseifungsansatz wird so lange gerührt, bis sich eine klare Lösung eingestellt hat. Die alkalische Lösung der β -Ketocarbonsäure wird zur Entfernung von unverseiftem Ester mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Bei der Aufarbeitung werden viskose Flüssigkeiten erhalten. Daraus werden Pentanon-(2) bzw. Acetophenon i. Vak. abdestilliert. Diese Ketone bilden sich beim Zerfall der überschüssigen β -Ketocarbonsäure.

Folgende Phänomene sind gelegentlich zu beobachten: Die Reaktionslösung zerfällt nach kurzer Zeit in zwei Phasen. Durch Zusatz von Methanol und Äthanol wird wieder eine homogene Lösung erhalten. Aus den meisten wäbr.-organischen Reaktionslösungen scheidet sich im Laufe der Zeit ein Konzentrationsniederschlag ab. Er besteht aus Natriumsulfat und Natriumhydrogencarbonat.

Die Identität der in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen wurde durch literaturbekannte Derivate sichergestellt.

Tab. 2. 1.5-Diketone aus Formaldehyd und β -Ketocarbonsäuren

Verbindung	Eigenschaften	Schmp. % Ausb.	Lit.- Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C	H	Keton- bände (cm ⁻¹)
Heptandion-(2.6)	farbl. Schuppen (Äther/Petroläther)	34°	33–34° ¹⁴⁾	C ₇ H ₁₂ O ₂ (128.2)	Ber. 65.59	9.44	1695
		62.5			Gef. 65.78	9.63	
Undecandion-(4.8)	farbl. Blättchen (Petroläther)	54°	55° ¹⁵⁾	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ (184.3)	Ber. 71.69	10.90	1685
		58			Gef. 71.79	10.84	
1.5-Diphenyl- pentandion-(1.5)	farbl. Nadeln (Petroläther)	65°	67.5° ¹⁶⁾	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ (252.3)	Ber. 80.92	6.39	1670
		65			Gef. 81.07	6.16	

¹⁴⁾ C. Harries, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 787 (1914).

¹⁵⁾ E. Blaise, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **173**, 314 (1921).

¹⁶⁾ J. Wislicenus, Liebigs Ann. Chem. **302**, 191 (1898).

b) Schon bekannte β -Hydroxy-ketone (Tab. 3)

1.1.1-Trichlor-heptanol-(2)-on-(4): Aus 92 g (0.58 Mol) *n*-Butyrylessigsäure-äthylester und 600 ccm 1*n* NaOH (0.6 Mol NaOH) wird durch 24stdg. Stehenlassen und anschließende Neutralisation eine Lösung der β -Ketosäure bereitet. Sie wird mit einer neutralisierten Lösung von 25 g (0.15 Mol) Chloralhydrat in 150 ccm Wasser versetzt. Bald ist Kohlendioxidentwicklung zu beobachten. Nach 7 Tagen wird in der üblichen Weise aufgearbeitet.

Der zur Darstellung von Pentanol-(2)-on-(4) und 1-Phenyl-butanol-(3)-on-(1) benötigte Acetaldehyd (Sdp. 21°) wird durch Destillation von Paraldehyd (Sdp. 124°) unter Zusatz einiger Tropfen konz. Schwefelsäure gewonnen.

Tab. 3. Schon bekannte β -Hydroxy-ketone *)

Verbindung	Eigenschaften	Schmp. % Ausb.	Lit.- Schmp.	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		Cl
					C	H	
Pentanol-(2)-on-(4)	farblose Flüssigkeit	Sdp. ₁ 38° 78	Sdp. ₁₀ 65.4–66.2° ¹⁷⁾	C ₅ H ₁₀ O ₂ (102.1)	Ber. 58.80 Gef. 59.06	9.87 9.93	
1-Phenyl-butanol-(3)-on-(1)	farbloses Öl	Sdp. ₁₂ 150–151° 70	Sdp. ₁₂ 150–152° ¹⁸⁾	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ (164.2)	Ber. 73.17 Gef. 73.29	7.32 7.19	
1.1.1-Trichlor-pentanol-(2)-on-(4)	farbl. Nadeln (Petroläther)	78° 88	75–76° ¹⁹⁾	C ₅ H ₇ Cl ₃ O ₂ (205.5)	Ber. 29.22 Gef. 29.29	3.43 3.32	51.71 50.90
1.1.1-Trichlor-heptanol-(2)-on-(4)	farbl. Nadeln (Petroläther)	53° 94	49–51° ²⁰⁾	C ₇ H ₁₁ Cl ₃ O ₂ (233.5)	Ber. 36.00 Gef. 36.09	4.75 4.80	45.55 45.82
1.1.1-Trichlor-4-phenyl-butanol-(2)-on-(4)	farbl. Nadeln (Petroläther)	77° 75	76–77° ¹⁹⁾	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ O ₂ (267.5)	Ber. 44.89 Gef. 44.70	3.39 3.61	39.80 39.89

*) Die Identität der aufgeführten Verbindungen wurde durch literaturbekannte Derivate sichergestellt.

c) Neue Substanzen (Tab. 1 und 4)

Die β -Hydroxy-ketone 1–6 sind in kaltem Methanol, Äthanol und Chloroform leicht, in Äther und Benzol wenig und in Cyclohexan und Petroläther fast gar nicht löslich. In konz. Schwefelsäure lösen sie sich mit tiefroter Farbe. Beim Kochen mit verd. Säuren oder verd. Laugen gehen sie unter Wasserabspaltung in α , β -ungesättigte Ketone über.

1.3.5-Tris-[1-hydroxy-3-oxo-butyl]-benzol (6): 76 g (0.58 Mol) Acetessigester werden durch 8stdg. Einwirken von 300 ccm 2*n* NaOH verseift. Bei pH 7 werden 2.3 g (0.014 Mol) Trimessinaldehyd, in Aceton gelöst, zugegeben. Nach 7-tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird in der üblichen Weise aufgearbeitet. Man erhält eine schwach gelbe Masse, die nach einigen Tagen erstarrt. Sie wird in heißem Chloroform gelöst und mit Petroläther ausgefällt. Der Niederschlag wird aus Benzol umkristallisiert.

1 wird durch kurzes Kochen mit verd. Natronlauge in 1.4-Bis-[β -acetyl-vinyl]-benzol übergeführt. Schmp. 156° (Aceton/Äther)⁸⁾.

3 wird ebenso in 1.4-Bis-[β -benzoyl-vinyl]-benzol umgewandelt, Schmp. 200° (Eisessig)⁹⁾.

17) K. W. F. Kohlrusch, A. Pongratz und R. Seka, Mh. Chem. 70, 221 (1937).

18) H. Staudinger und N. Kon, Liebigs Ann. Chem. 384, 124 (1911).

19) J. Wislicenus (nach Untersuchungen von Th. Kircheisen und E. Sattler), Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 909 (1893).

20) L. Breusch und H. Keskin, Arch. Biochemistry 18, 312 (1948).

Tab. 4. Neue β -Hydroxy-ketone

Verb.	-benzol	Eigenschaften	Schmp. % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		OH- und C=O- Banden (cm ⁻¹)
					C	H	
1	1.4-Bis-[1-hydroxy-3-oxo-butyl]-	farblose Nadeln (Ligroin)	143° 85	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ (250.3)	Ber. 67.18 Gef. 66.89	7.25 7.46	3330 1695
2	1.4-Bis-[1-hydroxy-3-oxo-hexyl]-	farblose Nadeln (Cyclohexan)	98 – 100° 91	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ (306.4)	Ber. 70.56 Gef. 70.56	8.55 8.55	3360 1680
3	1.4-Bis-[1-hydroxy-3-oxo-3-phenyl-propyl]-	farblose Blättchen (Benzol)	155 – 157° 89	C ₂₄ H ₂₂ O ₄ (374.4)	Ber. 76.98 Gef. 77.15	5.92 5.95	3410 1660
4	1.3-Bis-[1-hydroxy-3-oxo-butyl]-	farbloses Pulver (Cyclohexan)	89 – 91° 80	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ (250.3)	Ber. 67.18 Gef. 67.26	7.25 7.34	3420 3300 1700
5	4.6-Dimethyl-1.3-bis-[1-hydroxy-3-oxo-butyl]-	farblose Nadeln (Benzol)	174 – 176° 81	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ (278.3)	Ber. 69.04 Gef. 68.98	7.97 7.90	3320 1700
6	1.3.5-Tris-[1-hydroxy-3-oxo-butyl]-	farblose Nadeln (Benzol)	112° 96	C ₁₈ H ₂₄ O ₆ (336.4)	Ber. 64.27 Gef. 64.42	7.19 7.43	3330 1695

[313/66]