

Eine neue Methode zur Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen, IV¹⁾

Addition von aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an α,β -ungesättigte Ketone

Hermann Stetter* und Manfred Schreckenberg

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen,
D-5100 Aachen, Prof.-Pirlet-Straße 1

Eingegangen am 1. März 1974

Aromatische und heterocyclische Aldehyde addieren unter dem katalytischen Einfluß von Cyanid-Ionen glatt an α,β -ungesättigte Ketone unter Bildung von 1,4-Diketonen.

A New Method for the Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds, IV¹⁾

Addition of Aromatic and Heterocyclic Aldehydes to α,β -Unsaturated Ketones

Aromatic and heterocyclic aldehydes add smoothly to α,β -unsaturated ketones under the catalytic influence of cyanide ions, whereby 1,4-diketones are formed.

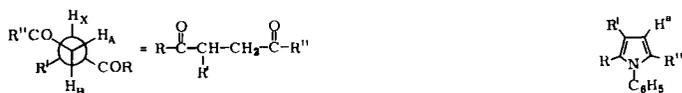
Nachdem wir in den ersten beiden Mitteilungen²⁾ gezeigt hatten, daß aromatische und heterocyclische Aldehyde unter Katalyse mit Cyanid-Ionen an α,β -ungesättigte Nitrile, Ketone und Carbonsäureester addiert werden können, haben wir in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ eine Übersicht über die Addition aromatischer und heterocyclischer Aldehyde an α,β -ungesättigte Nitrile gegeben.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der cyanidkatalysierten Addition von aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an α,β -ungesättigte Ketone, wie Methylvinylketon, Phenylvinylketon, Benzylidenaceton und Benzylidenacetophenon. Auch hier ist der eigentlichen Reaktion vielfach die Benzoin-Reaktion der Aldehyde vorgelagert. Als Lösungsmittel eignete sich am besten Dimethylformamid, als Katalysator wurde Natriumcyanid in 0.1–0.5 M Menge angewandt. Die Ausbeuten ließen sich gegenüber den Angaben in den ersten Veröffentlichungen unter Variation der Reaktionsbedingungen durchweg steigern. Das Formelschema gibt einen Überblick über die durchgeführten Reaktionen.

Zur Charakterisierung der 1,4-Diketone wurden mit Anilin die entsprechenden *N*-Phenylpyrrole hergestellt. Außerdem wurden die Konstitutionen durch Vergleich von IR- und NMR-Spektren gesichert (Tab. 1 und 2).

¹⁾ III. Mitteil.: H. Stetter und M. Schreckenberg. Chem. Ber. 107, 210 (1974).

²⁾ H. Stetter und M. Schreckenberg, Tetrahedron Lett. 1973, 1461; Angew. Chem. 85, 89 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 12, 81 (1973); H. Stetter und M. Schreckenberg, Deutsche Patentanmeldung P 22 62 343.4 vom 20. 12. 72.

Tab. 1. Charakteristische IR- und NMR-Daten von **2**, **5**, **6** und **10–12** sowie den entsprechenden *N*-Phenylpyrrolen

	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (cm^{-1})	$\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3)			J_{AB}	J (Hz)	J_{BX}	$\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3) H^{a}
		δ_{A}	δ_{B}	δ_{X}				
2	1665 1700	2.72	3.60	5.13	18	4	10	6.30
5	1680 1700	2.75	3.67	5.10	18	4	10	6.23
6	1665	3.28	4.25	5.32	18	4	10	6.67
10	1675	3.40	4.23	6.07	18	4	11	6.70
11	1665 1700	2.68	3.57	4.92	18	4	10	6.28
12	1645	3.23	4.13	5.10	18	4	10	6.65

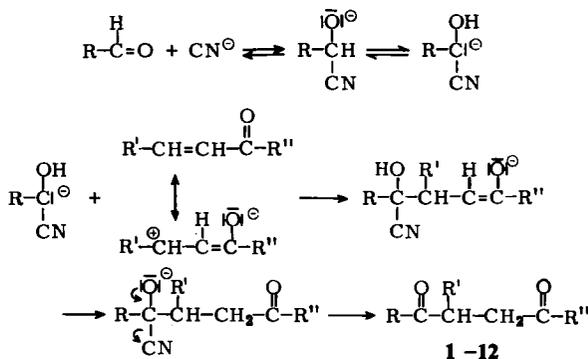
Tab. 2. Charakteristische IR- und NMR-Daten von **4** und **7–9** sowie den entsprechenden *N*-Phenylpyrrolen

	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (cm^{-1})	$\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3)	$\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3)
			H^{a} und H^{b}
4	1665 1700	2.70–3.35 (AA'BB') *)	6.08 (d, $J = 4$ Hz) 6.33 (d, $J = 4$ Hz)
7	1680 1700	2.68–3.32 (AA'BB') *)	6.16 (d, $J = 4$ Hz) 6.63 (d, $J = 4$ Hz)
8	1685 1710	2.77–3.43 (A''BB') *)	6.12 (d, $J = 4$ Hz) 6.42 (d, $J = 4$ Hz)
9	1670	3.47 (s)	6.47 (s, 2H)

*) Die genauen Kopplungskonstanten waren nicht zu bestimmen.

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir, daß 1,2,4-Triphenyl-1,4-butandion (**3**) bereits früher von *Smith*³⁾ aus Benzoin und Acetophenon in Gegenwart von Natriumcyanid erhalten worden war. Wir deuten diese Bildung von **3** im Sinne unserer Reaktion. Unter dem Einfluß von Cyanid-Ionen entsteht aus Benzoin Benzaldehyd, der mit Acetophenon die Aldolkondensation zu Benzylidenacetophenon erleidet. Weiterer Benzaldehyd addiert dann cyanidkatalysiert an Benzylidenacetophenon.

3) *A. Smith*, *J. Chem. Soc.* **57**, 643 (1890).



	R	R'	R''	% Ausb.		R	R'	R''	% Ausb.
1	C ₆ H ₅	H	CH ₃	82	7	4-Pyridyl	H	CH ₃	70
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	80	8	3-Pyridyl	H	CH ₃	88
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	93	9	3-Pyridyl	H	C ₆ H ₅	80
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	98	10	2-Pyridyl	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	91
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	98	11	2-Furyl	C ₆ H ₅	CH ₃	72
6	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	98	12	2-Furyl	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	93

Experimenteller Teil

Das verwendete Dimethylformamid (DMF) wurde mit Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und durch anschließende Destillation i. Vak. gereinigt. Als Katalysator wurde Natriumcyanid (zur Analyse) der Firma Merck verwendet. Reaktion und Aufarbeitung müssen in einem gut ziehenden Abzug durchgeführt werden. Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff ausgeführt. Die Schutzatmosphäre ist nicht in allen Fällen notwendig, trägt aber zur Steigerung der Ausbeute bei.

Zur Identifizierung wurden die 1,4-Diketone in Eisessig mit einem Überschuß Anilin 3 h unter Rückfluß erhitzt, wobei die *N*-Phenylpyrrole entstanden. In einigen Fällen kristallisierten die *N*-Phenylpyrrole beim Erkalten des Reaktionsgemisches nicht aus. In diesen Fällen wurde der Rückstand des eingeeengten Reaktionsgemisches mit 10proz. Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt, um das entstandene Acetanilid durch Hydrolyse zu entfernen. Die Isolierung des *N*-Phenylpyrrols erfolgte durch Extraktion mit Chloroform bei pH 4–5 und anschließende Kristallisation oder Destillation.

Die IR- und NMR (60 MHz)-Daten gehen aus Tabelle 1 und 2 hervor.

1-Phenyl-1,4-pentandion (1): Eine Lösung aus 10.6 g (100 mmol) frisch dest. Benzaldehyd und 50 ml wasserfreiem DMF wird in 10 min zur Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF unter Rühren bei 35°C zutropft. Man rührt noch 5 min und tropft dann in 20 min 5.3 g (75 mmol) Methylvinylketon (frisch dest.) in 100 ml DMF bei 35°C zu. Man rührt noch 1 h bei der gleichen Temp. und versetzt das Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Wasser. Nach mehrmaligem Ausziehen mit Chloroform werden die vereinigten Extrakte mit verd. Schwefelsäure (pH 2), danach mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Vak., Ausb. 10.8 g (82%), Sdp. 93–94°C/0.1 Torr, aus Isopropylalkohol Schmp. 28–29°C (Lit.⁴⁾ 28–29°C).

Hieraus 2-Methyl-1,5-diphenylpyrrol, aus Isopropylalkohol Schmp. 82°C (Lit.⁴⁾ 83°C).

⁴⁾ J. H. Helberger, Liebigs Ann. Chem. **522**, 269 (1936).

1,2-Diphenyl-1,4-pentandion (2): Wie voranstehend wird eine Lösung von 10.6 g (100 mmol) frisch dest. Benzaldehyd in 50 ml DMF der Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF zugetropft. Hierzu gibt man eine Lösung von 9.5 g (65 mmol) Benzylidenacetone in 100 ml DMF. Aufarbeitung wie bei 1 liefert 13.1 g (80%), Sdp. 138–139°C/0.25 Torr, aus Äthanol Schmp. 60°C.

$C_{17}H_{16}O_2$ (252.3) Ber. C 80.92 H 6.39

Gef. C 80.62 H 6.50 Mol.-Masse 253 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-Methyl-1,4,5-triphenylpyrrol*, aus Isopropylalkohol und Benzol Schmp. 182°C.

$C_{23}H_{19}N$ (309.4) Ber. C 89.28 H 6.19 N 4.53

Gef. C 89.46 H 6.19 N 4.85

Mol.-Masse 317 (osmometr. in $CHCl_3$)

1,2,4-Triphenyl-1,4-butandion (3): Wie im ersten Beispiel werden 10.6 g (100 mmol) frisch dest. Benzaldehyd in 50 ml DMF zur Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Nach Zugabe von 15.6 g (75 mmol) Benzylidenacetophenon in 100 ml DMF arbeitet man wie bei 1 auf. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird durch Kristallisation aus Isopropylalkohol das Additionsprodukt isoliert. Ausb. 21.8 g (93%), aus Äthanol Schmp. 127°C (Lit.³⁾ 126°C).

Hieraus *1,2,3,5-Tetraphenylpyrrol*, aus Isopropylalkohol und Benzol Schmp. 201°C (Lit. 196–197°C³), 199–201°C⁵).

1-(p-Chlorphenyl)-1,4-pentandion (4): Analog werden 14.0 g (100 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd (frisch dest.) in 50 ml DMF zur Mischung aus 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Nach dem Zutropfen von 5.3 g (75 mmol) Methylvinylketon (frisch dest.) in 100 ml DMF arbeitet man wie bei 1 auf. Ausb. 15.5 g (98%), Sdp. 116–118°C/0.1 Torr, aus Isopropylalkohol Schmp. 76°C.

$C_{11}H_{11}ClO_2$ (210.7) Ber. C 62.72 H 5.26

Gef. C 62.79 H 5.40 Mol.-Masse 206 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-(p-Chlorphenyl)-5-methyl-1-phenylpyrrol*, aus Isopropylalkohol Schmp. 123°C.

$C_{17}H_{15}ClN$ (268.8) Ber. C 75.96 H 5.63 N 5.22

Gef. C 75.84 H 5.51 N 5.01

Mol.-Masse 268 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-(p-Chlorphenyl)-2-phenyl-1,4-pentandion (5): Wie im ersten Beispiel tropft man 14.0 g (100 mmol) frisch dest. *p*-Chlorbenzaldehyd in 50 ml DMF zur Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid in 50 ml DMF. Nach dem anschließenden Zutropfen von 10.9 g (75 mmol) Benzylidenacetone in 100 ml DMF arbeitet man wie bei 1 auf. Ausb. 21.1 g (98%), Sdp. 151–152°C/0.15 Torr, aus Äthanol Schmp. 64°C.

$C_{17}H_{15}ClO_2$ (286.8) Ber. C 71.20 H 5.28

Gef. C 71.52 H 5.33 Mol.-Masse 290 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-(p-Chlorphenyl)-5-methyl-1,3-diphenylpyrrol*, aus Isopropylalkohol Schmp. 146–147°C.

$C_{23}H_{18}ClN$ (343.9) Ber. C 80.34 H 5.27 N 4.07

Gef. C 80.42 H 5.32 N 3.98

Mol.-Masse 352 (osmometr. in $CHCl_3$)

⁵⁾ A. Lespagnol, J. M. Dumont, J. Mercier und Mme. Etzensperger, Bull. Soc. Pharm. Lille No. 1, 87–89 (1955) [C. A. 50, 3399a (1956)].

1-(p-Chlorphenyl)-2,4-diphenyl-1,4-butandion (6): Wie im ersten Beispiel werden 14.0 g (100 mmol) frisch dest. *p*-Chlorbenzaldehyd in 50 ml DMF zur Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Nach Zugabe von 15.6 g (75 mmol) Benzylidenacetophenon in 100 ml DMF arbeitet man wie bei 1 auf. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird durch Kristallisation aus Isopropylalkohol das Additionsprodukt isoliert. Ausb. 25.1 g (98%), aus Äthanol Schmp. 91°C.

$C_{22}H_{17}ClO_2$ (348.8) Ber. C 75.75 H 4.91
Gef. C 75.66 H 4.90 Mol.-Masse 347 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-(p-Chlorphenyl)-1,3,5-triphenylpyrrol*, aus Benzol und Isopropylalkohol Schmp. 183°C.

$C_{28}H_{20}ClN$ (405.9) Ber. C 82.85 H 4.97 N 3.45
Gef. C 82.99 H 5.07 N 3.20
Mol.-Masse 407 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-(4-Pyridyl)-1,4-pentandion (7): Wie im ersten Beispiel tropft man 10.7 g (100 mmol) frisch dest. 4-Pyridincarbalddehyd in 50 ml DMF zur Mischung von 2.45 g (50 mmol) Natriumcyanid mit 50 ml DMF. Nach dem anschließenden Zutropfen von 5.3 g (75 mmol) frisch dest. Methylvinylketon in 100 ml DMF rührt man 1 h, versetzt mit der doppelten Menge Wasser und gibt verd. Schwefelsäure bis pH 2–3 zu. Nun neutralisiert man mit Natriumhydrogencarbonat und perforiert die wäßr. Lösung 12 h mit Chloroform. Das nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rohprodukt wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 9.35 g (70%), Sdp. 114–115°C/0.25 Torr, aus Isopropylalkohol Schmp. 75°C.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.91
Gef. C 67.99 H 6.38 N 7.79
Mol.-Masse 180 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-Methyl-1-phenyl-5-(4-pyridyl)pyrrol*, Sdp. 146–148°C/0.2 Torr, aus Ligroin Schmp. 103°C.

$C_{16}H_{14}N_2$ (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96
Gef. C 81.92 H 6.15 N 11.87
Mol.-Masse 235 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-(3-Pyridyl)-1,4-pentandion (8): Wie bei 7 beschrieben, erhält man aus 10.7 g (100 mmol) frisch dest. 3-Pyridincarbalddehyd und 5.3 g (75 mmol) frisch dest. Methylvinylketon 11.7 g (88%) des Additionsproduktes. Sdp. 112–113°C/0.25 Torr, aus Isopropylalkohol Schmp. 28–29°C.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.91
Gef. C 67.61 H 6.39 N 8.05
Mol.-Masse 177 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-Methyl-1-phenyl-5-(3-pyridyl)pyrrol*, Sdp. 135–137°C/0.2 Torr, aus Ligroin Schmp. 71°C.

$C_{16}H_{14}N_2$ (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96
Gef. C 81.90 H 6.16 N 11.88
Mol.-Masse 234 (osmometr. in Aceton)

4-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1,4-butandion (9): Wie im Beispiel 7 werden 5.35 g (50 mmol) frisch dest. 3-Pyridincarbalddehyd in 50 ml DMF zur Mischung von 1.23 g (25 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Hierzu gibt man 5.05 g (38 mmol) frisch dest. Phenylvinylketon in 100 ml DMF. Die neutrale wäßr. Lösung wird gut mit Chloroform extrahiert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Additionsprodukt durch Kristallisation aus Isopropylalkohol isoliert. Ausb. 7.3 g (80%), aus Isopropylalkohol Schmp. 100°C.

$C_{15}H_{13}NO_2$ (239.3) Ber. C 75.23 H 5.48 N 5.85
Gef. C 75.08 H 5.63 N 5.85
Mol.-Masse 239 (osmometr. in Aceton)

Hieraus *1,2-Diphenyl-5-(3-pyridyl)pyrrol*, aus Isopropylalkohol Schmp. 206°C.

$C_{21}H_{16}N_2$ (296.4) Ber. C 85.11 H 5.44 N 9.45
Gef. C 85.16 H 5.40 N 9.63
Mol.-Masse 305 (osmometr. in $CHCl_3$)

2,4-Diphenyl-1-(2-pyridyl)-1,4-butandion (10): Analog **7** werden 10.7 g (100 mmol) frisch dest. 2-Pyridincarbaldehyd in 50 ml DMF zur Mischung aus 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Nach dem Zutropfen von 15.6 g (75 mmol) Benzylidenacetophenon in 100 ml DMF wird die neutrale wäßr. Lösung gut mit Chloroform extrahiert. Das Additionsprodukt wird dann durch Kristallisation aus Isopropylalkohol gewonnen. Ausb. 21.5 g (91%), aus Isopropylalkohol, Schmp. 88–89°C.

$C_{21}H_{17}NO_2$ (315.4) Ber. C 79.98 H 5.43 N 4.44
Gef. C 80.15 H 5.67 N 4.45
Mol.-Masse 317 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *1,2,4-Triphenyl-5-(2-pyridyl)pyrrol*, aus Isopropylalkohol Schmp. 211–212°C.

$C_{27}H_{20}N_2$ (372.5) Ber. C 87.06 H 5.41 N 7.52
Gef. C 86.99 H 5.41 N 7.38
Mol.-Masse 372 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-(2-Furyl)-2-phenyl-1,4-pentandion (11): 9.6 g (100 mmol) frisch dest. Furfurol in 50 ml DMF werden in 30 min zur Mischung aus 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF unter Rühren bei 35°C zugetropft. Man rührt noch 30 min und tropft dann in 2 $\frac{1}{2}$ h 9.5 g (65 mmol) Benzylidenaceton in 100 ml DMF bei 35°C zu. Nachdem man noch 2 $\frac{1}{2}$ h bei gleicher Temp. gerührt hat, arbeitet man wie bei **7** auf, wobei die wäßr. Lösung mehrmals gut mit Chloroform extrahiert wird. Ausb. 11.3 g (72%), Sdp. 140–142°C/0.2 Torr, aus Isopropylalkohol Schmp. 66–67°C.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242.3) Ber. C 74.36 H 5.83
Gef. C 74.49 H 5.88 Mol.-Masse 241 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-(2-Furyl)-5-methyl-1,3-diphenylpyrrol*, aus Isopropylalkohol Schmp. 109°C.

$C_{21}H_{17}NO$ (299.4) Ber. C 84.25 H 5.72 N 4.68
Gef. C 84.38 H 5.80 N 4.60
Mol.-Masse 297 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-(2-Furyl)-2,4-diphenyl-1,4-butandion (12): Wie im Beispiel **11** werden 9.6 g (100 mmol) frisch dest. Furfurol und 15.6 g (75 mmol) Benzylidenacetophenon zur Reaktion gebracht. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird durch Kristallisation aus Isopropylalkohol das Additionsprodukt isoliert. Ausb. 21.2 g (93%), aus Äthanol Schmp. 113–114°C.

$C_{20}H_{16}O_3$ (304.3) Ber. C 78.93 H 5.30
Gef. C 79.11 H 5.49 Mol.-Masse 306 (osmometr. in $CHCl_3$)

Hieraus *2-(2-Furyl)-1,3,5-triphenylpyrrol*, aus Benzol und Isopropylalkohol Schmp. 204°C.

$C_{26}H_{19}NO$ (361.4) Ber. C 86.40 H 5.30 N 3.88
Gef. C 86.41 H 5.44 N 3.74
Mol.-Masse 368 (osmometr. in $CHCl_3$)