

Zur Synthese von aliphatischen Vinyl-Keto-Verbindungen

Von M. MÜHLSTÄDT¹⁾, W. OZEGOWSKI²⁾ und H. ULBRICHT³⁾

Inhaltsübersicht

Die Aminomethylierung von aliphatischen α -Keto-dicarbon säure diäthylestern und Dicarbon säure diäthylestern mit mittelständiger Ketofunktion ergab Dimethylaminomethylketo-dicarbon säure diäthylester, deren Hydrochloride thermolytisch in die entsprechenden Methylen-keto-dicarbon säure diäthylester übergeführt wurden.

Verbindungen mit einer Vinyl-Keto-Gruppierung im Molekül können mit nucleophilen biologischen Reaktionspartnern reagieren und sind daher potentielle Cancerostatika. Entsprechende Substanzen mit cytotoxischer Aktivität sind bereits beschrieben worden⁴⁻⁸⁾.

Die Darstellung der vorliegenden Methylen-keto-dicarbon säure ester erfolgte in Fortsetzung der Arbeiten von H. UMEZAWA et al.⁴⁾ über das Sarkomycin (2-Methylen-3-keto-cyclopentancarbonsäure) und seiner acyclischen Analogen, den Methylen-keto-monocarbonsäuren⁵⁾.

Darstellung von β -Methylen- α -keto-dicarbon säure diäthylestern (3 a—e)

α -Keto-dicarbon säure diäthylester (1 a—e)⁹⁾ setzen sich mit Hydroxymethyldimethylamin (Molverhältnis 1 : 2) bei Raumtemperatur in schwach

¹⁾ Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig.

²⁾ Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

³⁾ Teilweise aus der Dissertation von H. ULBRICHT, Math.-Nat. Fakultät der Karl-Marx-Universität Leipzig.

⁴⁾ H. UMEZAWA, T. TAKEUCHI, K. NITTA, T. YAMAMOTO u. S. YAMAOKA, J. Antibiotics (Tokyo), Ser. A **6**, 101 (1953).

⁵⁾ M. KINOSHITA u. S. UMEZAWA, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 1075 (1960); **34**, 308 (1961).

⁶⁾ K. NITTA, Japanese Journal of Medical Science and Biology **10**, 429 (1957).

⁷⁾ T. TAKEUCHI, K. NITTA, T. HIKIJI, M. KINOSHITA u. H. UMEZAWA, J. Antibiotics (Tokyo), Ser. A **14**, 54 (1961).

⁸⁾ A. T. BOTTINI u. V. DEV, J. org. Chemistry **27**, 968 (1962).

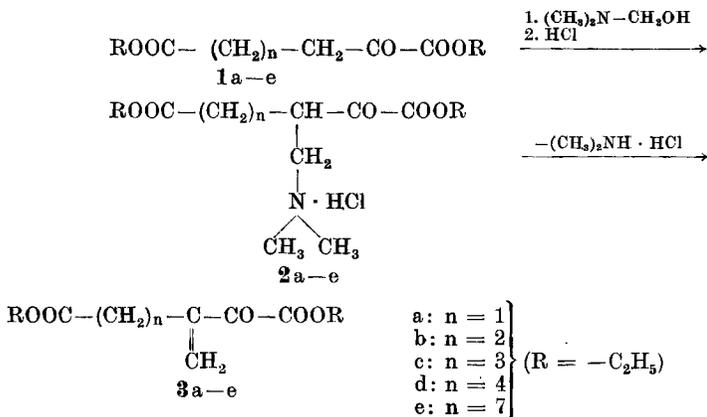
⁹⁾ Nach L. FRIEDMAN u. E. KOSOWER, Org. Syntheses Coll. Vol. III, 510.

exothermer Reaktion hauptsächlich zu β -Dimethylaminomethyl- α -keto-dicarbon säurediäthylestern um.

Es wurde mit Äther aufgearbeitet und aus dem Extrakt die MANNICH-Base als Hydrochlorid gefällt.

Die Hydrochloride sind kristalline bzw. wachsartige (2d–e), hygroskopische Substanzen, welche sich bei Raumtemperatur nach längerem Stehen zersetzen.

Die Abspaltung von Dimethylaminhydrochlorid im Sinne einer β -Eliminierung erfolgte in der Regel bei etwa 10^{-2} Torr und $200-220^\circ$ Badtemperatur, wobei die Vinyl-Keto-Verbindungen 3a–e abdestilliert und sofort bei -80° kondensiert wurden. Es wurden farblose Flüssigkeiten erhalten, welche bei Raumtemperatur nur einige Wochen haltbar sind.



IR- und PMR-Spektren bestätigen die Strukturen 3a–e (Tab. 1 u. 2).

Die Neigung der β -Methylen- α -keto-dicarbon säurediäthylester zur Dimerisierung zeigt sich in einer Intensitätserniedrigung der Vinylprotonensignale nach längerer Aufbewahrung bei 0° .

Darstellung von Dicarbon säurediäthylestern mit zentraler Ketofunktion und dazu α -ständiger Methylengruppe (6a–d)

Dicarbon säurediäthylester mit mittelständiger Ketofunktion¹³⁾¹⁴⁾ wurden im Molverhältnis 1 : 2 : 2 mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd in Dimethylformamid als Lösungsmittel bei $100-110^\circ$ gerührt.

¹⁰⁾ Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog, Varian Associates Palo Alto-California, National Press 1963.

¹¹⁾ M. MÜHLSTÄDT, L. ZACH u. H. BECWAR-REINHARDT, J. prakt. Chem. **29**, 158 (1965).

¹²⁾ M. MÜHLSTÄDT u. H.-J. GENSRICH, J. prakt. Chem. **34**, 139 (1966).

¹³⁾ Nach L. J. DURHAM, D. J. MCLEOD u. J. CASON, Org. Syntheses **38**, 38 (1958).

¹⁴⁾ W. S. EMERSON u. R. I. LONGLEY, Org. Syntheses **33**, 25 (1953).

Tabelle 1

IR-Absorptionsbanden der Verbindungen **3a–e**^{a)}
(als Film oder in Tetrachlorkohlenstoff gemessen)

Verbindung	3a	3b	3c	3d	3e
ν (C—H) der Vinylgruppe cm ⁻¹	3105	3105	3100	3095	3095
ν (C=C) cm ⁻¹	1660	1655	—	1650	—
ν (C=O) der Ketogruppe cm ⁻¹	1700	1700	1640	—	—
ν (C=O) der Äthoxycarbonylgruppe cm ⁻¹	1735	1735	1735	1735	1740

a) aufgenommen mit dem IR-Spektralphotometer UR 10, VEB Carl Zeiss, Jena.

Tabelle 2

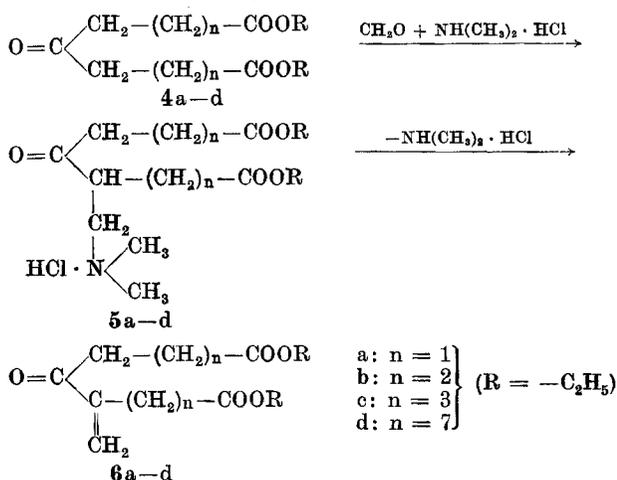
Protonenresonanzen der Verbindungen **3a, b, c, e**
(Lösungsmittel: Tetrachlorkohlenstoff. Innerer Standard: TMS. Die τ -Werte beziehen sich jeweils auf das Linienzentrum)^{b)}

Verbindung	3a	3b	3c	3e
τ =CH ₂ ppm	3,69	3,58	4,30	3,90
τ —CH ₂ — (Ester) ppm	5,93	5,89	6,18	5,89
τ —CH ₂ — (Methylen- gruppen) ppm	7,33	7,55	8,30	7,82
τ —CH ₃ (Ester) ppm	8,83	8,74	8,79	8,72

Die Werte für die einzelnen Gruppen stimmen mit den Literaturangaben für vergleichbare Methylenketone^{10–12)} überein.

b) aufgenommen mit dem Eigenbau-Protonenresonanz-Spektrometer der Universität Jena bei einer Frequenz von 30 MHz.

Durch Zugabe von chlorwasserstoffhaltigem Dimethylformamid wurde die Umsetzung beschleunigt. Die Aufarbeitung ergab — mit Ausnahme der Verbindung 5 d, welche als weiße, halbfeste, ätherlösliche Substanz vorlag — weiße kristalline Hydrochloride, die z. T. sehr stark hygroskopisch sind und unter leichter Dunkelfärbung schmelzen.



Eine Disubstitution in α, α' - oder α, α -Stellung wurde bei der Aminomethylierung der Verbindungen 4 a–d trotz des für diese Reaktion günstigen Molverhältnisses der Komponenten (1 : 2 : 2) nicht beobachtet. Versuche zur Darstellung des symmetrischen Disubstitutionsproduktes u. a.

Tabelle 3

IR-Absorptionsbanden der Verbindungen 6 a–d
(als Film oder in Tetrachlorkohlenstoff gemessen)^{c)}

Verbindung	6 a	6 b	6 c	6 d
ν (C–H) der Vinylgruppe cm ⁻¹	3105	3100	3100	3090
ν (C=C) cm ⁻¹	1635	1635	1635	1630
ν (C=O) der Ketogruppe cm ⁻¹	1690	1685	1685	1685
ν (C=O) der Äthoxycarbonylgruppe cm ⁻¹	1725	1730	1740	1730

^{c)} Siehe Tab. 1 unter ^{a)}.

Tabelle 4
 Protonenresonanzen der Verbindungen **6a** und **6b**
 (Die τ -Werte beziehen sich jeweils auf die Linienschwerpunkte)^{d)}

Verbindung	6a	6b
$\tau - \text{CH}_2$ ppm	3,85	4,07
$\tau - \text{CH}_2 -$ (Ester) ppm	5,88	5,96
$\tau - \text{CH}_2 -$ (Methylen- gruppen) ppm	6,67	7,58
$\tau - \text{CH}_3$ (Ester) ppm	8,80	8,80

^{d)} Aufnahmegeräte:

6a Trüb-Täuber-Kerninduktionsspektrometer, 25 MHz. Die Eichung erfolgte mit Cyclohexan als inneren Standard.

6b Protonenresonanzspektrometer ZKR 60, VEB Carl Zeiss Jena, 60 MHz. Innerer Standard: TMS.

In beiden Fällen stimmen die Linienintensitäten mit den angegebenen Strukturen überein.

durch Aminomethylierung des Monosubstitutionsproduktes blieben erfolglos.

Eine Substitution in α, α' -Stellung scheint bei aliphatischen Ketonen im Gegensatz zu den Cycloalkanonen erschwert zu sein; auch in der Literatur ist die symmetrische Aminomethylierung aliphatischer Ketone¹⁵⁾ sehr selten beschrieben, z. B. beim Pentanon-(3)¹⁵⁾.

Die in beschriebener Weise durchgeführte Thermolyse der Verbindungen **5a–d** ergab die entsprechenden Vinyl-Keto-Verbindungen **6a–c** als farblose Flüssigkeiten sowie **6d** als weiße, halb feste Substanz. Diese Verbindungen sind beständiger als die Substanzen **3a–e**. IR- und PMR-Spektren bestätigen die Strukturen **6a–d** (Tab. 3 u. 4).

¹⁵⁾ P. A. BARRETT u. K. A. CHAMBERS, J. chem. Soc. [London] 1958, 338.

Tabelle 5

 β -Dimethylaminomethyl- α -keto-dicarbonsäurediäthylester-hydrochloride (2a—e)

Verbindung	Nachrührzeit Min.	Ausbeute %	Schmelzpunkt	Analyse
3-Dimethylaminomethyl-2-ketoglutaräurediäthylester-hydrochlorid (2a)	10	49	98—101°	$C_{12}H_{21}NO_5 \cdot HCl$ (295,8) ber. C 48,73 H 7,50 Cl 11,99 N 4,73 gef. C 47,76 H 7,64 Cl 13,22 N 4,78
3-Dimethylaminomethyl-2-ketoadipinsäurediäthylester-hydrochlorid (2b)	10	58	114—117°	$C_{13}H_{23}NO_5 \cdot HCl$ (309,8) ber. C 50,39 H 7,81 Cl 11,45 N 4,52 gef. C 49,26 H 7,93 Cl 12,55 N 5,12
3-Dimethylaminomethyl-2-ketopimelinsäurediäthylester-hydrochlorid (2c)	20	31	135—136°	$C_{14}H_{25}NO_5 \cdot HCl$ (323,8) ber. C 51,93 H 8,09 Cl 10,95 N 4,32 gef. C 51,98 H 7,99 Cl 10,29 N 4,31
3-Dimethylaminomethyl-2-ketokorksäurediäthylester-hydrochlorid (2d)	30	59	—	$C_{15}H_{27}NO_5 \cdot HCl$ (337,8) ber. C 53,33 H 8,36 Cl 10,49 N 4,14 gef. C 53,34 H 8,48 Cl 10,55 N 3,96
3-Dimethylaminomethyl-2-ketoundecandisäurediäthylester-hydrochlorid (2e)	60	63	—	$C_{18}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ (379,9) ber. C 56,90 H 9,02 Cl 9,33 N 3,69 gef. C 56,69 H 8,75 Cl 9,37 N 3,69

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroheiztisch „Boëtius“ bestimmt (korr. Werte).

Allgemeine Darstellung von β -Dimethylaminomethyl- α -keto-dicarbonsäurediäthylester-hydrochloriden (2a—e)

Zum α -Keto-dicarbonsäurediäthylester wurde unter Rühren bei Raumtemperatur Hydroxymethyldimethylamin gegeben (Molverhältnis 1:2). Dabei erwärmte sich die Mischung um etwa 15°. Anschließend wurde 10—60 Minuten gerührt und danach das überschüssige Hydroxymethyldimethylamin und seine Spaltprodukte Dimethylamin und Formaldehyd an der Wasserstrahlpumpe auf dem Wasserbad bei 40° und zuletzt an der Ölpumpe bei Raumtemperatur entfernt. Insgesamt wurde etwa 15 Minuten evakuiert. Es ist zu beachten,

daß die vorliegenden MANNICH-Basen bereits bei Raumtemperatur in geringem Maße Dimethylamin abspalten. Aus dem Reaktionsgemisch wurde die MANNICH-Base quantitativ mit Äther extrahiert. (Die Extraktion der Verbindung **2e** mußte zur Abtrennung der Nebenprodukte mit einem Gemisch aus Äther/Petroläther Sdp. 30–50°, Verhältnis 1:1, durchgeführt werden.) Die Fällung der Hydrochloride erfolgte, nach Trocknung der Ätherlösung mit Natriumsulfat, mittels chlorwasserstoffhaltigen Äthers. Ein Säureüberschuß ist zu vermeiden, da die Kristallisation der sich meist flüssig abscheidenden Hydrochloride dadurch erschwert ist. [Überschüssiger Chlorwasserstoff kann durch Zugabe von basischem oder neutralem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III (Greiz-Döhlau) zur äthanolischen Lösung des MANNICH-Basen-Hydrochlorides beseitigt werden.] Die Hydrochloride wurden aus Äthanol/Äther umkristallisiert — mit Ausnahme der Verbindung **2c**, die nur aus Äther/Petroläther (Sdp. 30–50°) rein erhalten werden konnte. Es sind weiße, hygroskopische Substanzen, entweder kristallin (**2a–c**) oder wachsartig. In Tab. 5 sind die Daten der einzelnen Verbindungen zusammengefaßt.

Allgemeine Darstellung von Dicarbonsäurediäthylestern mit zentraler Keto-funktion und dazu α -ständiger Dimethylaminomethylgruppe (**5a–d**)

Der Ketoester (0,1 Mol) wurde mit Dimethylaminhydrochlorid (0,2 Mol) und etwa 50 ml absol. Dimethylformamid unter Rühren auf 105° erwärmt. Nach Zugabe von Paraformaldehyd (0,2–0,3 Mol) und etwa 5 ml Dimethylformamid mit 14% Chlorwasserstoffgehalt setzte die exotherme Reaktion ein. Nachdem sich die Reaktionsmischung wieder auf 105° abgekühlt hatte, wurde noch einige Minuten gerührt. Das Dimethylformamid wurde anschließend an der Ölpumpe abdestilliert.

Aus dem mit wenig Wasser verdünnten Rückstand wurde der unumgesetzte Ketoester mit Äther extrahiert. Die MANNICH-Base wurde unter Äther mit 10proz. Natronlauge in Freiheit gesetzt, die Ätherlösung abgetrennt und die wäßrige Phase 4mal mit Äther behandelt. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit wenig Wasser wurde über Natriumsulfat

Tabelle 6
Daten der Verbindungen **5a–d**

Verbindung	Ausbeute %	Schmelzpunkt	Analyse
3-Dimethylaminomethyl-4-keto-pimelinsäurediäthylester-hydrochlorid (5a)	32	98–99°	$C_{14}H_{25}NO_5 \cdot HCl$ (323,8) ber. C 51,93 H 8,09 Cl 10,95 N 4,32 gef. C 52,24 H 8,29 Cl 10,99 N 4,21
4-Dimethylaminomethyl-5-keto-azelainsäurediäthylester-hydrochlorid (5b)	55	52–54°	$C_{16}H_{29}NO_5 \cdot HCl$ (351,9) ber. C 54,61 H 8,59 Cl 10,07 N 3,98 gef. C 54,76 H 8,58 Cl 10,16 N 3,95
5-Dimethylaminomethyl-6-keto-undecandisäurediäthylester-hydrochlorid (5c)	53	129–130°	$C_{18}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ (379,9) ber. C 56,90 H 9,02 Cl 9,33 N 3,69 gef. C 56,95 H 9,05 Cl 9,15 N 3,74
9-Dimethylaminomethyl-10-keto-nonadecandisäurediäthylester-hydrochlorid (5d)	69	—	$C_{26}H_{49}NO_5 \cdot HCl$ (492,2) ber. Cl 7,21 N 2,85 gef. Cl 7,39 N 2,95

getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und überschüssiges Dimethylamin an der Wasserstrahlpumpe bei 40° und an der Ölpumpe bei Raumtemperatur entfernt. Insgesamt wurde etwa 15 Minuten evakuiert. Der Rückstand wurde in absol. Äther aufgenommen, filtriert und das Hydrochlorid mit chlorwasserstoffhaltigem Äther ausgefällt. Die Umkristallisation erfolgte aus Äthanol/Äther. Auf diesem Wege sind die Verbindungen 5b—d zugänglich. Die Substanz 5a bildet sich auch ohne Dimethylformamid als Lösungsmittel. In diesem Falle wurden die Reaktionspartner in gleichen Mengen wie oben beschrieben mit etwa 2 ml konz. Salzsäure 45 Minuten bei 105—110° gerührt. Nach Extraktion des unumgesetzten Ketoesters erfolgte die Aufarbeitung wie bereits angegeben (Tab. 6).

Allgemeine Darstellung von Vinyl-Keto-Verbindungen durch Thermolyse entsprechender Mannich-Basen-Hydrochloride (3a—e, 6a—d)

Das MANNICH-Basen-Hydrochlorid wurde mit einer Spatelspitze Hydrochinon vermischt und in der Regel bei 10⁻² Torr und 200—220° Badtemperatur gespalten.

Tabelle 7

Verbindung	Ausbeute %	Siedepunkt	Brechungs- index	Analyse
3-Methylen-2-keto-glutarsäurediäthylester (3a)	59	92°/0,3	n _D ²⁴ 1,4491	C ₁₀ H ₁₄ O ₅ (214,2) ber. C 56,07 H 6,59 gef. C 56,38 H 6,59
3-Methylen-2-keto-adipinsäurediäthylester (3b)	25	116—117°/0,2	n _D ²³ 1,4535	C ₁₁ H ₁₆ O ₅ (228,3) ber. C 57,86 H 7,06 gef. C 57,99 H 7,38
3-Methylen-2-keto-pimelinsäurediäthylester (3c)	67	129—130°/0,1	n _D ²¹ 1,4643	C ₁₂ H ₁₈ O ₅ (242,3) ber. C 59,48 H 7,49 gef. C 59,46 H 7,60
3-Methylen-2-keto-korksäurediäthylester (3d)	28	135°/0,2	n _D ²³ 1,4613	C ₁₃ H ₂₀ O ₅ (256,3) ber. C 60,92 H 7,87 gef. C 60,90 H 7,55
3-Methylen-2-keto-undecandisäurediäthylester (3e)	32	139—140°/0,1	n _D ²⁵ 1,4419	C ₁₆ H ₂₆ O ₅ (298,4) ber. C 64,40 H 8,78 gef. C 64,34 H 9,14
3-Methylen-4-keto-pimelinsäurediäthylester (6a)	58	112°/0,3	n _D ²⁷ 1,4612	C ₁₂ H ₁₈ O ₅ (242,3) ber. C 59,48 H 7,49 gef. C 59,65 H 7,40
4-Methylen-5-keto-azelainsäurediäthylester (6b)	28	123°/0,05	n _D ²¹ 1,4664	C ₁₄ H ₂₂ O ₅ (270,3) ber. C 62,20 H 8,20 gef. C 62,19 H 8,08
5-Methylen-6-keto-undecandisäurediäthylester (6c)	26	142°/0,05	n _D ²¹ 1,4623	C ₁₆ H ₂₆ O ₅ (298,4) ber. C 64,40 H 8,78 gef. C 64,34 H 7,43
9-Methylen-10-ketononadecandisäurediäthylester (6d)	25	205°/0,05	n _D ²⁵ 1,4690	C ₂₄ H ₄₂ O ₅ (410,6) ber. C 70,20 H 10,31 gef. C 70,35 H 10,27

Es empfiehlt sich, nur kleine Hydrochloridmengen (5 g) zur Pyrolyse einzusetzen, da sonst die Ausbeuten absinken. Die über einen sehr kurzen Destillationsaufsatz mit angeschmolzener Kühlfalle destillierende Vinyl-Keto-Verbindung wurde bei -80° kondensiert. Nach Aufnahme in Äther wurde mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Die Daten der Verbindungen **3a**–**e** und **6a**–**d** sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Wir danken Herrn Dr. HERB für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn Dr. FRITSCHKE für die Aufnahme der IR-Spektren sowie den Herren Dr. habil. PETTING, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Dr. FRISCHLEDER, Karl-Marx-Universität Leipzig und Dipl.-Phys. SCHÜTZ, Institut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie Jena, für die Anfertigung der PMR-Spektren.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. Oktober 1967.