

VERBESSERTE VARIANTE DER KNOEVENAGEL-KONDENSATION MIT  $TiCl_4$ /THF/PYRIDIN(I).

Alkyliden- und Arylidenmalonester bei 0 - 25 °C .

Willy Lehnert

Universitäts-Kinderklinik Freiburg i.Br.

(Direktor: Prof.Dr.W.Künzer)

(Received in Germany 10 October 1970; received in UK for publication 23 October 1970)

Wie ein Überblick über Knoevenagel-Kondensationen (1) zeigt, lassen sich insbesondere die ersten Glieder der Reihe aliphatischer Aldehyde bis heute nur mit mäßigen Ausbeuten mit Malonester zu den entsprechenden Alkylidenmalonestern umsetzen.

Kürzlich fanden wir nun, daß ein Gemisch aus  $TiCl_4$  und Pyridin in Tetrahydrofuran (THF) bzw. Dioxan ein hervorragendes Kondensationsmittel für Knoevenagel-Reaktionen bei Temperaturen zwischen 0 und 25 °C darstellt. Bis-Addukte aus einem Mol Carbonyl- und zwei Mol aktiver Methylenkomponente treten nicht oder nur in Spuren auf. Die Reaktionen verlaufen glatt und in guten Ausbeuten. Tab. 1 gibt Auskunft über die durchgeführten Reaktionen, die Reaktionsbedingungen und die erzielten Ausbeuten. Wie ersichtlich, stellt unsere neue Variante eine erhebliche Verbesserung des oben benannten Reaktionstypus dar. Die Reaktion ist auch auf einige andere Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe übertragbar. Darüber soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Arbeitsvorschrift:

Zu 200 ml absol. THF bzw. Dioxan gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß und gutem Rühren bei ca. 0 - 10 °C 0.1 Mol (11 ml)  $TiCl_4$  in 25 ml absol.  $CCl_4$ . Es bildet sich ein gelber, flockiger Niederschlag. Dazu werden entweder lösungsmittelfrei oder in 25 ml absol. THF bzw. Dioxan gelöst je 0.05 Mol wasserfr. Aldehyd und Malonester hinzugefügt. Man tropft nun innerhalb von 1 - 2 Std. unter gutem Rühren bei 0 °C 0.2 Mol (16 ml) wasserfr. Pyridin in 35 ml THF bzw. Dioxan hinzu, wobei sich intensiv gefärbte Niederschläge bilden, die bei zu schneller Pyridinzugabe als Schmierer ausfallen können. (Dioxan ist hierbei das bessere Suspensionsmittel). Man rührt entweder bis zu 70 Std. bei 0 °C oder läßt nach Zugabe des Pyridins auf Zimmertemperatur kommen und rührt bis zu 48 Std., versetzt danach mit je 50 ml Wasser und Äther, zieht die wässrige Schicht 2 x mit je 50 ml Äther aus, wäscht die vereinigten Ätherschichten mit 50 ml gesätt. Kochsalzlösung, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei

30 °C ab. Die Reinigung erfolgt durch Destillation über eine geeignete Kolonne, durch Umkristallisieren bzw. durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petroläther/Aceton 95 : 5 .

Tab. 1

Ausgangsprodukte		Endprodukte	Lösungsmittel	Reaktions-		Ausbeuten(%)	
$\begin{array}{l} R \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R' \end{array} + H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ COOC_2H_5 \\ \diagdown \\ COOC_2H_5 \end{array}$				Zeit(h)	Temp.(°C)	unsere	Lit.(1)
1	R = CH <sub>3</sub> , R' = H	$\begin{array}{c} \text{COOR''} \\ \diagdown \\ C=HC-\emptyset-CH=C \\ \diagup \\ \text{COOR''} \\ \text{R''OOC} \quad \text{R''OOC} \\ \text{(R'' = C}_2\text{H}_5\text{)} \end{array}$ bzw. $\begin{array}{c} \text{COOR''} \\ \diagdown \\ C=C \\ \diagup \\ \text{COOR''} \\ \text{R} \quad \text{R}' \end{array}$	Dioxan	70	0	86(a)	25
2	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R' = H		THF	+15 +24	0 22	75	25
3	R = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , R' = H		Dioxan	48	0	90(b)	59
4	R = iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , R' = H		THF	+15 +24	0 22	100	92
5	R = CH <sub>3</sub> -CH=CH, R' = H		THF	70	0	73(b)	39
6	R = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R' = H		Dioxan	+15 +7	0 22	81(b)	44
7	R = ∅, R' = H (f)		THF	16	0	89	89
8	R = p-O <sub>2</sub> N-∅, R' = H		THF	15	0	95(c)	57
9	R = o-O <sub>2</sub> N-∅, R' = H		THF	15	0	89	--
10	R = p-H <sub>3</sub> C-O-∅, R' = H		THF	17	22	93	86
11	R = p-(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N-∅, R' = H		THF	15	0	86(c,d)	30
12	R =  R' = H		THF	8	0	92	60
13	R =  R' = H		Dioxan	15	0	89	84
14	R = O=HC-∅, R' = H (g)		Dioxan	22	0	98(c)	72
15	R = CH <sub>3</sub> , R' = COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Dioxan	46	22	89	--
16	R = R' = COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Dioxan	15	22	75(e)	--

- (a) Bezogen auf Malonester, da ca. 20%-iger Überschuß an Aldehyd eingesetzt.  
 (b) Bezogen auf Malonester, da ca. 5%-iger Überschuß an Aldehyd eingesetzt.  
 (c) Durch Auswiegen bestimmt. (d) Mit 0.2 Mol NaOH in 100 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert.  
 (e) Führte bisher lediglich zu einer Addition ohne Wasserabspaltung.  
 (f) ∅ = Phenyl. (g) Mit 2 Mol Malonester umgesetzt.

Endpunkte und Ausbeuten der Reaktionen wurden gaschromatographisch bestimmt. Zur Identifizierung der Substanzen wurden Vergleichspräparate herangezogen.

(1) G. Jones in "Org. Reactions", Vol. 15, J. Wiley & Sons, Inc., N.Y., 1967