

KNOEVENAGEL-KONDENSATIONEN MIT TITAN- TETRACHLORID/BASE—II ALKYLIDEN- UND ARYLIDENACET- BZW. -NITROESSIGESTER BEI 0–22°

W. LEHNERT

Univ.-Kinderklinik, 78 Freiburg, Mathildenstr. 1 (Direktor: Prof. Dr. W. Künzer)

(Received in Germany 5 August 1971; Received in the UK for publication 28 August 1971)

Abstract—In the presence of titanium tetrachloride in tetrahydrofuran and a tert. organic base, ethyl acetoacetate and ethyl nitroacetate undergo condensation with aliphatic, aromatic, and heterocyclic aldehydes to give the corresponding α,β -unsaturated α -acetyl and α -nitro carboxylic acid esters in good yields. The latter compounds are of interest in the preparation of various α -amino acids.

WIE WIR KÜRZLICH zeigen konnten, stellt ein Gemisch aus $TiCl_4$ und Pyridin in einem Äther ein hervorragendes Kondensationsmittel für Knoevenagel-Reaktionen bei niedrigen Temperaturen dar.¹ So gelang die Umsetzung von aliphatischen und aromatischen Aldehyden und bestimmten Ketonen mit Malonester zu den entsprechenden Alkyliden- bzw. Arylidenmalonestern in glatter Reaktion und guten Ausbeuten.

Inzwischen haben wir unter gleichen bzw. ähnlichen Bedingungen den Acet- und Nitroessigsäureäthylester mit verschiedenen Aldehyden umsetzen können. Es resultieren die erwarteten Produkte aus je einem Mol Aldehyd und aktiver Methylenkomponente.

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, verläuft die Reaktion zwischen Acetessigester und Aldehyd meist in guten Ausbeuten. Gelegentlich treten hier als Nebenprodukte geringe Mengen der "Bis-Addukte" aus einem Mol Carbonyl- und zwei Mol aktiver Methylenkomponente auf. Arbeitet man bei höheren Temperaturen oder verwendet man statt Pyridin N-Methylmorpholin, so tritt diese Nebenreaktion stärker in Erscheinung. Gaschromatographisch lässt sich zeigen (1% XE-60/Chromosorb G-AW-DMCS), dass beide der zwei möglichen *cis-trans*-Isomeren gebildet werden. Da wir diese nicht getrennt haben, sind die angegebenen Schmelzpunkte als Mischschmelzpunkte anzusehen. Wo bereits beschriebene Verbindungen abweichende Schmelzpunkte zeigten, oder wenn die Produkte unbekannt waren, wurden Elementaranalysen durchgeführt. Meist jedoch erfolgte die Identifizierung durch Vergleichssubstanzen. Die IR-Spektren zeigen im Bereich zwischen 6.00 und 6.15 μ die für C—C-Doppelbindungen charakteristische Streckschwingung.

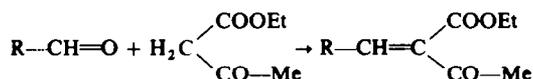
Der Nitroessigester setzt sich unter den beschriebenen Bedingungen nur sehr langsam und in mässigem Umfang (10–30%) mit Aldehyden um. Erst nach Ersatz des Pyridins durch die stärkere Base N-Methylmorpholin steigen die Ausbeuten bei Reaktionszeiten von 7 bis 20 Stunden auf 40–95% an (Tabelle 2). Aromatische und heterocyclische Aldehyde setzen sich glatt und in guten Ausbeuten um, während mit primären aliphatischen Aldehyden (Acet-, n-Butyraldehyd) zwar ein Umsatz in der Grössenordnung von 50% zu erzielen ist, das gewünschte Reaktionsprodukt jedoch infolge seiner

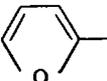
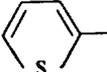
besonders reaktionsfähigen Doppelbindung bisher destillativ nicht abgetrennt werden konnte. Wie die gaschromatographische Analyse ergab, tritt eine mit der Destillationsdauer zunehmende Zersetzung ein. Produkte aus sekundären und tertiären Aldehyden und Nitroessigester scheinen stabiler zu sein. So gelang die destillative Isolierung und Reinigung der 2-Nitro-4-methyl- und 2-Nitro-4,4-dimethylpenten-2-säureäthylester ohne Schwierigkeiten.

Auch hier lässt sich zeigen, dass jeweils ein Gemisch der geometrischen Isomeren entsteht (3% XE-60/Chromosorb G-AW-DMCS). Zur Sicherung der Struktur wurden Elementaranalysen durchgeführt und IR-Spektren aufgenommen (Ester-C=O: 5.70–5.80 μ , C=C: 6.00–6.25 μ , Nitrogr.: 6.45–6.60 μ). Der α -Nitrozimtsäureäthylester liess sich durch katalytische Hydrierung an Pd/Kohle in Eisessig in den Phenylalaninäthylester überführen.

Die Gruppe der α,β -ungesättigten α -Nitrocarbonsäureester ist noch wenig bekannt. A. Dornow und H. Menzel² beschreiben die Darstellung und einige Reaktionen des

TABELLE 1.



R	Reaktionszeit(h)	Temp.	Analyse gef. (ber.)	Kp/Torr (Fp °)	Ausb. (%) (Ausb. Lit.)
Me—	17	0	•		86(80) ⁸
Et—	24	0	•		73(37) ⁸
n-C ₃ H ₇ —	24	0	•		81(82) ⁸
iso-C ₃ H ₇ —	+ 16 24	0 22	•		76(60) ⁸
n-C ₄ H ₉ —	17	0	•		90(60) ⁸
CH ₃ —CH=CH—	+ 3 20	0 22	C: 65.82(65.92) H: 7.63(7.74)	75–77/0.1	92(—) ⁹
Ph—	24	0	•		81(100) ⁸
p-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	15	22	C: 59.45(59.31) H: 5.08(4.98) N: 5.42(5.32)	(88–90) Alk/Petr	83(60) ⁹
p-Me—O—C ₆ H ₄ —	23	0	C: 68.01(67.73) H: 6.78(6.50) C: 69.23(68.94) H: 7.24(7.33) N: 5.67(5.36)	143/0.1	82(—) ¹⁰
p-(Me) ₂ N—C ₆ H ₄ —	+ 4 42	0 22		(73–75) Alk	52(—) ⁷
	24	0	•		75(42) ⁸
	17	0	C: 58.80(58.91) H: 5.52(5.39)	(78–79) Alk	92(—)

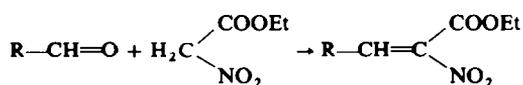
⁸ Identifizierung durch Vergleich mit nach (8) dargestellten Präparaten.

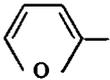
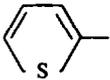
⁹ Dioxan statt THF als Lösungsmittel.

¹⁰ Mit 0.2 Mol NaOH in 50 ml Wasser aufgearbeitet.

unsubstituierten, des p-chlor- und p-nitrosubstituierten α -Nitrozimtsäureäthylesters aus den Schiffchen Basen der entsprechenden Aldehyde mit n-Butylamin und Nitroessigester in Acetanhydrid. Die entstehenden Produkte sollen sterisch einheitlich sein. Für den α -Nitrozimtsäureäthylester wird ein Schmelzpunkt von 73° angegeben. Wir erhielten sowohl mit der Methode von Dornow als auch mit der unsrigen ein gaschromatographisch identisches Isomergemisch, das zunächst nur schwer, dann jedoch gut kristallisierte (Alk./Petroläther) und einen Schmelzpunkt von 46–48 zeigte. Bekannt sind ferner der 3, α -Dinitrozimtsäureäthylester,³ der p-Dimethylamino- α -nitrozimtsäureäthylester, der durch Knoevenagel-Kondensation aus dem Aldehyd und Nitroessigester ohne Katalysator oder mit Piperidin/Alkohol erhalten wurde⁴ und der α -Nitro-(3-indolyl)-acrylsäureäthylester, der aus α -Nitro- β -äthoxyacrylsäureäthylester und Indol darstellbar ist.¹¹ In der Reihe der aliphatischen α,β -ungesättigten

TABELLE 2.



R	Reaktionszeit(h)	Temp.	Analyse gef. (ber.)	Kp/Torr (Fp)	Ausb. (%) (Ausb. Lit.)
Ph—	14	22	C: 60.02(59.73) H: 5.29(5.01) N: 5.99(6.33)	124/0.3 (46–48) Alk/Petr	78(45) ²
p-(Me) ₂ N—C ₆ H ₄ —	20	0	C: 59.11(59.08) H: 6.12(6.10) N: 10.58(10.60)	(92–93) Alk	83(—) ⁴
p-Me—O—C ₆ H ₄ —	21	0	C: 57.18(57.37) H: 4.99(5.21) N: 5.33(5.58)	158/0.1 (66–67) Alk/Petr	85(—)
p-Cl—C ₆ H ₄ —	19	0	C: 51.98(51.68) H: 4.07(3.94) N: 5.25(5.48)	162/0.6 (65–67) Alk	64(59) ²
	18	0	C: 51.44(51.19) H: 4.63(4.30) N: 6.88(6.63)	100/0.01	95(—)
	+ 6	0 22	C: 47.88(47.58) H: 4.20(3.99) N: 5.95(6.17)	154/1.5 (79–81) Alk	88(—)
(Me) ₂ CH—	7	0	C: 51.09(51.33) H: 7.05(7.00) N: 7.35(7.48)	64/0.4	58(54) ⁶
(Me) ₃ C—	24	0	C: 53.85(53.72) H: 7.57(7.51) N: 6.99(6.96)	67.5/0.2	40(—)

* Mit 0.2 Mol NaOH in 50 ml Wasser aufgearbeitet.

α -Nitrocarbonsäureester sind die entsprechenden Kondensationsprodukte des Acet-, Propion-, n-Butyr-, iso-Butyr- und iso-Valeraldehyds sowie des Formyl-essigester bekannt.^{5,6} Sie werden durch Dehydratisieren der zunächst entstehenden α -Nitro- β -hydroxycarbonsäureester erhalten. Die Gesamtausbeuten sind jedoch nur mässig.

Bei der Anwendung der bisher bekannten Varianten der Knoevenagel-Kondensation auf den Nitroessigester wurden bis auf zwei Ausnahmen^{4,5} immer nur β -substituierte α,α' -Dinitroglutarsäureester isoliert.⁷

Die α,β -ungesättigten α -Nitrocarbonsäureester sind von einigem Interesse, weil sie zu α -Aminosäuren hydriert werden können. Verwendet man Tritium statt Wasserstoff, so besteht die Möglichkeit zu spezifisch in α - und β -Stellung tritiierten α -Aminosäuren zu gelangen. Die Arbeiten werden von uns in der angedeuteten Richtung weitergeführt.

ARBEITSVORSCHRIFT

In 200 ml abs. THF lässt man unter Feuchtigkeitsausschluss und gutem Rühren bei ca. 0° 0.1 Mol (11 ml) TiCl_4 in 25 ml abs. CCl_4 eintropfen. Es bildet sich ein gelber, flockiger Niederschlag. Dazu werden lösungsmittelfrei oder in ca. 25 ml THF gelöst je 0.05 Mol wasserfr. Aldehyd und Acetessigester bzw. Nitroessigester hinzugefügt. Man lässt nun innerhalb von 1-2 Std. unter gutem Rühren bei 0° 0.2 Mol (16 ml) wasserfr. Pyridin bzw. N-Methylmorpholin (22 ml) in ca. 30 ml abs. THF hinzutropfen. Wird die Base zu schnell zugegeben, können Schmierer ausfallen. Man rührt entweder bei 0° oder lässt auf Zimmertemperatur kommen, versetzt nach den in Tabelle 1 und 2 angegebenen Reaktionszeiten mit je 50 ml Wasser und Äther, zieht die wässrige Schicht 2 \times 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° ab. Die Reinigung erfolgt durch Destillation über eine geeignete Kolonne oder durch Umkristallisieren. Die Ausbeuten bestimmten wir gaschromatographisch.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- ¹ W. Lehnert, *Tetrahedron Letters* 4723 (1970)
- ² A. Dornow, H. Menzel, *Liebigs Ann. Chem.* **588**, 40 (1954)
- ³ J. van der Lee, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **45**, 695 (1926)
- ⁴ G. Stefanović, V. Vandjel, J. Bojanović, *Glasnik Khem. Drustva, Beograd* **20**, 545 (1955); *C.A.* **52**, 16278i (1958)
- ⁵ S. Umezawa, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36**, 1143 (1963)
- ⁶ L. A. Bocharova, A. S. Polyanskaya, Tr. Pedvuzov (Pedagog. Vissh. Ucheb. Zaved.) *Dal'nego Vostoka* **74** (1966); *C.A.* **70**, 86975b (1969)
- ⁷ G. Jones in *Org. Reactions*, Vol. 15, J. Wiley & Sons, N.Y. (1967)
- ⁸ M. J. Astle, J. A. Zaslowsky, *Indust. Eng. Chem.* **44**, 2867 (1952)
- ⁹ G. Heller, H. Gauth, A. Buchwaldt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **55**, 483 (1922)
- ¹⁰ Vergl.: R. F. Silver, K. Ann Kerr, P. D. Frandsen, S. J. Kelley, H. L. Holmes, *Canad. J. Chem.* **45**, 1001 (1967)
- ¹¹ K. K. Babievskii, V. M. Belikov, N. A. Tikhonova, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, Sb. 1: *Azotsoderzhashchie Geterotsykl.* **46** (1967); *C.A.* **70**, 78343d (1969)