

KNOEVENAGEL-KONDENSATIONEN MIT $TiCl_4$ /BASE—III¹

UMSETZUNGEN VON KETONEN UND α -HALOGENKETONEN MIT MALONESTER

W. LEHNERT

Univ.-Kinderklinik, 78 Freiburg, Mathildenstr. 1

(Received in Germany 3 August 1972; Accepted for publication 9 October 1972)

Zusammenfassung—Aliphatische und aromatische Ketone lassen sich in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid und Pyridin in Tetrahydrofuran (THF) mit Malonester kondensieren. Es entstehen die entsprechenden α,β -ungesättigten α,α -Dicarbonsäureester in guten Ausbeuten. α -Mono-, α,α -bzw. α,α' -Di- und α,α,α -Trihalogenketone setzen sich mit Malonester unter den selben Bedingungen in gleicher Weise um. Die neue Verbindungsklasse der α,β -ungesättigten α,α -Dicarbonsäureester mit allylischem Halogen in γ -Position dürfte als reaktionsfähiges Ausgangsmaterial für die Synthese heterocyclischer Verbindungen von einigem Interesse sein.

Abstract—In the presence of titanium tetrachloride and pyridine in THF, diethyl malonate undergoes condensation with aliphatic and aromatic ketones. The yields of the resulting α,β -unsaturated compounds are good even in cases, where other condensation methods are unsuccessful. Products, resulting from α -mono-, α,α -, α,α' -di- and α,α,α -trihalogeno ketones are probably of special interest as useful intermediates for the preparation of heterocycles.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass Titan(IV)-chlorid mit einer tertiären organischen Base in einem Äther ein gutes Kondensationsmittel für Knoevenagel-Reaktionen unter milden Bedingungen darstellt.^{1,2} Eine Reihe von aliphatischen und aromatischen Aldehyden liess sich mit Malon-, Acetessig- bzw. Nitroessigestern in guten bis sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen überführen. Die anfallenden Rohprodukte waren wesentlich reiner als die nach anderen bekannten Knoevenagel-Varianten dargestellten.

Wie eine Durchsicht der Literatur ergab, sind bisher nur sehr wenige Ketone einer Knoevenagel-Kondensation mit Malonester unterworfen worden. Auch andere Kondensationsmethoden scheinen unbefriedigende Ergebnisse zu bringen, denn die Kondensationsprodukte einfachster Ketone mit Malonester sind bis heute unbekannt geblieben.

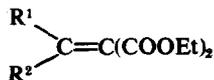
In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Knoevenagel-Kondensationen von verschiedenen Ketonen mit Malonestern in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid/Pyridin in THF bei 0° bzw. Zimmertemperatur. Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 1).

In der Reihe der aliphatischen Ketone liegen die Ausbeuten an Produkt (1, 2, 3, 4) zwischen 40 und 65% und damit in präparativ noch durchaus interessanten Bereichen. Alicyclische Ketone ergeben ausschliesslich Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung. Bisher bekannt war

nur der Cyclopentylidenmalonester.³ Kondensationsversuche von Cyclohexanon mit Malonester führten bisher immer zu Cyclohexenylmalonester.³ Beweisend für das Vorliegen einer exocyclischen Doppelbindung in Verbindung 5, 6 und 7 ist das Verhältnis der Absorptionsintensitäten der beiden Multipletts bei 6.65–7.05 und 7.6–8.2 von 4:2, bei 7.15–7.55 und 8.1–8.45 von 4:4 bzw. bei 7.3–7.7 und 8.15–8.5 τ von 4:6, sowie das Fehlen von vinylischen Protonen im Kernresonanzspektrum. Auch für Verbindung 8 ergibt sich eine Struktur mit exocyclischer Doppelbindung: Die Signalintensitäten der Ringprotonen bilden das Verhältnis 1:2:2, wobei nur ein Vinylproton auftritt: 3.2–3.4 (1H, m), 7.45 (2H, s), 7.95–8.1 τ (2H, m). Die NMR-Spektren der Verbindungen 9 und 10 sind komplex und wenig aufgelöst, lassen jedoch eindeutig auf das Vorliegen einer exocyclischen Doppelbindung schließen, denn es fehlen Absorptionen von Vinylprotonen. Ausserdem sind die beiden Estergruppen nicht äquivalent, was nur mit einer starren Fixierung durch die benachbarte Doppelbindung zu erklären ist. Bemerkenswert sind die guten Ausbeuten, in denen sich das Bicyclo-[2.2.1]-heptanon-2 mit Malonestern umsetzt.

Benzophenon und 9-Fluorenon lassen sich erstmals direkt mit Malonester kondensieren. Diphenylmethylenmalonester 11 war bisher nur durch Reaktion von Benzalmalonester mit Phenylmagnesiumbromid, Bromieren des Reaktions-

Tabelle 1.

Ketone	Zeit (h)/ Temp (°C)	Analyse	Keton + H ₂ C(COOEt) ₂ — 		Ausb. (%)
			Kp (°C)/Torr (Fp °C)		
Aceton	22/22	Vergleichssubstanz ⁸	85-90/0.5	66	
Äthylmethylketon	25/22	C ₁₁ H ₁₈ O ₄ (214.3) Ber: C, 61.66; H, 8.47 Gef: C, 61.60; H, 8.34	70/0.1	50	
Heptanon-4	26/22	C ₁₄ H ₂₄ O ₄ (256.4) Ber: C, 65.59; H, 9.44 Gef: C, 65.75; H, 9.74	79-80/0.05	42	
γ-Oxopimelinsäureäthylester (a)	18/22 64/22	C ₁₈ H ₂₈ O ₈ (372.4) Ber: C, 58.05; H, 7.58 Gef: C, 58.26; H, 7.84	173-75/0.2	50 54	
Cyclobutanon	17/0	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ (212.3) Ber: C, 62.25; H, 7.60 Gef: C, 62.50; H, 7.82	80/0.15	69	
Cyclopentanon	21/22	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ (226.3) Ber: C, 63.70; H, 8.02 Gef: C, 63.90; H, 7.94	88-89/0.1	75	
Cyclohexanon	72/22	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ (240.3) Ber: C, 64.98; H, 8.39 Gef: C, 65.24; H, 8.53	98/0.15	42	
Isophoron	20/22	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ (280.4) Ber: C, 68.54; H, 8.63 Gef: C, 68.53; H, 8.44	113-14/0.1	56	
Bicyclo-[2.2.1]-heptanon-2	24/22	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ (252.3) Ber: C, 66.65; H, 7.99 Gef: C, 66.91; H, 8.13	112/0.15	93	
Bicyclo-[2.2.1]-heptanon-2 (b)	24/22	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ (224.3) Ber: C, 64.27; H, 7.19 Gef: C, 64.43; H, 7.43	93-94/0.2	84	
Benzophenon	46/22 90/22	Vergleichssubstanz ⁴	(74-75)	34	
9-Fluorenon	17/22	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ (322.4) Ber: C, 74.52; H, 5.63 Gef: C, 74.63; H, 5.47	(aus Petroläther/Äthanol) 169-76/0.1 (47-48)	45 75	
Benzil	5/0 20/0	C ₂₁ H ₂₀ O ₈ (352.4) Ber: C, 71.58; H, 5.72 Gef: C, 71.52; H, 5.83	(aus Petroläther/Methanol) 194-96/0.1 (aus Petroläther/Äthanol)	96 93	
Chloraceton	17/22	C ₁₀ H ₁₅ ClO ₄ (234.7) Ber: C, 51.18; H, 6.44; Cl, 15.11 Gef: C, 51.15; H, 6.40; Cl, 14.92	83-185/0.15	85	
1,3-Dichloraceton	17/22	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ O ₄ (269.1) Ber: C, 44.63; H, 5.24; Cl, 26.35 Gef: C, 44.43; H, 5.12; Cl, 26.11	102-3/0.2	85	
1,1,1-Trifluoraceton	17/22	C ₁₀ H ₁₃ F ₃ O ₄ (254.2) Ber: C, 47.25; H, 5.15 Gef: C, 47.63; H, 5.33	46-48/0.05	68	
3-Chlorbutanon-2	18/22	C ₁₁ H ₁₇ ClO ₄ (248.7) Ber: C, 53.12; H, 6.89; Cl, 14.25 Gef: C, 53.34; H, 6.79; Cl, 14.11	85-87/0.2	83	
2-Chloracetophenon	5.5/22	C ₁₅ H ₁₇ ClO ₄ (296.8) Ber: C, 60.71; H, 5.78; Cl, 11.95 Gef: C, 60.87; H, 5.98; Cl, 12.08	131-32/0.15	78	
2,2-Dichloracetophenon	20/22	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ O ₄ (331.2) Ber: C, 54.39; H, 4.87; Cl, 21.41 Gef: C, 54.22; H, 4.85; Cl, 21.38	126/0.1 (36-37)	84	

(a) Dieses Keton wurde auf Anregung von Herrn Dr. G. Kaupp, Chem. Laboratorium der Univ. Freiburg, umgesetzt. Das Produkt scheint als Ausgangsmaterial für die Darstellung von Bicyclo-[3.3.0]-octanderivaten geeignet.

(b) Wurde mit Malonsäure di methyl ester umgesetzt.

produktes und anschließende Dehydrobromierung zugänglich.⁴ 9-Fluorenylidmalonsäurediäthylester 12 wurde durch Reaktion von 9,9-Dichlorfluoren mit Natriummalonsäurediäthylester dargestellt, kristallisierte jedoch nicht. Zur Charakterisierung der Substanz wurde daraus der Dimethylester synthetisiert.⁵

Benzil reagiert ausschliesslich mit einem Mol Malonester, auch wenn zwei Mol angeboten werden. Die entstehende Verbindung 13 lässt sich in die am Ende der Arbeit aufgeführte Gruppe der α,β -ungesättigten Ketone einreihen, die unter unseren Bedingungen keine Knoevenagel-Kondensation eingingen. Brenztraubensäure- bzw. Mesoxalsäureester haben wir bereits früher mit Malonester umgesetzt.²

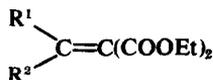
Interessant scheint uns die Möglichkeit der Umsetzung von α -Mono-, α,α - bzw. α,α' -Di- und α,α,α -Trihalogenketonen mit Malonester zu sein. Es resultieren, wie durch IR-, NMR-Spektren und Analyse gezeigt werden konnte, die entsprechenden α,β -ungesättigten α,α -Dicarbonsäureester mit allylischem Halogen in γ -Position, die bisher unbekannt waren. Es handelt sich um reaktionsfähige Substanzen, die sich zur Darstellung heterocyclischer Verbindungen eignen. So erhielten wir aus dem Methyl-chlormethyl-methylenmalonester 14 mit Anilin in siedendem Alkohol in 75%-iger Ausbeute das 1-Phenyl-3-äthoxycarbonyl-4-methyl-pyrrolon-2. Aus der Reihe der α -Halogenketone scheint bisher nur das

1,1,1-Trifluoracetone erfolgreich einer Knoevenagel-Kondensation unterworfen worden zu sein. Als Methylenkomponente diente der Cyanessigester.⁶ Ein Kondensationsversuch mit Malonsäure ergab lediglich das entsprechende Additionsprodukt, das beim Dehydratisieren decarboxylierte.⁷

Abschliessend sollen noch einige Ketone aufgeführt werden, die unter unseren Bedingungen mit Malonester nicht zur Reaktion gebracht werden konnten oder anders reagierten: Campher (nur geringe Reaktion, Sterische Hinderung), Testosteron, Methylvinylketon, Dicyclopropylketon (keine Reaktion), α -Tetralon, Acetophenon (andere Produkte), Chloranil, Tetramethyl-*p*-benzochinon (keine Reaktion), *p*-Benzochinon (Monochlor-*p*-benzohydrochinon, als Diacetylderivat charakterisiert).

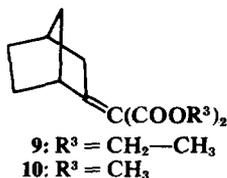
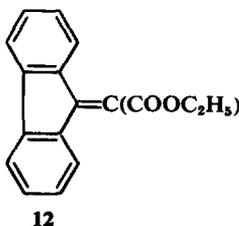
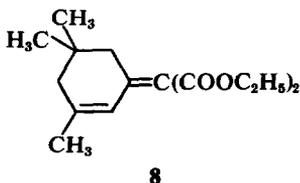
EXPERIMENTELLER TEIL

In 200 ml absol. THF lässt man unter Feuchtigkeitsausschluss und gutem Rühren bei $ca\ 0^\circ$ 0.1 Mol (11 ml) Titan(IV)-chlorid in 25 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff eintropfen. Es bildet sich ein gelber flockiger Niederschlag. Dazu werden je 0.05 Mol Keton und Malonsäurediäthylester hinzugefügt. Unter weiterer Eiskühlung tropft man innerhalb 30–60 Min. 0.2 Mol (16 ml) wasserfr. Pyridin in 35 ml absol. THF hinzu und lässt entweder bei 0° oder bei Zimmertemperatur reagieren. Nach der in Tabelle 1 angegebenen Zeit hydrolysiert man mit 50 ml Wasser, fügt 50 ml Äther hinzu, trennt die organische Phase ab, zieht die klare wässrige Lösung zweimal mit je 50 ml Äther aus, wäscht die vereinigten organischen



- 1: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$
 2: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_2-\text{CH}_3$
 3: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 4: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$
 5: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$

- 6: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$
 7: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2$
 11: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 13: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$
 14: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Cl}$



Schichten mit je 50 ml gesätt. Kochsalz-, Natriumbicarbonat-, Kochsalz-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei ca 30° ab. Die Reinigung erfolgt durch Destillation über eine geeignete Kolonne bzw. durch Umkristallisieren.

Tabelle 1 fasst die erhaltenen Ergebnisse zusammen. Die Ausbeuten bestimmten wir gaschromatographisch. Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät des Typs A 60 D der Firma Varian, 60 MHz, in Tetrachlorkohlenstoff mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen.

Prof. Dr. H. Brinzbach, Chem. Laboratorium der Univ. Freiburg, ermöglichte uns dankenswerterweise die Aufnahme der NMR-Spektren. Der Deutschen Forschungs-

gemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- ¹II. Mitteilung: W. Lehnert, *Tetrahedron* **28**, 663 (1972).
- ²W. Lehnert, *Tetrahedron Letters* No. 54, 4723 (1970).
- ³G. A. R. Kon und E. A. Speight, *J. Chem. Soc.* 2730 (1926).
- ⁴S. Widequist, *Ark. Kemi, Mineral. Geol.* **B20**(7), 7 (1945).
- ⁵G. Wittig und K. Nagel, *Chem. Ber.* **83**, 110 (1950).
- ⁶E. B. Davidson und C. G. Overberger, *J. Org. Chem.* **27**, 2267 (1962).
- ⁷H. M. Walborsky, M. Baum und D. F. Loncrini, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3637 (1955).
- ⁸J. Vogel, *J. Chem. Soc.* 2018 (1928).