

K) 2-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-4-methylchinolin (7b)

5 g (20 mmol) **4b** wurden mit 7 g (30 mmol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan zu **5b** umgesetzt analog vorstehender Vorschrift. **5b** wurde in 16 ml Diglyme gelöst, die Lösung mit 20 ml 1 M NaBH₄ in Diglyme und anschließend unter Rühren mit einer frisch hergestellten Lösung von 1 g (7 mmol) AlCl₃ in 10 ml Diglyme versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei Raumtemp. wurde der Ansatz mit 100 ml 2 N HCl versetzt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Vor dem Alkalisieren der Lösung wurden 10 g Seignettesalz zugesetzt, um ein Ausfallen von Aluminiumhydroxid zu verhindern. Analysendaten s. Tabelle.

Anschrift: Prof. Dr. P. Nickel, Am Hubland, D 8700 Würzburg

[Ph 686]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 89–94 (1977)

Peter Tinapp

Zur Reaktivität von α -Hydroxyaldehyden, I**Acetalbildung**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 8. März 1976)

α -Hydroxyaldehyde **1a–j**, die durch Hydrierung von Cyanhydrinen erhalten werden, ergeben bei der Acetalisierung mit Ortho-ameisensäureester kein einheitliches Reaktionsprodukt. Neben den „normalen“ Acetalen des Typs **2a–c** werden auch cyclische Produkte **3a–c** mit 1,4-Dioxanstruktur gebildet. Die Acetalisierung mit Propan-1,3-diol verläuft dagegen einheitlich zu den entsprechenden Acetalen des Typs **4a–j**.

Reactivity of α -Hydroxyaldehydes, I:**Formation of Acetals**

α -Hydroxyaldehydes **1a–j** obtained by hydrogenation of cyanohydrines do not yield uniform products when reacted with orthoformic ester. Beside „normal“ acetals of type **2a–c** cyclic products **3a–c** with 1,4-dioxane structure are formed. On the other hand, reaction with propane-1,3-diol proceeds quantitatively to yield acetals of type **4a–j**.

Die α -Hydroxyaldehyde **1a–j** lassen sich in einfacher Weise durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Cyanhydrine herstellen¹⁾. Das generell anwendbare Hydrierverfahren hat den Zugang zu dieser Stoffklasse wesentlich verbessert, so daß ihr Einsatz in der organischen Synthese in größerem Umfang möglich ist. Sowohl über die Reaktivität als auch über einfache Derivate dieser den Zuckern strukturell verwandten Aldehyde ist in der Literatur bisher wenig bekannt geworden²⁾.

Tatsächlich zeigen **1a–j** in ihrem chemischen Verhalten mehr oder weniger große Übereinstimmung mit Monosacchariden. So führt beispielsweise die Derivatbildung mit Dinitrophenylhydrazin zu osazonähnlichen Verbindungen. Allerdings verläuft diese Reaktion nicht einheitlich und ist für eine Charakterisierung dieser Aldehyde daher nur bedingt geeignet³⁾.

Besonders typisch für **1a–j** ist die Bildung stabiler Halbacetale, die, anders als bei den Monosacchariden, nicht intramolekular sondern intermolekular unter Beteiligung von mindestens zwei Aldehydmolekülen erfolgt. Dabei entstehen hauptsächlich cyclische Produkte vom Typ des 1,4-Dioxans bzw. des Dioxolans⁴⁾.

In der Praxis vollzieht sich diese halbacetalartige Verknüpfung nur langsam und führt in der Regel dazu, daß sich **1a–j** nach 1–2 Tagen aus dem zähen sirupartigen Rohprodukt der Cyanhydrinhydrierung als festes, schwerlösliches Produkt abscheiden. Da die Bildung der Festprodukte oft recht unvollständig und zeitraubend ist, lag es nahe zu prüfen, ob **1a–j** als Monomere durch Destillation des Rohproduktes zu erhalten sind. Die Möglichkeit der Isolierung mußte jedoch auf Grund unscharfer Siedepunkte und starker Zersetzung aufgegeben werden.

Wir haben daher versucht, durch Acetalisierung der Rohaldehyde zu destillierbaren Derivaten zu gelangen. Gleichzeitig war damit die Frage verbunden, inwieweit die Bildung „normaler“ Acetale bei **1a–j** möglich ist. Denn auf Grund der Analogie zu den Monosacchariden, bei denen unter acetalisierenden Bedingungen nur eine Alkylierung der anomeren Hydroxygruppe der Cyclohalbacetalform erfolgt, war auch hier zu erwarten, daß durch Bildung intermolekularer Halbacetale die „normale“ Acetalbildung beeinträchtigt ist.

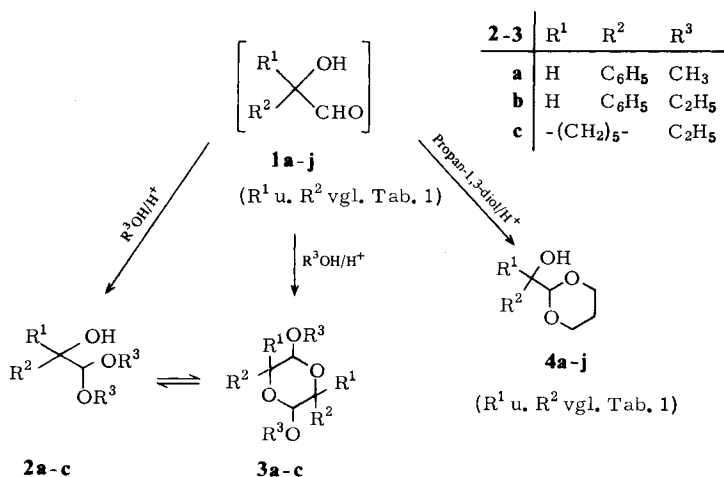
Für die Darstellung der Acetale wurden sowohl die ungereinigten Rohprodukte der Cyanhydrinhydrierung¹⁾, in denen **1a–j** noch weitgehend monomer vorliegen, als auch – zu Vergleichszwecken – die als Festprodukte isolierten „Polymerisate“ dieser Aldehyde als Ausgangsmaterial verwendet. Die Acetalisierung der rohen wie auch

1 P. Tinapp, Chem. Ber. 104, 2266 (1971).

2 D. T. C. Gillespie, P. R. Jefferies, A. K. Macbeth und M. J. Thompson, J. Chem. Soc. 1955, 665; E. D. Venus-Danilova, J. Gen. Chem. (USSR) 6, 1757 (1936); C. A. 31, 4281⁷.

3 F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann und E. Klieger, Chem. Ber. 91, 1043 (1958).

4 P. Le Henaff, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 4687; D. W. Griffiths und C. D. Gutsche, J. Am. Chem. Soc. 79, 3448 (1957).



der polymeren Aldehyde **1a-c** in üblicher Weise mit Orthoameisensäureester (Methode A bzw. B) verlief uneinheitlich. Die gewünschten Acetale **2a-c** bildeten sich nur in unbefriedigender Ausbeute. Neben größeren Anteilen eines nicht destillierbaren Rückstandes wurden in geringer Menge auch feste Produkte isoliert, die schon während der Reaktion aus dem Reaktionsansatz auskristallisierten. Elementaranalyse und spektroskopische Eigenschaften dieser Verbindungen weisen darauf hin, daß es sich dabei um die zum Typ des 1,4-Dioxans gehörenden cyclischen Acetale **3a-c** handelt⁵).

Ein interessantes Verhalten zeigte das Diäthylacetal des 1-Hydroxycyclohexanaldehyds (**2c**), das in 36proz. Ausbeute (bez. auf das Cyanhydrin) rein isoliert wurde. Es wandelte sich nach einigen Tagen in das cyclische 3,6-Diäthoxy-2,2,5,5-bis-pentamethylen-1,4-dioxan (**3c**) um. Bei allen anderen hier beschriebenen Acetalen wurde diese Umacetalisierung auch nach längerem Stehen nicht beobachtet. Durch Behandlung mit überschüssigem Äthanol unter Protonenkatalyse ließ sich **3c** wieder in **2c** überführen.

Wie die Ergebnisse zeigen, sind auch hier gewisse Parallelen zu dem Verhalten von Monosacchariden zu erkennen. Offenbar ist aber die intermolekulare Halbacetalbindung von **1a-j** weniger stabil als die Cyclohalbacetalform der Monosaccharide, so daß neben den Acetalen des Typs **3a-c** auch „normale“ Acetale vom Typ **2a-c** entstehen können.

Die Acetalisierung der Aldehyde **1a-j** mit Propan-1,3-diol (Methode C) verlief daher auf Grund der größeren Stabilität des dabei entstehenden Acetaltyps **4** erwar-

⁵ Über die genaue spektroskopische Zuordnung dieser Verbindungen wird an anderer Stelle im Zusammenhang mit einer vergleichenden Untersuchung analoger Verbindungen berichtet.

Tab. 1: Synthetisierte Acetale vom Typ 4 (2-substituierte 1,3-Dioxane)

4	R ¹	R ²	Ausbeute % bez. auf Cyanhydrin	Sdp./Torr Schmp.	Analyse	Ber. Gef. C	H
a	H	Phenyl-	63	— 73–76°	(194,23) C ₁₁ H ₁₄ O ₃	68.03 68.00	7.27 7.26
b	H	4-Methylphenyl-	60	160–165°/11 72–73°	(208.25) C ₁₂ H ₁₆ O ₃	69.21 70.00	7.74 7.67
c	H	2-Methoxyphenyl-	62	194–197°/15 47–50°	(224.25) C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64.27 63.87	7.19 7.15
d	H	3-Methoxyphenyl-	60	190–193°/15 50–51°	(224.25) C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64.27 63.70	7.19 7.13
e	H	4-Methoxyphenyl-	60	190–192°/8	(224.25) C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64.27 63.70	7.19 7.12
f	H	2-Chlorphenyl-	65	192–197°/18 61–63°	(228.67) C ₁₁ H ₁₃ ClO ₃	57.78 57.66	5.74 5.80
g	H	4-Chlorphenyl-	62	180°/12 46–49°	(228.67) C ₁₁ H ₁₃ ClO ₃	57.78 57.60	5.74 5.82
h	H	3,4-Methylenedioxy- phenyl-	59	90–93°	(238.23) C ₁₂ H ₁₄ O ₅	60.50 60.84	5.92 5.97
i	-(CH ₂) ₅ -		62	124–127° 50°	(186.24) C ₁₀ H ₁₈ O ₃	64.49 64.14	9.74 9.57
j	-(CH ₂) ₄ -		63	113–117°/12 26–29°	(172.22) C ₉ H ₁₆ O ₃	62.76 63.00	9.36 9.51

tungsgemäß einheitlich und mit hoher Ausbeute. Da in diesem Fall die Acetalisierung in siedendem Benzol unter Zusatz einer starken Säure erfolgte, war zunächst zu befürchten, daß gleichzeitig eine Umlagerung von 1a–j zu α -Ketolen eintrat^{4,6)}. Entsprechende Umlagerungsprodukte konnten jedoch in keinem Fall isoliert werden. Die Acetalisierung mit Propan-1,3-diol erwies sich als präparativ günstig, da hierbei

6 C. R. Parkinson und W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. 35, 1770 (1913); J. R. Marshall und J. Walker, J. Chem. Soc. 1952, 467; D. W. Griffiths und C. D. Gutsche, J. Org. Chem. 36, 2184 (1971).

gut destillierbare und bis auf eine Ausnahme auch relativ leicht kristallisierende Produkte **4a–j** erhalten wurden.

Elementaranalyse und spektroskopische Eigenschaften⁵⁾ der dargestellten Verbindungen standen in Einklang mit der geforderten Struktur.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Tottoli, uncorr.

Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz.

Acetalisierung polymerer α -Hydroxyaldehyde mit Orthoameisensäureester (allgemeine Arbeitsvorschrift)

Methode A

0.1 Mol α -Hydroxyaldehyd-Polymerisat wird in 20 ml Methanol (Äthanol) und 0.15 Mol Orthoameisensäure-methylester(-äthylester) suspendiert. Nach Zusatz von 3–4 Tropfen konz. Salzsäure wird das breiige Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad langsam auf 40–50° erwärmt, bis eine schwach exotherme Reaktion einsetzt. Nachdem sich der gesamte Aldehyd gelöst hat, kühlt man ab und läßt den Reaktionsansatz 24 h bei Raumtemp. stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle des cyclischen Acetals **3a** bzw. **3b** werden abgesaugt. Zur Gewinnung von **2a** bzw. **2b** wird das Filtrat nach Neutralisation mit Piperidin i. Vak. destilliert.

Mandelaldehyddimethylacetal (**2a**)⁶⁾

Sdp.₁₀: 126–128°; Ausb.: 62 %

3,6-Dimethoxy-2,5-diphenyl-1,4-dioxan (**3a**)

Schmp.: 177–180°; Ausb.: 11,5 %

C₁₈H₂₀O₄ (300.34) Ber.: C 72,98 H 6,71; Gef.: C 72,10 H 6,85

Mandelaldehyddiäthylacetal (**2b**)⁶⁾

Sdp.₁₅: 139–144°, Ausbeute: 60 %

3,6-Diäthoxy-2,5-diphenyl-1,4-dioxan (**3b**)

Schmp.: 171–173°, Ausb.: 11 %

C₂₀H₂₄O₄ (328,39) Ber.: C 73,14 H 7,37; Gef.: C 72,93 H 7,43

Acetalisierung des Rohprodukts der Cyanhydrinhydrierung mit Orthoameisensäureester (allgemeine Arbeitsvorschrift)

Methode B

Das bei der sauren Hydrierung von 0.2 Mol Cyanhydrin erhaltene sirupartige Rohprodukt (vgl. ¹⁾ allgem. Arbeitsvorschrift) wird in 0.2 Mol Orthoameisensäure-äthylester (-methylester) und 12 ml Äthanol (Methanol) gelöst und nach Zusatz von 0.15 ml konz. Salzsäure 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Man arbeitet – wie unter A beschrieben – auf.

1-Hydroxycyclohexanaldehyddiäthylacetal (2c)

Sdp.₁₅: 109–114°, Ausb.: 36 % (bez. auf Cyanhydrin).

3,6-Diäthoxy-2,2,5,5-bis-pentamethylen-1,4-dioxan (3c)

2–3 Tage nach seiner Herstellung beginnt 2c langsam unter leichter Braunfärbung Kristalle abzuscheiden. Innerhalb weiterer 2 Tage ist die gesamte Flüssigkeit durchkristallisiert. Man kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser um. Schmp.: 110–112°, Ausb.: 34 % (bez. auf Cyanhydrin).

C₁₈H₃₂O₄ (312,44) Ber.: C 69,19 H 10,32; Gef.: C 69,25 H 10,18.

*Acetalisierung des Rohprodukts der Cyanhydrinhydrierung mit Propan-1,3-diol (allgemeine Arbeitsvorschrift)**Methode C*

Das bei der sauren Hydrierung von 0,2 Mol Cyanhydrin erhaltene sirupartige Rohprodukt (vgl. ¹⁾, allgem. Arbeitsvorschrift) wird in 250 ml Benzol gelöst und mit 25 g Propan-1,3-diol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure 3–4 h am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen mit MgSO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende zähe Sirup wird in einigen Fällen nach kurzer Zeit kristallin und kann durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt werden.

Die entstehenden 2-substituierten 1,3-Dioxane sind in Tab. 1 zusammengefaßt.