

Knoevenagel-Kondensationen in Dimethylformamid*

Ralf LEMKE**

Laboratorium der Chemischen Werke Weyl AG, D-68 Mannheim

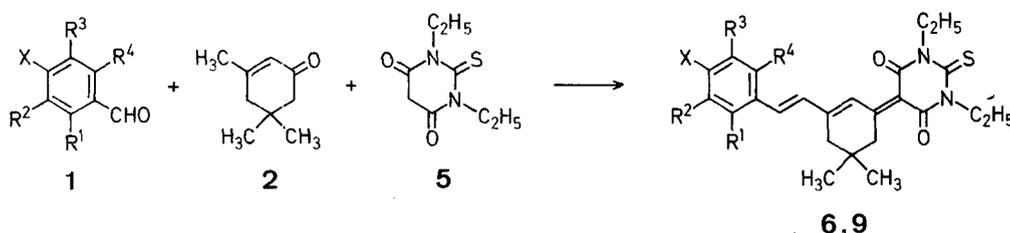
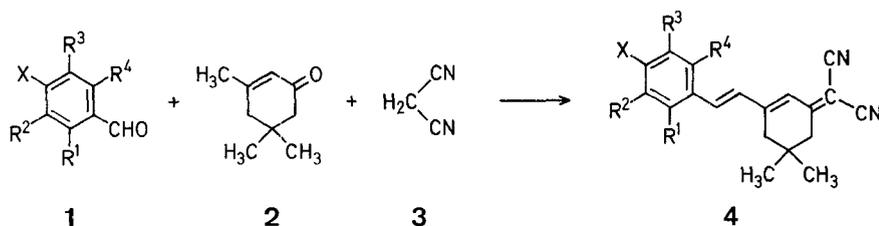
Kondensationsreaktionen nach Knoevenagel liefern in Abhängigkeit von der Carbonyl-Komponente recht unterschiedliche Ausbeuten. Ketone und aliphatische Aldehyde reagieren oft nur unvollständig zu den gewünschten Produkten¹.

Da bei einer Knoevenagel-Kondensation zunächst eine S_N -analoge Addition erfolgen muß, der sich eine 1,2-Eliminierung anschließt, sollte ein derartiger zweistufiger Ablauf lösungsmittelabhängig sein. Während der erste Schritt bevorzugt in Lösungsmitteln hoher Polarität stattfindet, wird der zweite Schritt durch protische Lösungsmittel gehemmt². Es bieten sich daher dipolar-aprotische Solventien an, die eine schnellere und effektivere Umsetzung bewirken sollten.

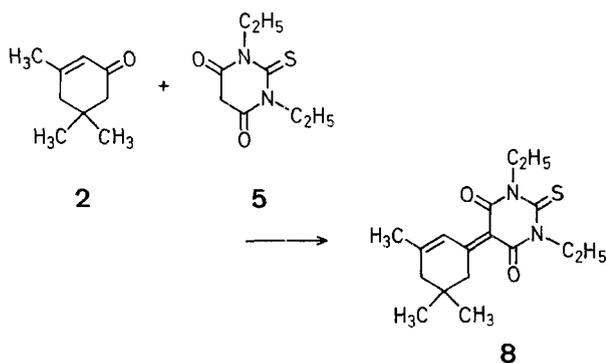
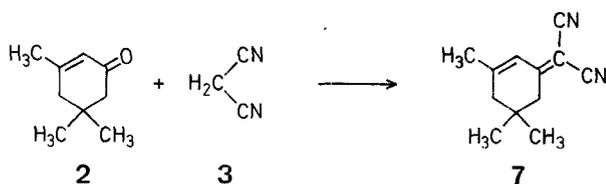
Diese Überlegung ließ sich experimentell bestätigen. In Dimethylformamid erhält man Kondensationsprodukte von 3-Oxo-1,5,5-trimethylcyclohexen (**2**, Isophoron, als Beispiel für ein Keton) mit Methylen-Verbindungen in viel besserer Ausbeute als nach bisher bekannten Arbeitsvorschriften^{3,4,5}.

Die Übertragung dieser Kondensationsmethode auf aliphatische Aldehyde wurde am Beispiel des Phenylacetaldehyds versucht. Kondensation dieses Aldehyds mit 4-Nitrophenylacetonitril in Dimethylformamid in Gegenwart von Piperidinium-acetat und Kaliumcarbonat ergab eine blaue Lösung des Anions von 2-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-2(3)-butennitril; die nach dem Ansäuern als grünliches Harz ausgefällten α,β - und β,γ -ungesättigten Nitrile konnten zwar mit Kohle in Isopropanol/Eisessig gereinigt, aber nicht kristallin erhalten werden (F des Gemisches: 130–136°). Das Dünnschicht-Chromatogramm zeigte neben den beiden Nitrilen geringe Mengen an Nebenprodukten.

Den fast vollständigen Verbrauch der Methylen-Komponente bei Kondensationen mit Isophoron (**2**) in Dimethylformamid kann man ausnutzen um in einer Eintopf-Reaktion gleich eine zweite Knoevenagel-Kondensation mit aromatischen Aldehyden (**1**) nachfolgen lassen. Hierbei entstehen z.B. die solvatochromen Farbstoffe **4** und **6** in Ausbeuten, welche weit über denjenigen liegen, die sich bisher für die Zwischenprodukte **7** und **8** erzielen ließen.



	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁴
4a, 6a	H	H	--OH	H	H
4b, 6b	H	H	--N(CH ₃) ₂	H	H
4c	H	--OCH ₃	--OH	H	H
4d	--OH	H	H	--CH=CH--	CH=CH--
4e	H	H	--OH	--CH=CH--	CH=CH--
4f	--OH	H	H	H	H
4g	--OH	--OCH ₃	H	H	H
4h	--OH	--Cl	H	--Cl	H
4i	H	H	--NO ₂	H	H
9	H	--(CH ₂) ₃ --	N--(CH ₂) ₃ --		H



Die Lösungsfarbe von **6b** (**4b**) ist vom jeweiligen Solvens abhängig: man erhält in Benzin rote (gelbe) Lösungen, in Toluol violette (orange) und in noch polareren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Alkoholen blaue (rote) Lösungen (positive Solvatochromie). Dies war aufgrund der Ähnlichkeiten mit **9** zu erwarten^{5,6,7}. Die Absorptionsmaxima von **4b** und **6b** verschieben sich mit zunehmender Temperatur nach kürzeren Wellenlängen (negative Thermochromie).

Die durch Deprotonierung mit Cäsiumcarbonat aus **4a**, **4c** usw. entstehenden Phenolate **4a**[⊖], **4c**[⊖] usw. zeigen dagegen stark negative Solvatochromie⁶ und positive Thermochromie⁷. Eine Beobachtung der solvatochromen und ther-

mochromen Eigenschaften von **6a**[⊖] wird durch die rasche Entfärbung (Zersetzung?) erschwert, doch sind Unterschiede zwischen Äthanol (violett) und Isopropanol (blau) feststellbar.

3-Cyanomethylen-5,5-dimethyl-1-styrylcyclohexene (**4**) durch Knoevenagel-Kondensation; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 3-Oxo-1,5,5-trimethylcyclohexen (**2**; 15.2 g, 110 mmol) und Malodinitril (6.6 g, 100 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) gibt man Piperidin (1.5 g), konz. Essigsäure (0.3 g) und Acetanhydrid (0.2 g) [oder andere Knoevenagel-Katalysatoren wie Piperidiniumacetat (0.3 g) oder Piperidin (0.2 g) + β -Alanin (0.5 g)]. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur und danach 1 h bei 80° gerührt. Anschließend gibt man den betreffenden Aldehyd (**1**; 100 mmol) zu und rührt noch 1 h bei 80°. Dann destilliert man bei 80° Sumpftemperatur und unter vermindertem Druck einen Teil (20–40 ml) des Dimethylformamids ab, gibt zum Rückstand konz. Salzsäure (~3 ml) und heißes Wasser (~100 ml) und saugt ab. Das Rohprodukt wird mit Isopropanol (15 ml) und Wasser (2 ml) verrieben, erneut abgesaugt und dann getrocknet.

Die so erhaltenen Produkte waren identisch mit Vergleichspräparaten^{6,7}. Verbindung **4e** wurde zur Identifizierung auf bekanntem Weg hergestellt (s. u.).

Tabelle. 1-(2-Aryläthyl)-3-cyanomethylen-5,5-dimethylcyclohexene (**4**), durch Kondensation von 3-Oxo-1,5,5-trimethylcyclohexen (**2**), Malodinitril (**3**) und aromatischen Aldehyden (**1**) in Dimethylformamid

Produkt	eingesetzte Menge 1 (mmol)	Ausbeute (g) (%)	F (F Lit.)
4a	100	25.1 87	206–210° (209–211°) ⁶
4b	37	8.1 64	224–226° (225–229°) ⁶
4c	100	30.7 96	196–197° (196–198°) ⁶
4d	100	28.2 83	244–246° (246–248°) ⁷
4e	9.8	0.9 27	243–244
4f	100	24.2 77 ^a	219–222° (223–224°) ⁶
4g	100	23.0 72 ^a	192–194° (193–194°) ⁶
4h	36	10.6 74	185–187° (186–189°) ⁶
4i	18	4.5 29	234–237° (237–239°) ⁶

^a Nicht ganz reine Ausgangssubstanzen ergeben niedrigere Ausbeuten.

3-Dicyanomethylen-5,5-dimethyl-1-[2-(4-hydroxy-1-naphthyl)äthyl]-cyclohexen (**4e**); Alternativ-Vorschrift:

Zu einem Gemisch von 4-Hydroxynaphthalin-1-aldehyd (**1e**; 1.7 g, 9.8 mmol), 3-Dicyanomethylen-1,5,5-trimethylcyclohexen (**7**; 1.9 g,

10.2 mmol) und Acetanhydrid (0.5 ml) gibt man tropfenweise Piperidin (3 ml). Man erwärmt das Gemisch 5 min auf 60°, gibt dann heißes Wasser (20 ml) und konz. Salzsäure (2 ml) zu, saugt ab und kristallisiert das Produkt einmal aus Aceton um; Ausbeute: 1.6 g (48%) rote Nadeln; F: 243–244° (unkorr.).

C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O	ber.	C 81.15	H 5.92	N 8.23
(340.4)	gef.	81.24	5.75	8.27

Thiobarbitursäure-Derivat 6b; 1,3-Diäthyl-5-[5,5-dimethyl-1-(4-dimethylaminostyryl)-cyclohexen-3-yliden]-4,6-dioxo-2-thionohexahydropyrimidin:

Die Kondensation von **1**, **2** und **5** (je 33 mmol) wird analog der Herstellung von **4** durchgeführt; Ausbeute an Rohprodukt **6b**: 7 g (66%); F: 204–205° (unkorr., nach einmaligem Auskochen mit Eisessig). F: 203–205° Lit.⁸.

Thiobarbitursäure-Derivat 6b; Alternativ-Vorschrift:

Ein Gemisch von 1,3-Diäthyl-4,6-dioxo-2-thiono-5-(1,5,5-trimethylcyclohexen-3-yliden)-hexahydropyrimidin (**8**: 2g), 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**1b**: 1 g), Dimethylformamid (2 g) und Piperidiniumacetat (0.3 g) wird 5 min auf 80–100° erhitzt. Anschließend gibt man konz. Essigsäure (2 g) zu, saugt ab, wäscht das Produkt mit wenig Toluol aus und kristallisiert es aus Essigsäure um; Ausbeute: 2.4 g (85%) verfilzte Nadeln mit metallisch grünem Oberflächenglanz; F: 204.5–205.5 (unkorr.).

C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₂ S	ber.	C 69.15	H 7.36	S 7.10
(451.6)	gef.	68.62	7.18	7.16

Thiobarbitursäure-Derivat 6a; 1,3-Diäthyl-5-[5,5-dimethyl-(4-hydroxystyryl)-cyclohexen-3-yliden]-4,6-dioxo-2-thionohexahydropyrimidin:

Ein Gemisch von 1,3-Diäthyl-4,6-dioxo-2-thiono-5-(1,5,5-trimethylcyclohexen-3-yliden)-hexahydropyrimidin (**8**: 3.2 g), 4-Hydroxybenzaldehyd (**1a**: 1.2 g), Dimethylformamid (4 g) und Piperidiniumacetat (0.2 g) wird 20 min auf 80° erwärmt. Man fällt das Produkt mit verdünnter Essigsäure aus und kristallisiert es aus konz. Essigsäure um; Ausbeute: 3.8 g (89%) dunkelrote Kristalle, die nach dem Trocknen violett (heiß: blau) werden; F: 201–203° (unkorr.).

C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	ber.	C 67.90	H 6.65	S 7.55
(424.6)	gef.	67.76	6.62	7.59

3-Dicyanomethylen-1,5,5-trimethylcyclohexen (7):

Zu einer Lösung von 3-Oxo-1,5,5-trimethylcyclohexen (**2**: 145 g, 1.05 mol) und Malodinitril (**3**: 67 g, 1 mol), jeweils frisch destilliert, in Dimethylformamid (500 ml) gibt man Piperidin (5 g) und konz. Essigsäure (3 g) und rührt das Gemisch 6 h bei Raumtemperatur. [Um die Beendigung der Reaktion festzustellen, wurde mit Benzol (200 ml) versetzt und am Wasserabscheider erhitzt. Nach 1 h waren 18 ml Wasser ausgekreist (5.8 ml Wasser aus feuchtem Dimethylformamid)]. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei einer Wasserbad-Temperatur von 95° abdestilliert. Den Destillationsrückstand rührt man in heißes Wasser (2.5 l) unter Zugabe von konz. Salzsäure (10 ml) ein. Man saugt das rohe Produkt ab, erwärmt es mit Isopropanol (80 ml) und Wasser (30 ml), saugt es wieder ab und trocknet es; Ausbeute: 136 g (73%); aus den Mutterlaugen lassen sich noch weitere 3.6 g (2%) gewinnen. Die Substanz setzt sich in Dimethylformamid mit **1a** (+ Piperidiniumacetat) fast quantitativ zu **4a** um und läßt sich dadurch leicht charakterisieren.

1,3-Diäthyl-4,6-dioxo-2-thiono-5-(1,5,5-trimethylcyclohexen-3-yliden)-hexahydropyrimidin (8):

Man setzt frisch destilliertes 3-Oxo-1,3,3-trimethylcyclohexen (**2**: 14 g, 0.1 mol) und Thiobarbitursäure (**5**: 20 g, 0.1 mol) in Dimethylformamid (80 ml) in Gegenwart von Essigsäure (3 g) und Piperidin (1 g) um wie bei der Herstellung von **7** beschrieben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit kaltem Wasser (500 ml) verrieben. Das schwarze Rohprodukt wird abgesaugt, mit wenig Methanol verrieben und wieder abgesaugt; Ausbeute: 21.9 g (68%); durch Nachfällen erhält man aus den Mutterlaugen weitere 1.6 g (5%). Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert; gelbe Kristalle, F: 107–108° (unkorr.; Lit.⁵, F: 108–109°).

Eingang: 28. Januar 1974

* Experimentell mitbearbeitet von Wolfgang Bergins, Ernst A. Lemberg und Gerd Papenkeim. Zwei Patentanmeldungen (P 23 45189.0 und P 23 45190.3) wurden am 7. 9. 1973 zu dieser Arbeit eingereicht.

** Adresse des Autors: Rütgerswerke AG, D-462 Castrop-Rauxel.

¹ Zusammenfassungen:

H. von Brachel, U. Bahr, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., herausgegeben von E. Müller, Band V/1c, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 519.

G. Jones, *Org. Reactions* **15**, 204 (1967).

² C. Reichardt, *Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1969.

³ R. Lemke, *Liebigs Ann. Chem.* **724**, 93 (1969); Ausbeute an **7** in Äthanol: 29%.

⁴ L. G. S. Brooker, D. W. Heseltine, *U. S. Patent* 2882158 (1956), *Belg. Patent* 557656 (1957), Eastman Kodak, *C. A.* **53**, 12899 (1959); **54**, 2057 (1960); Ausbeute an **7** in Chloroform: 54%.

⁵ L. G. S. Brooker et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 2443 (1965); Ausbeute an **8** in Chloroform: 55%.

⁶ R. Lemke, *Chem. Ber.* **103**, 1894 (1970).

⁷ R. Lemke, *Chem. Ber.* **103**, 3003 (1970).

⁸ B. F. Dowden, M. D. Shattuck, *U.S. Patent* 3 536 484 (1970), International Business Machines Corp.; Ausbeute an **6b** in Äthanol aus **8** mit 58% Überschub an **6b**: 66%.