

# ANGEWANDTE CHEMIE

88. Jahrgang 1976  
Heft 21  
Seite 695 – 736

## Die katalysierte Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen – Ein neues Syntheseprinzip

Von Hermann Stetter<sup>[\*]</sup>

**Neue synthetische  
Methoden (17)**

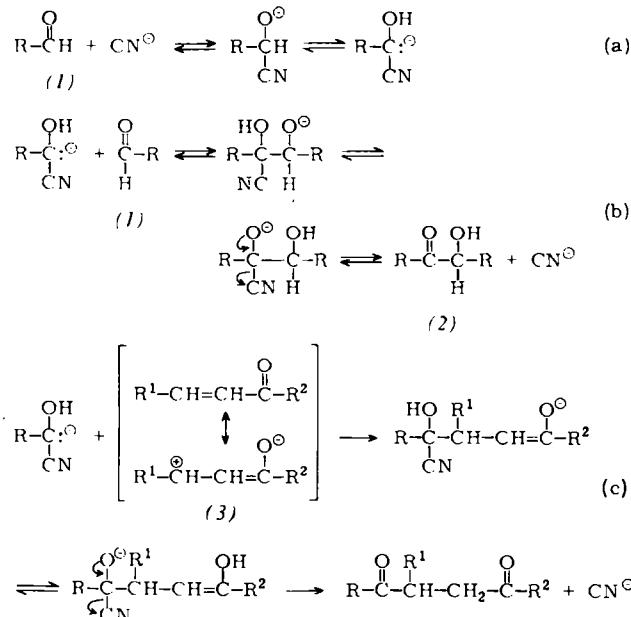
Mit Cyanid-Ionen als Katalysator lassen sich aromatische und heterocyclische Aldehyde in aprotischen Lösungsmitteln glatt an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, Ester und Nitrile unter Bildung von  $\gamma$ -Diketonen, 4-Oxocarbonsäureestern und 4-Oxonitrilen addieren. Auch Thiazoliunsalze in Gegenwart von Basen eignen sich als Katalysatoren; mit ihnen gelingt sowohl die Addition von aromatischen und heterocyclischen Aldehyden als auch die Addition von aliphatischen Aldehyden.

### 1. Allgemeines

Zu den am längsten bekannten Reaktionen der organischen Chemie gehört die Benzoin-Kondensation, bei der aromatische und heterocyclische Aldehyde (1) in die Acyloine ( $\alpha$ -Hydroxyketone) (2) überführt werden. Cyanid-Ionen dienen als Katalysator. Die Reaktion ist reversibel, wobei das Auftreten eines durch die Nitritgruppe stabilisierten Carbanions entscheidend ist. Wir fanden, daß man dieses Carbanion an die Doppelbindung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen, Estern und Nitrilen addieren kann; durch eine irreversible Reaktion bilden sich  $\gamma$ -Diketone, 4-Oxocarbonsäureester und 4-Oxonitrile<sup>[1]</sup>.

Der Mechanismus sei für den Fall der Addition von Aldehyden (1) an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen (3) formuliert. Die Bildung des Acyloins (2) ist eine reversible, kinetisch kontrollierte Reaktion. Die Addition ist irreversibel und thermodynamisch kontrolliert [Gl. (a) bis (c)].

Voraussetzung für den erfolgreichen Ablauf der Reaktion ist das Arbeiten in aprotischen Lösungsmitteln, wobei in der Regel Dimethylformamid vorzuziehen ist. Die Benzoin-Bildung als schnelle, reversible Reaktion [Gl. (b)] ist der Addition



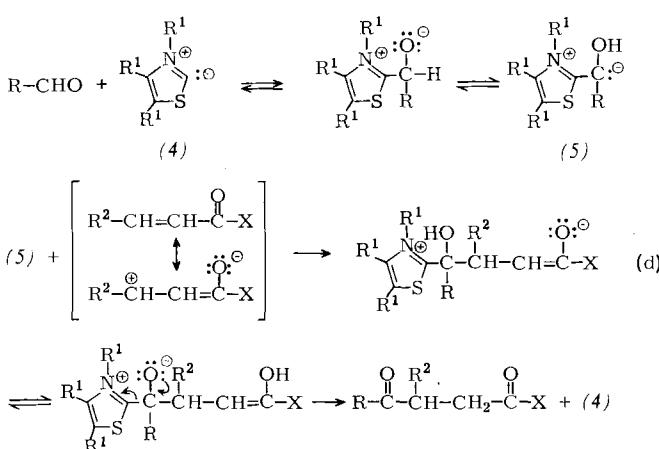
[Gl. (c)] vorgelagert. Es können deshalb anstelle der Aldehyde mit gleichem Erfolg auch die jeweiligen Benzoin eingesetzt werden. Als Katalysator dienen 0.1 bis 0.5 Äquivalente Natrium- oder Kaliumcyanid. Die Reaktionszeit beträgt bei ca.

[\*] Prof. Dr. H. Stetter  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Prof.-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

35°C in der Regel 1 bis 4 h. Die Reaktion versagt bei aliphatischen Aldehyden, da hier unter dem Einfluß der stark alkali-schen Alkalimetallcyanide Aldolkondensationen bevorzugt sind. Die Addition von aliphatischen Aldehyden wurde auf folgendem Wege erreicht:

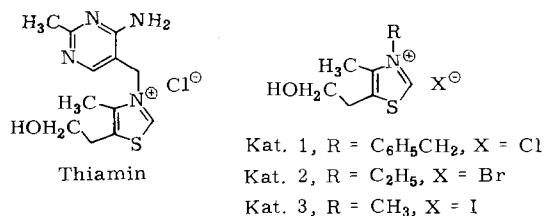
Aus der Biochemie ist bekannt, daß Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) in gepufferten, wäßrigen Lösungen aliphatische Aldehyde in Acyloine überführen kann<sup>[2]</sup>. Die katalytische Wirksamkeit ist an die Thiazoliumkomponente des Vitamins gebunden. In Gegenwart von Basen gehen quartäre Thiazoliumsalze in die Ylidstruktur (4) über, wobei das Ylid eine ähnliche katalytische Funktion übernehmen kann wie das Cyanid-Ion bei der Benzoin-Kondensation.

Es ist auch bekannt, daß Thiazoliumsalze ganz allgemein diese katalytische Funktion übernehmen können. Das gleiche wurde auch bei anderen Azoliumsalzen, z.B. Benzimidazoliumsalzen sowie Benzo- und Naphtho[2,1-d]thiazoliumsalzen, beobachtet<sup>[2, 3]</sup>. Wir haben Thiazoliumsalze in Gegenwart von Basen mit Erfolg als Katalysatoren für die Addition von aliphatischen, aber auch aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, Ester und Nitrile verwendet. Dabei werden  $\gamma$ -Diketone, 4-Oxocarbonsäureester bzw. 4-Oxonitrile erhalten [Gl. (d)]<sup>[4]</sup>.



Umfangreiche Untersuchungen an quartären Thiazoliumsalzen, z. B. 1,3-Thiazol, 4,5-Dimethyl-1,3-thiazol und Poly-4-methyl-5-vinyl-1,3-thiazol, sowie entsprechenden Salzen anderer Heterocyclen, z. B. 1-Methylbenzimidazol und 4-p-Chlorphenyl-1,2,4-triazol, ergaben eine katalytische Wirksamkeit bei fast allen geprüften Salzen. Da aber gegenüber der Verwendung von quartären Salzen des 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazols kein entscheidender Vorteil festzustellen war, wurden ausschließlich Salze dieses preiswert käuflichen Thiazols (Firma Merck AG, Darmstadt) verwendet. Bei aliphatischen Aldehyden bewährten sich am besten *N*-benzylierte Salze wie 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumchlorid (Kat. 1), bei aromatischen Aldehyden *N*-alkylierte Salze wie 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumbromid (Kat. 2) und 5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethyl-1,3-thiazoliumiodid (Kat. 3). Bei heterocyclischen Aldehyden waren beide Katalysatortypen geeignet. (Bewährte Vorschriften zur Herstellung der Katalysatoren sind am Schluß des Aufsatzes zu finden.)

Als Basen eignen sich am besten Triethylamin und Natriumacetat. Die Katalysatormenge beträgt in der Regel 0.1 Äquivalente, kann aber bis 0.05 Äquivalente gesenkt werden. Als Lösungsmittel kommen sowohl protonische Lösungsmittel wie



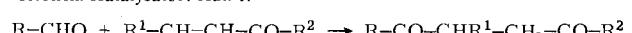
Alkohol als auch aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Dioxan in Betracht. Besonders vorteilhaft ist in vielen Fällen auch das Arbeiten ohne Lösungsmittel. Unter Stickstoff sind Reaktionszeiten von 6 bis 15 h und Temperaturen von 60 bis 80°C erforderlich. Ähnlich wie bei der Cyanid-Katalyse lassen sich statt der aromatischen und heterocyclischen Aldehyde die entsprechenden Benzoinen verwenden, da auch hier die Benzoin-Bildung als kinetisch kontrollierte Reaktion vorgelagert ist. Aliphatische Aldehyde konnten nicht mit gleichem Erfolg durch die Acyloine ersetzt werden.

## 2. Herstellung von $\gamma$ -Diketonen

### 2.1. Durch Addition von aliphatischen Aldehyden an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

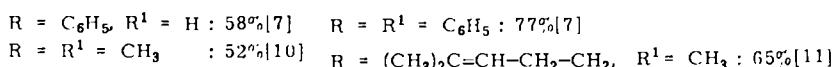
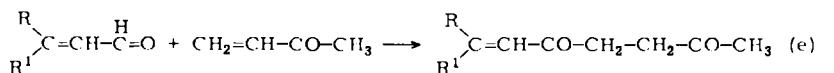
Die Addition von aliphatischen Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone gelingt, wie bereits erwähnt wurde, nur durch Katalyse mit Azoliumsalzen. In den hier aufgeführten Beispielen (Tabelle 1) wurde ausschließlich Kat. 1 als Katalysator verwendet. Eine große Zahl aliphatischer Aldehyde konnte mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen zu  $\gamma$ -Diketonen umgesetzt werden. In vielen Fällen bewährte sich hier das Arbeiten ohne Lösungsmittel (siehe Arbeitsvorschrift am Schluß des Aufsatzes).

Tabelle 1.  $\gamma$ -Diketone aus aliphatischen Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen. Katalysator: Kat. 1.



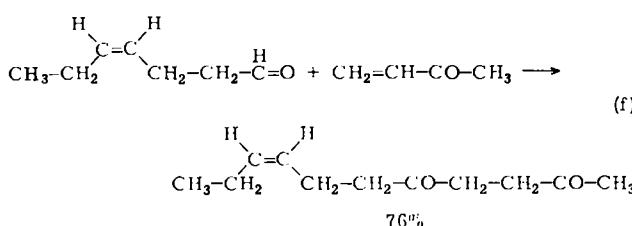
R	R'	R <sup>2</sup>	Lösungs-mittel	Ausb. [%]	Lit.
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	ohne	61	[7, 8]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	60	[7, 8]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	68	[7, 8]
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	68	[7, 8]
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	68	[7, 8]
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CH <sub>3</sub>	ohne	78	[5, 7]
n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	70	[7, 8]
n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	74	[7, 8]
n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	CH <sub>3</sub>	ohne	88	[8]
n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	76	[8]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	61	[8]
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	38	[8]
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ethanol	41	[8]
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Ethanol	20	[6]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Ethanol	35	[6]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	70	[6]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	46	[6]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	65	[9]
CH <sub>3</sub>	3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	DMF	65	[9]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	75	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	95	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ohne	92	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	88	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Pyridyl	3-Pyridyl	Ethanol	84	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Pyridyl	3-Pyridyl	ohne	67	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Furyl	DMF	91	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	Ethanol	89	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Furyl	2-Furyl	ohne	84	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Thienyl	Ethanol	77	[9]
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Furyl	3-Pyridyl	Ethanol	88	[9]

Ungesättigte und substituierte aliphatische Aldehyde können mit gleichem Erfolg in die Reaktion eingesetzt werden.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte Aldehyde ließen sich nur beim Arbeiten in

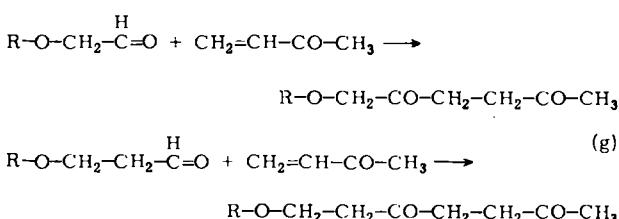


Lösungsmitteln mit zufriedenstellenden Ausbeuten umsetzen. Man gelangt hier zu den bisher nur wenig bekannten  $\delta,\varepsilon$ -unge-sättigten  $\gamma$ -Diketonen [Gl. (e)].

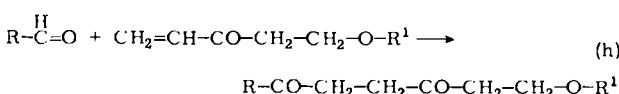
Befindet sich die Doppelbindung nicht in Konjugation zu einer Carbonylgruppe, dann läßt sich die Addition auch ohne Lösungsmittel durchführen, wie das Beispiel der Herstellung von *cis*-8-Undecen-2,5-dion aus *cis*-4-Heptenal und Butenon zeigt [Gl. (f)]<sup>[5]</sup>.



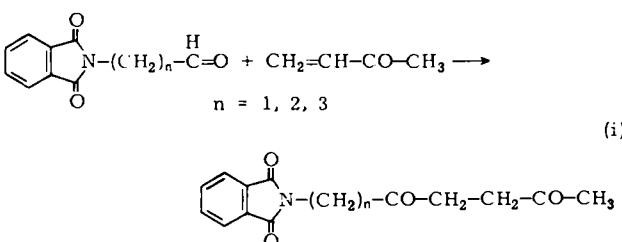
Einen glatten Reaktionsverlauf beobachtet man auch bei ethergruppenhaltigen Aldehyden. Es wurden sowohl Ether des Glykolaldehyds als auch  $\beta$ -Alkoxy-propionaldehyde an Butenon addiert. Die  $\delta$ -<sup>[12]</sup> und die  $\varepsilon$ -Alkoxy- $\gamma$ -diketone<sup>[10]</sup> konnten nach Gl. (g) mit Ausbeuten von 50–70 % erhalten werden.



Zu ethergruppenhaltigen  $\gamma$ -Diketonen gelangt man auch, wenn man Aldehyde an ethergruppenhaltige Vinylketone addiert. Die Addition einer größeren Zahl aliphatischer Aldehyde nach Gl. (h) gelang mit Ausbeuten um 80 %<sup>[13]</sup>.



Neuere Untersuchungen zeigten, daß Phthalimido-aldehyde mit Ausbeuten von 66–75 % an Butenon addiert werden können [Gl. (i)]<sup>[14]</sup>.

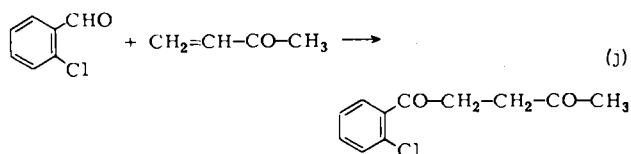


In den zuletzt angeführten Beispielen wurde meist Butenon als ungesättigtes Keton verwendet. Alle Reaktionen lassen sich auch mit anderen ungesättigten Ketonen, z. B. Ethyl-vinyl-

keton, Benzylidenaceteton und Benzylidenacetophenon, durchführen.

## 2.2. Durch Addition von aromatischen Aldehyden an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

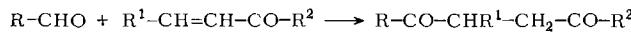
Für die Addition von aromatischen Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Ketone bewährte sich vor allem die Cyanid-Katalyse in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Grundsätzlich gelingen aber alle Additionen auch mit Thiazoliumsalzen als Katalysator, vorzugsweise mit Kat. 2. Sowohl unsubsti-tuierte aromatische Aldehyde als auch solche mit Substi-tuenten im Ring können an aliphatische, aromatische und heterocyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone addiert werden. Eine Ausnahme machen *o*-substituierte Benzaldehyde, die bei der Cyanid-Katalyse nicht reagieren. In diesen Fällen erhält man bei der Katalyse mit Thiazoliumsalzen befriedigende Ergebnisse, wenn Vinylketone als Reaktionspartner dienen. So erhält man z. B. durch thiazoliumsalz-katalysierte Reaktion von 2-Chlorbenzaldehyd mit Butenon das Addukt in 56 % Ausbeute, während bei der Cyanid-Katalyse keine Reaktion beobachtet werden konnte [Gl. (j)]<sup>[11]</sup>.



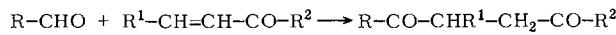
Auch bei den Alkoxyaldehyden gibt die Thiazoliumsalz-Ka-talyse die besseren Ergebnisse, während die Cyanid-Katalyse häufig versagt (Tabelle 2) (siehe Arbeitsvorschriften am Schluß des Aufsatzes).

## 2.3. Durch Addition von heterocyclischen Aldehyden an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

Ähnlich wie aromatische Aldehyde lassen sich heterocycli-sche Aldehyde sowohl cyanid- als auch thiazoliumsalz-kataly-siert an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone addieren (Tabelle 3). Meist ist die Cyanid-Katalyse vorzuziehen; in einigen Fällen werden befriedigende Ergebnisse allerdings nur bei der Katalyse mit Thiazoliumsalzen erzielt. So addiert sich 2-Pyridincarbaldehyd zwar unter Cyanid-Katalyse glatt an Benzylidenacetophenon, bei anderen ungesättigten Ketonen wie Butenon erhält man gute Resultate aber nur bei der Katalyse mit Thiazoliumsalzen. Wahrscheinlich ist der Grund in der besonderen, durch Was-serstoffbrückenbindungen stabilisierten Struktur des 2-Pyri-doins zu suchen, welche die erforderliche reversible Reaktion bei der Cyanid-Katalyse erschwert [vgl. Gl. (b)].

Tabelle 2.  $\gamma$ -Diketone aus aromatischen Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen.

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Katalysator	Lösungsmittel	Ausb. [%]	Lit.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	82	[15]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	ohne	65	[6]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	62	[16]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[15]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	93	[15]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	Ethanol	84	[6]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	73	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 3	Ethanol	86	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Furyl	2-Furyl	Kat. 3	Ethanol	82	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	2-Furyl	Kat. 3	Ethanol	65	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	87	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	Kat. 3	Ethanol	80	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	3-Pyridyl	CN <sup>-</sup>	DMF	48	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Thienyl	CN <sup>-</sup>	DMF	75	[9]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 3	Ethanol	86	[9]
o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	ohne	56	[11]
o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	DMF	68	[16]
o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	70	[16]
o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	70	[16]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	98	[15]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	98	[15]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	98	[15]
p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	Ethanol	42	[8]
o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	53	[16]
o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	75	[16]
3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	ohne	40	[8]
1-Naphthyl	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	DMF	58	[16]
1-Naphthyl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	58	[16]
1-Naphthyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	DMF	79	[16]

Tabelle 3.  $\gamma$ -Diketone aus heterocyclischen Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen.

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Katalysator	Lösungsmittel	Ausb. [%]	Lit.
2-Furyl	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 1	Ethanol	80	[8]
2-Furyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	Ethanol	34	[6]
2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Kat. 2	Ethanol	80	[6]
2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	72	[15]
2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	93	[15, 18]
2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 2	Ethanol	91	[6]
2-Furyl	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	61	[9]
2-Furyl	2-Furyl	2-Furyl	CN <sup>-</sup>	DMF	45	[9]
2-Thienyl	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[17]
2-Thienyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	77	[17]
2-Thienyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	90	[17]
2-Thienyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Thienyl	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[17]
2-Pyridyl	H	CH <sub>3</sub>	Kat. 3	Dioxan	75	[9]
2-Pyridyl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 3	Dioxan	65	[9]
2-Pyridyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 3	Dioxan	76	[9]
2-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Kat. 3	Dioxan	45	[9]
2-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	91	[15, 18]
3-Pyridyl	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	88	[15]
3-Pyridyl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[15]
3-Pyridyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[15]
3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Furyl	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[9]
3-Pyridyl	2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	73	[9]
3-Pyridyl	2-Furyl	2-Furyl	CN <sup>-</sup>	DMF	88	[9]
3-Pyridyl	2-Furyl	2-Furyl	Kat. 3	Ethanol	66	[9]
3-Pyridyl	3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	83	[9]
3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	Kat. 3	ohne	76	[9]
3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	CN <sup>-</sup>	DMF	72	[9]
3-Pyridyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	CN <sup>-</sup>	DMF	74	[9]
4-Pyridyl	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	70	[15]

Auch bei Furfurol kann die Thiazoliumsalz-Katalyse in vielen Fällen vorteilhaft sein, da die Reaktionsprodukte unmittelbar in hoher Reinheit erhalten werden, während bei der Cyanid-Katalyse eine teilweise Verharzung die Aufarbeitung erschwert (Tabelle 3).

#### 2.4. Durch Addition von Aldehyden unter Anwendung von Mannich-Basen

Bei der Michael-Addition können Mannich-Basen in vielen Fällen anstelle von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen verwendet werden. Die Reaktion verläuft dann nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus. Wir fanden, daß sich auch bei der katalysierten Addition von Aldehyden die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone durch Mannich-Basen ersetzen lassen. So konnten aliphatische Aldehyde unter Thiazoliumsalz-Katalyse mit Mannich-Basen umgesetzt werden. Die besten Ergebnisse wurden beim Arbeiten in Dimethylformamid bei 80 bis 90°C erzielt. Gleichung (k) zeigt Beispiele<sup>[19]</sup> (siehe Arbeitsvorschrift am Schluß des Aufsatzes).

Aromatische und heterocyclische Aldehyde lassen sich cyanid-katalysiert ebenfalls glatt mit Mannich-Basen zu  $\gamma$ -Diketonen umsetzen, wenn man in Dimethylformamid bei 35 bis 100°C arbeitet. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Reaktionen mit Benzaldehyd.

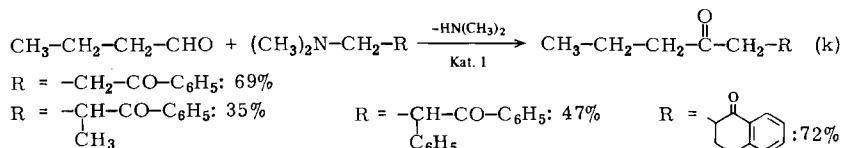
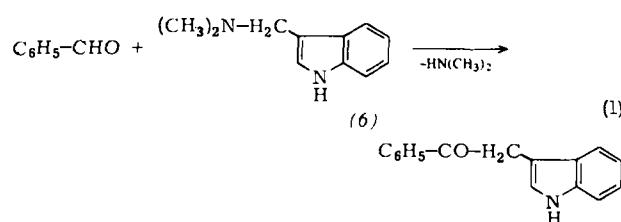


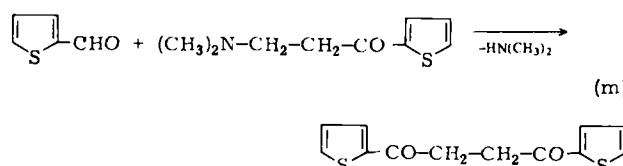
Tabelle 4.  $\gamma$ -Diketone aus Benzaldehyd und Mannich-Basen [19].

$R^1$	$R^2$	T [°C]	Ausb. [%]
H	CH <sub>3</sub>	40	47
H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70	60
	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	40	10
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35	64
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	49
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	40	58
		40	63

Auch das Alkaloid Gramin (6), das durch Mannich-Reaktion aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin leicht zugänglich ist, gibt mit Benzaldehyd unter Cyanid-Katalyse in 52proz. Ausbeute  $\omega$ -(3-Indolyl)acetophenon [Gl. (l)]<sup>[19]</sup>.



Beispiele für die Verwendung heterocyclischer Aldehyde sind die Reaktionen von 3-Pyridincarbaldehyd mit 3-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanon<sup>[18]</sup> (35%), von Furfurol mit 3-Dimethylamino-1-(2-furyl)-1-propanon<sup>[4]</sup> und von 2-Thiophencarbaldehyd mit 3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon [Gl. (m)]<sup>[17]</sup> (siehe Arbeitsvorschrift am Schluß des Aufsatzes).



Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Mannich-Basen ungesättigter Ketone, die unter Thiazoliumsalz-Katalyse zu ungesättigten  $\gamma$ -Diketonen des gleichen Typs führt,

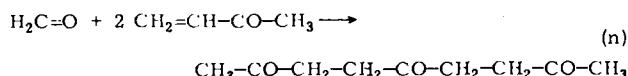
Tabelle 5.  $\gamma$ -Diketone aus Aldehyden und Mannich-Basen. Katalysator: Thiazoliumsalze [19].

R	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausb. [%]
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	23
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	53
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55
2-Thienyl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>-</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	45
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	41
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	H		48
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H		61
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H		25

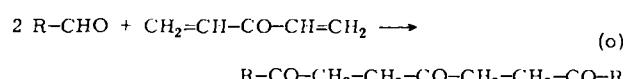
wie sie bei der Addition von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden erhalten werden [siehe Gl. (e)]. Allerdings mußten in einigen Fällen anstelle der einfachen Mannich-Basen die Methylammoniumiodide eingesetzt werden (Tabelle 5).

### 3. Herstellung von Tri- und Polyketonen

Formaldehyd ergibt bei der Addition an Butenon unter Thiazoliumsalz-Katalyse 2,5,8-Nonantrion in 27proz. Ausbeute<sup>[7,8]</sup>.

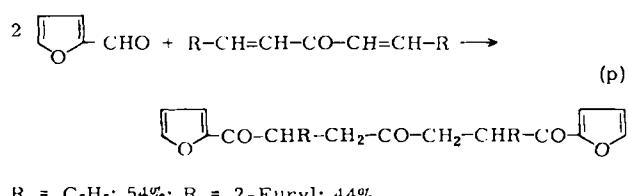


Wesentlich besser lassen sich solche 1,4,7-Triketone erhalten, wenn man Aldehyde unter Thiazoliumsalz-Katalyse an Divinylketon addiert [Gl. (o)].

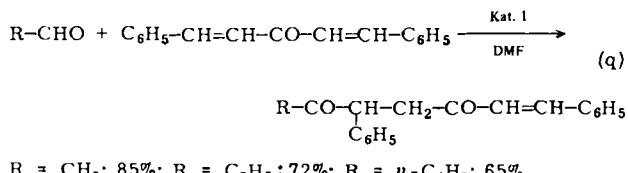


Die besten Ergebnisse werden hier bei aliphatischen Aldehyden beim Arbeiten ohne Lösungsmittel erzielt, während bei aromatischen und heterocyclischen Aldehyden das Arbeiten in Dimethylformamid vorzuziehen ist. Folgende Aldehyde wurden mit Divinylketon in die Triketone überführt<sup>[20]</sup>: Acetaldehyd (70% Ausbeute), Propanal (60%), n-Butanal (65%), i-Butanal (62%), n-Pentanal (62%), n-Hexanal (65%), n-Heptanal (64%), n-Octanal (66%), n-Decanal (63%), Benzaldehyd (55%), p-Chlorbenzaldehyd (60%), p-Methoxybenzaldehyd (30%), Furfurol (50%) und 2-Thiophencarbaldehyd (51%) (siehe Arbeitsvorschrift am Schluß des Aufsatzes).

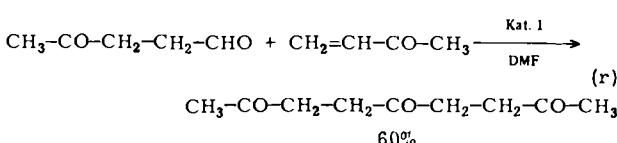
Furfurol ließ sich glatt an Dibenzylidenaceton und Difurylidenediaceton zu den Triketonen addieren [Gl. (p)]<sup>[20]</sup>.



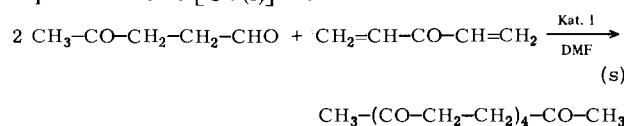
Interessanterweise gelang die Addition von aliphatischen Aldehyden nur im Verhältnis 1:1 [Gl. (q)], wobei ungesättigte  $\gamma$ -Diketone gebildet wurden<sup>[20]</sup>.



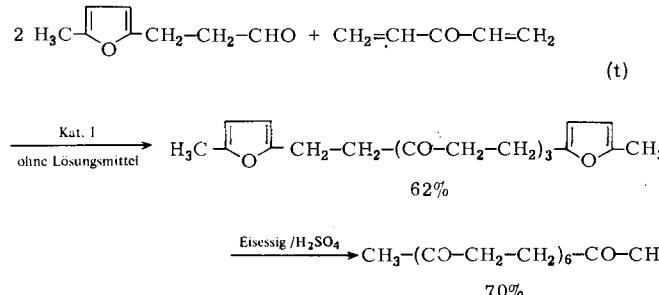
Auch die Addition von Lävulinaldehyd an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone führt nach Gl. (r) zu 1,4,7-Triketonen<sup>[20]</sup>.



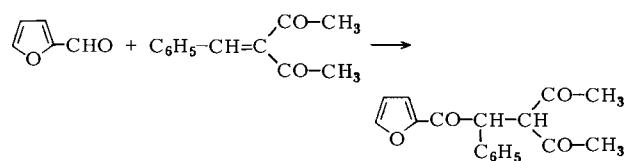
Läßt man 2 mol Lävulinaldehyd auf 1 mol Divinylketon einwirken, so erhält man 2,5,8,11,14-Pentadecanpenton in 40proz. Ausbeute [Gl. (s)]<sup>[20]</sup>.



In einem Falle konnte nach Gl. (t) auch mit guten Ausbeuten ein Heptaketon, das 2,5,8,11,14,17,20-Heneicosanhepton, erhalten werden. Hierbei wurde 3-(5-Methyl-2-furyl)propanal an Divinylketon im Verhältnis 2:1 addiert und das Addukt hydrolytisch gespalten<sup>[20]</sup>.

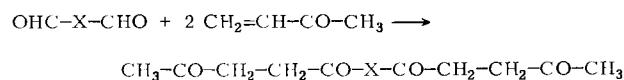


Zu verzweigten Triketonen führt die Thiazoliumsalz-katalysierte Addition von Aldehyden an Alkylen- oder Arylalkylen-β-diketone. So erhält man z.B. durch Addition von Furufol an Benzyliden-acetylacetone in Ethanol als Lösungsmittel 3-Acetyl-1-(2-furyl)-2-phenyl-1,4-pentandion in 63-proz. Ausbeute<sup>[20a]</sup>.



Ein Weg zu Tetraketonen führt über die Addition von Dialdehyden an α,β-ungesättigte Ketone. Die Addition tritt sowohl bei aliphatischen als auch aromatischen und heterocyclischen Aldehyden ein.

Tabelle 6. Tetraketone aus Dialdehyden und Butenon [20].

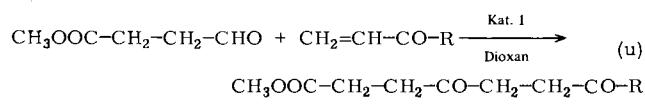


X	Katalysator	Lösungsmittel	Ausb. [%]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Kat. 1	DMF	43
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Kat. 1	DMF	33
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Kat. 1	DMF	7
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	Kat. 1	DMF	46
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	Kat. 1	DMF	48
m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Kat. 3	Ethanol	21
p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Kat. 3	Ethanol	29

clischen Aldehyden nur bei Thiazoliumsalz-Katalyse ein. Die Ausbeuten an Tetraketonen bleiben im allgemeinen unter 50% (Tabelle 6).

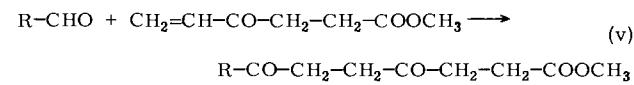
#### 4. Herstellung von Dioxocarbonsäureestern

Bernsteinaldehydsäure-methylester konnte nach Gl. (u) an eine Reihe von Vinylketonen addiert werden, wobei 4,7-Dioxocarbonsäureester entstanden<sup>[21]</sup>.



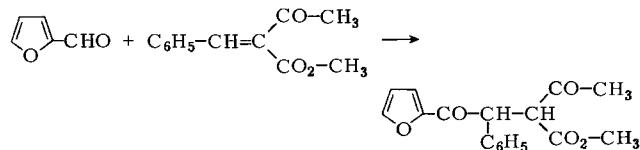
R = n-Pentyl: 64%; R = n-Hexyl: 69%; R = n-Heptyl: 71%; R = n-Octyl: 69%

Zu Estern dieses Typs gelangt man auch, wenn man nach Gl. (v) unter den gleichen Bedingungen Aldehyde an 4-Oxo-5-hexensäure-methylester addiert<sup>[22]</sup>.



R = Ethyl: 50%; R = n-Propyl: 52%; R = n-Butyl: 61%; R = n-Pentyl: 57%; R = n-Hexyl: 55%; R = n-Heptyl: 54%

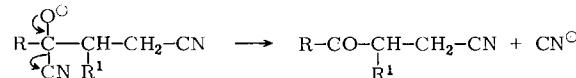
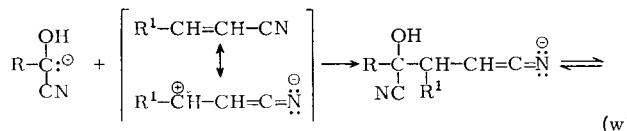
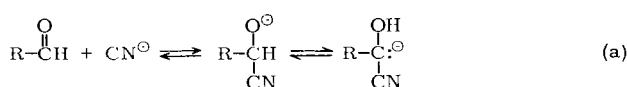
Verzweigte Dioxocarbonsäureester erhält man bei der Thiazoliumsalz-katalysierten Aldehyd-Addition an Alkylen- oder Arylalkylen-β-oxocarbonsäureester. Furufol gibt so



mit Benzyliden-acetessigsäuremethylester in Dioxan als Lösungsmittel in 75-proz. Ausbeute 2-Acetyl-4-(2-furyl)-4-oxo-3-phenylbuttersäuremethylester<sup>[20a]</sup>.

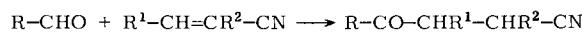
#### 5. Herstellung von 4-Oxonitriilen

Aromatische und heterocyclische Aldehyde lassen sich sehr glatt an α,β-ungesättigte Nitrile unter Katalyse mit Cyanid-Ionen addieren, wobei in hohen Ausbeuten die 4-Oxonitrile erhalten werden [Gl. (a) und (w)].

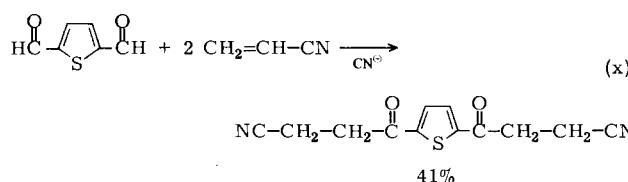


Als Lösungsmittel bewährte sich am besten Dimethylformamid. Natriumcyanid wird in Mengen von 0.1 bis 0.5 mol pro mol Aldehyd benötigt. Aliphatische Aldehyde können nur unter Katalyse mit Thiazoliumsalzen an α,β-ungesättigte Nitrile addiert werden; unter diesen Bedingungen reagieren auch aromatische und heterocyclische Aldehyde. Zum Unterschied von der Cyanid-Katalyse erhält man zufriedenstellende Ergebnisse allerdings nur bei Acrylnitril (Tabelle 7) (siehe Arbeitsvorschrift am Schluß des Aufsatzes).

Tabelle 7. 4-Oxonitrile aus Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilen.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Katalysator	Lösungsmittel	Ausb. [%]	Lit.
CH <sub>3</sub>	H	H	Kat. 1	Ethanol	30	[6]
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH	H	H	Kat. 1	Ethanol	34	[23]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[1, 24]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Kat. 1	DMF	52	[25]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	73	[24]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CN <sup>-</sup>	DMF	71	[24]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CN <sup>-</sup>	DMF	80	[24]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	91	[24]
p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	81	[24]
m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	47	[26]
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	43	[26]
m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	83	[26]
p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	39	[26]
2-Naphthyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	81	[26]
2-Furyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	65	[18, 24, 27]
2-Furyl	H	H	Kat. 1	Ethanol	49	[6]
2-Furyl	CH <sub>3</sub>	H	CN	DMF	73	[27]
2-Furyl	H	CH <sub>3</sub>	CN <sup>-</sup>	DMF	62	[27]
2-Furyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CN <sup>-</sup>	DMF	68	[27]
2-Thienyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	85	[18, 24]
2-Thienyl	CH <sub>3</sub>	H	CN <sup>-</sup>	DMF	76	[17]
2-Thienyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CN <sup>-</sup>	DMF	71	[17]
5-Methyl-2-thienyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	60	[17]
3-Pyridyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	89	[18, 24]
4-Pyridyl	H	H	CN <sup>-</sup>	DMF	71	[18, 24]



Auch Dialdehyde, z. B. 2,5-Thiophendicarbaldehyd, lassen sich in Gegenwart von Cyanid-Ionen an Acrylnitril addieren [Gl. (x)]<sup>[17]</sup>.

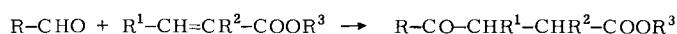
## 6. Herstellung von 4-Oxocarbonsäureestern

Unter Katalyse von Cyanid-Ionen addieren sich aromatische und heterocyclische Aldehyde an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester zu 4-Oxocarbonsäureestern. Als Lösungsmittel eignet sich am besten Dimethylformamid. Die Katalysatormenge beträgt in der Regel 0.1–0.5 Äquivalente. Als Nebenprodukte entstehen hochsiedende Öle, die nicht näher untersucht wurden. Wahrscheinlich handelt es sich um Ester der im Gleichgewicht vorhandenen Acyloine. Es ist bekannt, daß Cyanid-Ionen ausgezeichnete Umesterungskatalysatoren sind.

Durch Variation der Esterkomponente konnte die Umesterung zurückgedrängt werden. Die Ausbeuten nehmen zwar vom Methyl- über den Ethyl- und Isopropyl- zum *tert*-Butylester zu; aber auch bei Verwendung der *tert*-Butylester konnten nicht alle Nebenreaktionen vermieden werden. Insgesamt ist die cyanid-katalysierte Addition von Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester weniger günstig als die entsprechenden Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrile und Ketone.

Aliphatische sowie aromatische und heterocyclische Aldehyde können unter Katalyse mit Thiazoliumsalzen an Acrylsäureester addiert werden; allerdings lassen die Ausbeuten zu wünschen übrig (Tabelle 8).

Tabelle 8.  $\gamma$ -Oxocarbonsäureester aus Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern.



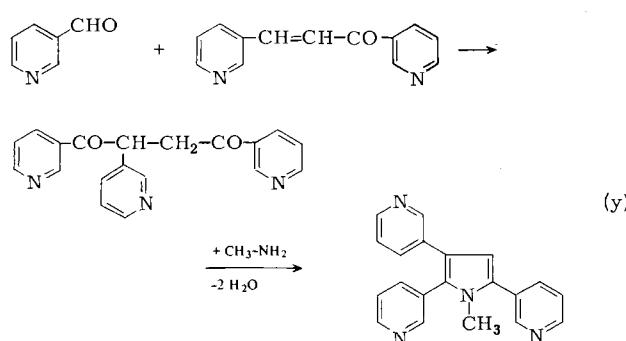
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Katalysator	Ausb. [%]	Lit.
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 1	29	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	55	[28]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	33	[1, 28]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sup>-</sup>	40	[28]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sup>-</sup>	52	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	68	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	35	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	42	[1, 28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sup>-</sup>	49	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sup>-</sup>	64	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	54	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sup>-</sup>	60	[28]
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	34	[28]
2-Furyl	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kat. 1	31	[4, 6]
2-Thienyl	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	50	[28]
2-Thienyl	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	54	[28]
3-Pyridyl	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sup>-</sup>	37	[28]

## 7. Bedeutung des neuen Syntheseprinzips

Das hier beschriebene neue Syntheseprinzip zeichnet sich durch außerordentliche Vielseitigkeit, Einfachheit der Durchführung und hohe Ausbeuten aus. Das Verfahren ist den meisten Reaktionen zur Synthese von  $\gamma$ -Diketonen, 4-Oxonitrilen und 4-Oxocarbonsäureestern dadurch überlegen, daß es sich um ein rein katalytisches Verfahren handelt. Die durch die Reaktion leicht zugänglichen Verbindungen sind hervorragend wichtige Zwischenprodukte der organischen Synthese.

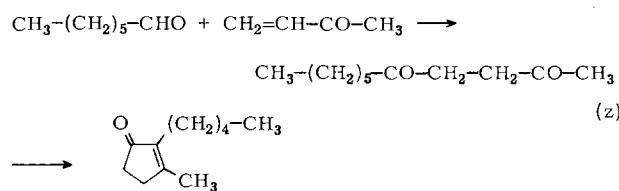
Aus  $\gamma$ -Diketonen lassen sich sehr leicht Furane, Pyrrole, Thiophene und Pyridazine gewinnen. Die von uns neu hergestellten  $\gamma$ -Diketone wurden meist in Form der N-Phenylpyrrole charakterisiert.

Welche vielfältigen Möglichkeiten durch dieses einfache Verfahren gegeben sind, sei am Beispiel der Synthese von N-Methyl-2,3,5-tri(3-pyridyl)pyrrol<sup>[9]</sup> formuliert [Gl. (y)].

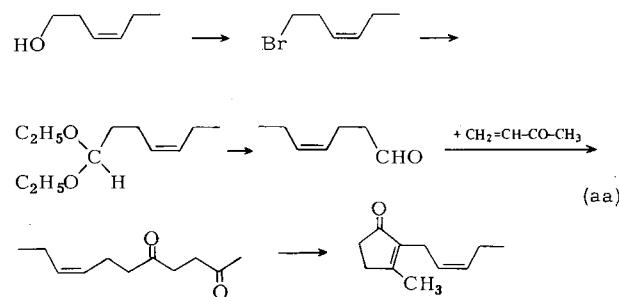


Von besonderem Interesse ist die Möglichkeit, ausgehend von  $\gamma$ -Diketonen durch cyclisierende Aldolkondensation zu Derivaten des Cyclopentenons zu gelangen. Ein großer Teil der von uns erhaltenen  $\gamma$ -Diketone wurde in die Cyclopentenone überführt. Da viele Naturstoffe wie die Jasmin-Riechstoffe, die Prostaglandine und das Pyrethrolon den Cyclopentenon-Ring als Strukturelement enthalten oder sich davon ableiten lassen, gewinnt die Reaktion besondere Bedeutung.

Für die Herstellung des Riechstoffs Dihydrojasmon wurde das durch Addition von *n*-Heptanal an Butenon in 80proz. Ausbeute zugängliche 2,5-Undecandion der cyclisierenden Aldolkondensation unterworfen [Gl. (z)]<sup>[5]</sup>.

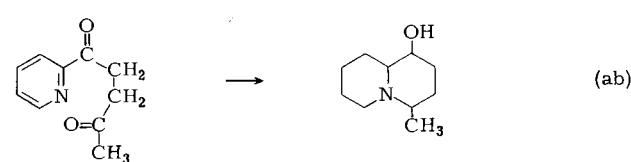


*cis*-Jasmon, ebenfalls ein Riechstoff, wurde nach Gl. (aa) ausgehend von *cis*-3-Hexen-1-ol (Blätteralkohol) hergestellt, das in 1-Brom-*cis*-3-hexen und dessen Grignard-Verbindung überführt wurde. Die Grignard-Verbindung ergab mit Diethylphenyl-orthoformiat 7,7-Diethoxy-*cis*-3-hepten, das sich mit Ameisensäure in *cis*-4-Heptenal umwandeln ließ. Aus dem durch Butenon-Addition erhaltenen *cis*-8-Undecen-2,5-dion entstand durch cyclisierende Aldolkondensation das natürliche *cis*-Jasmon<sup>[5]</sup>. Kernstück der Synthese ist die Addition des Aldehyds, der auch auf andere Weise dargestellt werden kann.

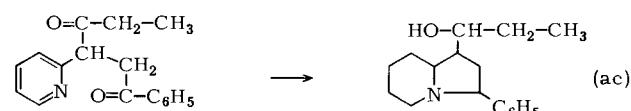


Ausgehend von den durch Addition von 2-Pyridincarbaldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone leicht zugänglichen  $\gamma$ -Diketonen bietet sich ein einfacher Weg zu Chinolizidinen. So konnte 4-Methyl-1-chinolizidinol nach Gl. (ab) aus 1-(2-Pyridyl)-1,4-

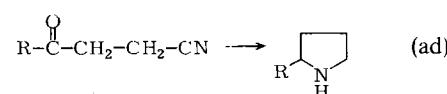
pentandion durch Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig in 75proz. Ausbeute erhalten werden<sup>[9]</sup>.



In die Indolizidin-Reihe führt die analoge Hydrierung des ebenfalls durch unsere Reaktion leicht zugänglichen 1-Phenyl-3-(2-pyridyl)-1,4-hexandions, das nach Gl. (ac) 1-(3-Phenyl-1-indolizidinyl)-1-propanol in 87proz. Ausbeute ergibt<sup>[9]</sup>.

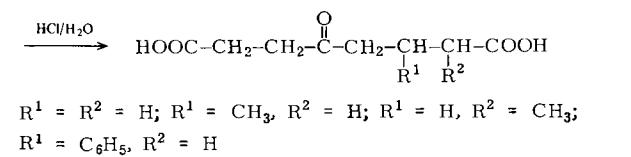
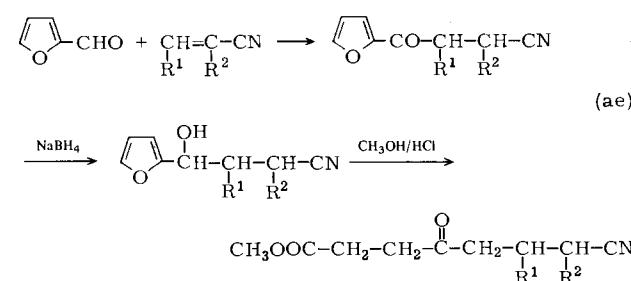


Durch die beschriebene Aldehyd-Addition sind auch zahlreiche 4-Oxonitrile und ihre Folgeprodukte zugänglich. Eine wichtige Reaktion ist die katalytische Hydrierung zu Pyrrolidinen [Gl. (ad)].



Von den zahlreichen Ringschlüssen<sup>[29]</sup> sei außerdem die einfache Nicotin-Synthese auf der Basis des durch Addition von 3-Pyridincarbaldehyd an Acrylnitril leicht in 80proz. Ausbeute zugänglichen 4-Oxonitrils hervorgehoben<sup>[30]</sup>.

Die nach Gl. (ae) durch Addition von Furfurol an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrile leicht erhältlichen 4-Oxonitrile konnten mit Natriumtetrahydridoborat zu 4-Hydroxynitrilen reduziert werden, die sich durch Marckwald-Spaltung und Verseifung in 4-Oxoctandisäuren überführen ließen. Die Zwischenstufen brauchen nicht isoliert zu werden<sup>[27]</sup>.



$R^1 = R^2 = H; R^1 = CH_3, R^2 = H; R^1 = H, R^2 = CH_3;$   
 $R^1 = C_6H_5, R^2 = H$

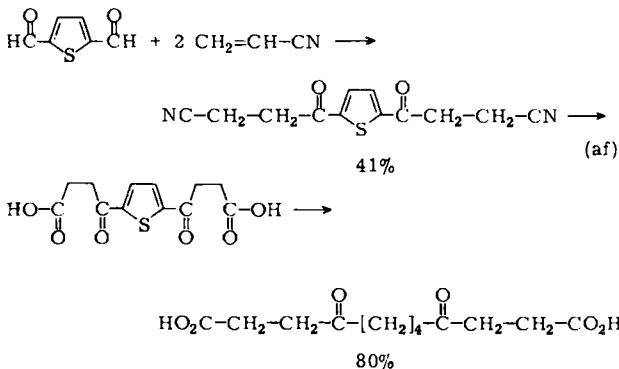
Auch die durch Addition von Thiophencarbaldehyden gut zugänglichen  $\gamma$ -Diketone und 4-Oxonitrile ließen sich durch desulfurierende Ringspaltung in aliphatische  $\gamma$ -Diketone und 4-Oxocarbonsäuren überführen. Die besten Ergebnisse wurden bei der Desulfurierung mit Raney-Nickel in Ethyl-methylketon erhalten (Tabelle 9)<sup>[17]</sup>.

Tabelle 9.  $\gamma$ -Diketone und 4-Oxocarbonsäuren aus Thiophen-Derivaten [17].

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%]
H	H	CH <sub>3</sub>	60
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	77
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Thienyl [a]	58
H	H	2-Thienyl [a]	51
H	H	OH	77
H	CH <sub>3</sub>	OH	83
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	78
CH <sub>3</sub>	H	OH	79

[a] Nach der Reaktion R<sup>2</sup> = n-Butyl.

4,9-Dioxododecansäure wurde nach Gl. (af) aus 2,5-Thiophendicarbaldehyd dargestellt [siehe Gl. (x)]<sup>[17]</sup>:



Die wenigen hier aufgeführten Beispiele sollen auf die Bedeutung der erhaltenen Verbindungen als Ausgangsmaterial für weitere Reaktionen hinweisen. Bei der Fülle der Möglichkeiten müssen aber alle solche Hinweise unvollständig bleiben.

## 8. Arbeitsvorschriften

### 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumchlorid (Kat. 1)<sup>[5]</sup>

In einem 1000-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Stopfen werden 143.2 g (1 mol) käufliches (Firma Merck AG, Darmstadt) 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazol, 126.6 g (1 mol) frisch destilliertes Benzylchlorid und 500 ml trockenes Acetonitril zusammengegeben. Das Gemisch wird 24 h unter Rückfluß erhitzt und dann bei stetigem Rühren auf Raumtemperatur gebracht. (Bei Animpfen nach 12 h fällt das Produkt aus der siedenden Lösung aus.) Das Produkt wird durch Vakuum-Filtration isoliert, mit Acetonitril farblos gewaschen, vorgetrocknet und dann bei schwacher Drehung im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur 90°C) getrocknet. Ausbeute 220.8 g (82 %), Fp = 140–140.5°C.

### 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumbromid (Kat. 2)<sup>[6]</sup>

In einem 1000-ml-Rundkolben mit Rückflußkühler (mit Kaliumhydroxid-trockenrohr) werden 143.2 g (1 mol) 5-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazol, 109.0 g (1 mol) Bromethan und 500 ml trockenes Acetonitril zusammengegeben und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Acetonitril entfernt und der Rückstand mit 200 ml Isopropylalkohol versetzt. Danach wird das Gemisch mit Ether bis zur gerade bleibenden Trübung versetzt und angeimpft oder angerieben. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und das etherfeuchte Produkt im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Das Produkt ist hygroskopisch. Ausbeute 192.2 g (76 %), Fp = 85.0–86.5°C.

### 2,5-Undecandion<sup>[5]</sup>

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler (mit Trockenrohr), Tropftrichter und Gaseinlaß werden 57.1 g (0.5 mol) Heptanal, 35.1 g

(0.5 mol) Butenon und 23.5 g (0.05 mol) Kat. 1 vereinigt. Aus dem Tropftrichter werden rasch 30.3 g (0.3 mol) Triethylamin zugegeben; das Gemisch wird 8 h unter Rühren in Stickstoffatmosphäre erhitzt. Zur Aufarbeitung wird in 500 ml 1 proz. Schwefelsäure gegossen, gut durchgeschüttelt und mit 4 × 100 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne destilliert. Ausbeute 71.8 g (78 %), Kp = 128°C/8 Torr, Fp = 33–34°C (aus Pentan, -18°C).

Bei Aufführung der Reaktion in 500 ml Ethanol mit gleichen Mengen der Ausgangsprodukte werden 12 h Erhitzen unter Rückfluß benötigt. Nach Abdestillieren des Ethanol wird in der gleichen Weise aufgearbeitet; Ausbeute ca. 72 %.

### 1-Phenyl-1,4-pentandion<sup>[15]</sup>

Eine Lösung aus 10.6 g (100 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 50 ml wasserfreiem DMF wird unter Rühren bei 35°C innerhalb von 10 min zur Mischung von 0.49 g (10 mmol) Natriumcyanid und 50 ml DMF getropft. Nach 5 min Rühren tropft man innerhalb von 20 min bei 35°C 5.3 g (75 mmol) Methylvinylketon (frisch destilliert) in 100 ml DMF zu. Man röhrt noch 1 h bei der gleichen Temperatur und versetzt das Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Wasser. Nach mehrmaligem Ausziehen mit Chloroform werden die vereinigten Extrakte mit verdünnter Schwefelsäure (pH = 2), danach mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand im Vakuum. Ausbeute 10.8 g (82 %), Kp = 93–94°C/0.1 Torr, Fp = 28–29°C (aus Isopropylalkohol).

### 2,4-Di(2-furyl)-1-phenyl-1,4-butandion<sup>[9]</sup>

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Gasauflaufungsrohr und Rückflußkühler mit Kaliumhydroxidtrockenrohr werden 6.9 g (0.06 mol) Benzaldehyd, 9.3 g (0.05 mol) 1,3-Di(2-furyl)-2-propen-1-on, 2.5 g (0.01 mol) Kat. 2, 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin und 25 ml trockenes Ethanol gegeben. Im schwachen Stickstoffstrom wird 15 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen werden die leichtflüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser und 25 ml verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aufgenommen, gut geschüttelt und mehrmals mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und wenig Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 12.0 g (82 %), Fp = 79–80°C.

### 1-Oxo-2-(2-oxopentyl)-tetralin<sup>[19]</sup>

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler mit Trockenrohr (KOH) und Tropftrichter mit Druckausgleich und Stickstoffeinlaß werden 40.4 g (0.2 mol) 2-(Dimethylaminomethyl)-1-oxo-tetralin, 10.78 g (0.04 mol) Kat. 1 und 200 ml wasserfreies DMF vorgelegt. Nach Erwärmen auf 80–90°C werden 16.2 g (0.16 mol) Triethylamin zugegeben; danach werden 28.84 g (0.4 mol) Butyraldehyd innerhalb von 1.5 h zugetropft. Die Reaktionsmischung wird noch 2 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand in 500 ml Wasser gegeben. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit 4 × 100 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, nochmals mit Wasser gewaschen und dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Extraktionsmittel wird abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute 32.8 g (72 %), Kp = 134°C/0.2 Torr.

### 1,4-Di(2-thienyl)-1,4-butandion<sup>[17]</sup>

Eine Lösung aus 14 g (125 mmol) frisch destilliertem 2-Thiophencarbaldehyd und 40 ml wasserfreiem DMF wird zur Mischung von 0.5 g (10 mmol) Natriumcyanid und 40 ml DMF getropft. Nach Zugabe von 18.3 g (100 mmol) 3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon (aus 22.5 g Hydrochlorid) in 100 ml DMF röhrt man noch 2 h und versetzt mit der doppelten Menge Wasser. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Chloroform werden die vereinigten Extrakte neutral gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Ethanol um. Ausbeute 18.8 g (75 %), Fp = 130–131°C.

### 5,8,11-Pentadecantrion<sup>[20]</sup>

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler mit KOH-Trockenrohr, Rührer und Gasauflaufungsrohr werden nacheinander 7 g (0.025 mol) Kat. 1, 30 g (0.3 mol) Triethylamin, 11 g (0.135 mol) Divinylketon und 26.4 g (0.30 mol) Pentanal gegeben. Man erwärmt 6 h unter Stickstoff auf 65°C Ölbadtemperatur. Danach destilliert man das Triethylamin ab, löst den Rückstand in Chloroform und wäscht die Chloroformphase mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung. Die wäßrigen Lösungen werden erneut mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 20.5 g (62 %), Kp = 84°C.

## 4-Oxo-4-phenylbuttersäurenitril<sup>[24]</sup>

Eine Lösung aus 10.6 g (0.1 mol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird in 10 min zur Mischung von 2.45 g (0.05 mol) Natriumcyanid und 50 ml Dimethylformamid unter Rühren bei 35°C getropft. Man röhrt noch 5 min und tropft dann in 20 min 4.0 g (0.075 mol) Acrylnitril (frisch destilliert) in 100 ml Dimethylformamid bei 35°C zu. Man röhrt noch 3 h bei der gleichen Temperatur und versetzt dann das Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Wasser. Nach mehrmaligem Ausziehen mit Chloroform werden die vereinigten Extrakte mit verdünnter Schwefelsäure (pH = 2), danach mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand im Vakuum. Ausbeute 9.5 g (80 %), Kp = 114°C/0.3 Torr, Fp = 70°C.

Eingegangen am 7. Mai 1976 [A 133]

- [1] H. Stetter u. M. Schreckenberg, Angew. Chem. 85, 89 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 81 (1973); H. Stetter u. M. Schreckenberg, DOS 2262343 (1972), Bayer AG.
- [2] R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. 80, 3719 (1958); N. Tagaki u. H. Hara, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 891.
- [3] B. Luckmann, H. Steinmaus u. H. W. Wanlick, Tetrahedron 27, 4085 (1971).
- [4] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Angew. Chem. 86, 589 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 539 (1974); H. Stetter u. H. Kuhlmann, DOS 2437219 (1974), Bayer AG.
- [5] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Synthesis 1975, 379.
- [6] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Chem. Ber. 109, 2890 (1976).
- [7] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Tetrahedron Lett. 1974, 4505.
- [8] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Chem. Ber., 109, 3426 (1976).
- [9] H. Stetter u. J. Krasselt, J. Heterocycl. Chem., im Druck.
- [10] H. Stetter u. G. Hilboll, unveröffentlicht.
- [11] H. Kuhlmann, Dissertation, Technische Hochschule Aachen 1976.
- [12] H. Stetter u. W. Schlenker, unveröffentlicht.
- [13] H. Stetter u. J. Nienhaus, unveröffentlicht.
- [14] H. Stetter u. P. Lappe, unveröffentlicht.
- [15] H. Stetter u. M. Schreckenberg, Chem. Ber. 107, 2453 (1974).
- [16] H. Stetter u. H.-D. Jöge, unveröffentlicht.
- [17] H. Stetter u. B. Rajh, Chem. Ber. 109, 534 (1976).
- [18] H. Stetter u. M. Schreckenberg, Tetrahedron Lett. 1973, 1461.
- [19] H. Stetter, P. H. Schmitz u. M. Schreckenberg, Chem. Ber., im Druck.
- [20] H. Stetter, W. Basse, H. Kuhlmann, A. Landscheidt u. W. Schlenker, Chem. Ber., im Druck.
- [20a] H. Stetter u. H. Kuhlmann, unveröffentlicht.
- [21] H. Stetter u. W. Basse, unveröffentlicht.
- [22] H. Stetter u. K. Wiemann, unveröffentlicht.
- [23] H. Stetter u. G. Hilboll, unveröffentlicht.
- [24] H. Stetter u. M. Schreckenberg, Chem. Ber. 107, 210 (1974).
- [25] H. Stetter u. J. Krasselt, unveröffentlicht.
- [26] M. Schreckenberg, Dissertation, Technische Hochschule Aachen 1974.
- [27] H. Stetter u. H. Kuhlmann, Tetrahedron, im Druck.
- [28] H. Stetter, M. Schreckenberg u. K. Wiemann, Chem. Ber. 109, 541 (1976).
- [29] F. Morlacchi, V. Losacco u. V. Tortorella, Gazz. Chim. Ital. 105, 349 (1975); F. Morlacchi u. V. Losacco, J. Heterocycl. Chem. 1976, 165.
- [30] Vgl. z.B. E. Leete, M. R. Chedekel u. G. B. Bodem, J. Org. Chem. 37, 4465 (1972).

## Molekülkomplexe und Sauerstoffaddukte von Tetrapyrrolfarbstoffen

Von Jürgen-Hinrich Fuhrhop<sup>[\*]</sup>

Metalloporphyrine ohne funktionelle Gruppen sowie die  $\pi$ -Radikale dieser Spezies bilden aufgrund verschiedenartiger schwacher Wechselwirkungen außergewöhnlich stabile koplanare  $\pi$ - $\pi$ -Dimere. Chlorophyll a und andere Derivate mit Carbonylfunktionen lagern Wasser an und aggregieren über Wasserstoffbrückenbindungen zu Molekülkomplexen. Diese Aggregate sind in Zusammenhang mit einer neuen Hypothese zur Photooxidation von Wasser zu Sauerstoff bei der Photosynthese von besonderem Interesse. Schließlich werden einige neuere Erkenntnisse zur Struktur und Reaktivität von Häm-Sauerstoff-Komplexen diskutiert.

*„I think that a great field which we can call chemistry or can call molecular biology, if we want, in which there are possibilities of tremendous progress, is the field of the explanation of the highly specific weak interactions between molecules showing up in biological systems.“*

*I think that the various phenomena of biological specificity are determined by the rather weak interactions between molecules... the sitting together of two molecules over a considerable area so that the forces of attraction are summed up over this area into an effective bond between the molecules. Here we are pretty largely ignorant still. We don't know why it is for the most part..., why one drug is physiologically active and another substance is not physiologically active. We may have some rather vague general ideas about why this takes place, but these need to be made specific. We need to get a penetrating*

*and reliable theory of the weak interactions between molecules responsible for biological specificity and in general of the dependence of the physiological properties of substances of their molecular structure.“*

*I consider this a branch of chemistry and I think that this is a field in which there should be tremendous progress during the next decade or two.“*

*Ausschnitt aus einem Interview Prof. Linus Paulings (Men and Molecules, the unique ACS radio series No. 366, „The Committed Scientist“, etwa 1970).*

### 1. Einleitung

Linus Paulings Antwort auf die Frage nach der Weiterentwicklung der Chemie umreißt das für den Autor dieses Berichtes aufregendste Kapitel der modernen Naturstoffchemie. Nicht nur Aufklärung und Synthese von Primärstrukturen scheinen ihm das Hauptinteresse beanspruchen zu dürfen,

[\*] Doz. Dr. J.-H. Fuhrhop  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim  
und Institut für Organische Chemie A der Technischen Universität  
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig