

HANS MUXFELDT, WERNER ROGALSKI und GÜNTER KLAUENBERG

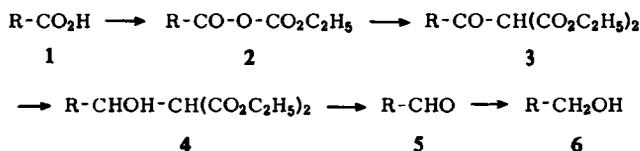
Reduktion von Acylmalonestern mit Natriumborhydrid

Aus dem Department of Chemistry der University of Wisconsin, Madison, Wis., und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

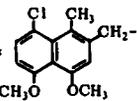
(Eingegangen am 22. März 1965)

Acylmalonester werden durch Natriumborhydrid in Aldehyde und Malonester gespalten. Präparative Beispiele für diese Reaktion werden beschrieben.

Ausgangspunkt zu dieser Studie war die Absicht, Aldehyde in präparativem Maßstab durch Retroaldolreaktion zugänglich zu machen. Als besonders geeignete Aldole erschienen uns solche, in denen eine Retroaldolreaktion durch zwei Carbonylgruppen forciert wird. Es wurden daher die Acylmalonester **3** mit Natriumborhydrid reduziert, mit der Absicht, die bei der Reduktion zu erwartenden Aldole **4** anschließend zu den Aldehyden **5** zu spalten.



a: R = C₆H₅-N=N-C₆H₄-(*p*) (79%) **e:** R = CH₃[CH₂]₁₀- (81%)

b: R = (*p*)CH₃O-C₆H₄-N=N-C₆H₄-(*p*) (74%) **f:** R =  (81%)

c: R = (*p*)O₂N-C₆H₄- (85%) **g:** R = (*o*)Cl-C₆H₄- (0%)

d: R =  (79%) **h:** R = (*p*)C₆H₅-N=N-C₆H₄-CH₂- (68%)

Die als Ausgangsmaterial benutzten Carbonsäuren **1** wurden, soweit nicht bereits bekannt, nach Standardmethoden dargestellt, wie im Versuchsteil näher beschrieben. Ihre Überführung in die Acylmalonester **3** gelang mit einer Ausnahme (**1h**) glatt nach der einfachen Methode von *Tarbell* und *Price*¹⁾. Die Carbonsäuren wurden in Benzol suspendiert oder gelöst, mit 1 Äquiv. Triäthylamin in die in Benzol löslichen Triäthylammoniumsalze übergeführt, welche sodann mit 1 Äquiv. Chlorameisensäureester in die gemischten Anhydride **2** verwandelt wurden. Dieses einfache Verfahren versagte jedoch im Falle von **1h**, da an Stelle des gemischten Anhydrids der Äthylester von **1h** entstand. Es wurde daher in diesem Falle das Säurechlorid von **1h** für die Darstellung des Acylmalonesters **3h** benutzt.

Die benzolischen Lösungen der gemischten Anhydride **2** wurden direkt mit einer äthanolischen Lösung von Magnesiummalonester vereinigt und 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt.

¹⁾ *D. S. Tarbell* und *J. R. Price*, *J. org. Chemistry* **21**, 144 (1956); **22**, 245 (1957).

Wie Reihenversuche gezeigt haben, ist nach dieser Zeit die Ausb. an Acylmalonestern maximal und bewegt sich um 80%, bezogen auf die eingesetzten Carbonsäuren. Das Säurechlorid von **1h** wurde den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen, wobei der Acylmalonester **3h** ebenfalls in guter Ausb. entstand.

Für die ersten Reduktionsversuche wurde **3a** benutzt, da die zu erwartenden farbigen Reaktionsprodukte einfach chromatographisch trennbar und charakterisierbar sein sollten. Als daraufhin 1.5 Äquivv. Natriumborhydrid im Verlauf von 20 Min. bei Raumtemp. in eine methanolische Lösung von **3a** eingetragen wurden und man das Gemisch anschließend noch 30 Min. auf 50° erwärmte, konnten bei der Aufarbeitung neben 18% Ausgangsmaterial (**3a**) 80% des Methylesters von **1a** isoliert werden. Es war demnach keine Reduktion, sondern alkalikatalysierte Spaltung der β -Tricarbonylverbindung **3a** eingetreten. Diese unerwünschte Reaktion konnte jedoch vollständig vermieden werden, wenn man 3 Äquivv. Natriumborhydrid bei -5° in eine methanolische Lösung von **3a** eintrug und diese anschließend noch 30 Min. bei der gleichen Temp. rührte. Eine chromatographische Analyse des Reaktionsgemisches zeigte, daß das Aldol **4a** auch nicht in Spuren vorhanden war. Statt dessen enthielt das Gemisch 79% des Aldehydes **5a**, sehr geringe Mengen des Alkohols **6a**, Ausgangsmaterial und Malonester. Als daraufhin die übrigen Acylmalonester den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen wurden, konnten die Aldehyde **5b-h** in Ausbeuten isoliert werden, die in der Formelübersicht hinter den Formelnummern angegeben sind. Wie zu ersehen, sind die Ausbeuten in der Regel gut. Nur der *o*-Chlor-benzoylmalonester **3g** macht eine Ausnahme. Diese Verbindung wird durch Natriumborhydrid nicht angegriffen, man isoliert das Ausgangsmaterial zurück.

Führte man die Reduktion mit einem großen Überschuß an Natriumborhydrid durch, so wurden die Acylmalonester annähernd quantitativ in Alkohole und Malonester übergeführt. Dies Verfahren konnte zur präparativen Darstellung des Alkohols **6f** angewandt werden. Über Acylmalonester kann man demnach auch Carbonsäuren mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren, ein Verfahren, das sich in solchen Fällen als präparativ brauchbar erweisen könnte, in denen selektive Reduktionen erwünscht sind.

Diese Arbeit wurde dankenswerterweise von der *National Science Foundation* (Grant No. 19242), der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. wurden auf einem Monoskop-Heiztischmikroskop bestimmt. IR-Spektren wurden in Chloroform und UV-Spektren in Methanol gemessen. Zur Chromatographie wurde saures aktiviertes Kieselgel²⁾ verwendet.

Darstellung der Ausgangsmaterialien

4-[4-Methoxy-benzolazo]-benzoesäure (**1b**): 9.68 g 4-[4-Hydroxy-benzolazo]-benzoesäure³⁾ in 40 ccm 2*n* NaOH wurden unter kräftigem Rühren in Abständen von 5 Min. 3 mal mit je 2 ccm Dimethylsulfat versetzt. Anschließend gab man weitere 10 ccm 2*n* NaOH zu und kochte die Lösung 30 Min. unter Rückfluß.

²⁾ H. Brockmann und H. Muxfeldt, Chem. Ber. 89, 1379 (1956).

³⁾ R. Walter und O. Kausch, J. prakt. Chem. 56, 118, 121 (1897).

Das nach dem Erkalten der Lösung auskristallisierte Natriumsalz von **1b** wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Von der auskristallisierten Säure **1b** wurde die Mutterlauge abgesaugt und der Filtrerrückstand aus Essigester umkristallisiert. Feine rote Nadeln vom Schmp. 250–252°.

$C_{14}H_{12}N_2O_3$ (256.3) Ber. C 65.62 H 4.72 Gef. C 65.75 H 4.98

UV: λ_{\max} (ϵ) 436 (1778), 353 (23000) und 236 $m\mu$ (11600).

Chlor-homo-terranaphthoesäure-dimethyläther (1f)

100 g *Chlor-terranaphthoesäure-dimethyläther-methylester*⁴⁾ wurden in 1 l Äthanol und 500 ccm 30-proz. *Natronlauge* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann verdünnte man die Lösung mit 1 l heißem Wasser und säuerte sie siedend heiß an. Nach dem Erkalten saugte man die Mutterlauge von der auskristallisierten Säure ab, wusch diese mit Wasser und trocknete sie i. Vak. Ausb. 89 g (85%). Schmp. 188–190° (aus Benzol).

$C_{14}H_{13}ClO_4$ (280.7) Ber. C 59.90 H 4.67 $2CH_3O$ 22.11 Gef. C 60.20 H 4.84 CH_3O 23.28

Arndt-Eistert-Reaktion: 50 g *Chlor-terranaphthoesäure-dimethyläther* suspendierte man in 400 ccm absol. Benzol. Im Verlauf von 1 Stde. trug man in die mit Eiswasser gekühlte und gerührte Suspension 37.2 g *Phosphorpentachlorid* ein. Anschließend rührte man das Gemisch noch 1 Stde. bei Raumtemp. und destillierte das Lösungsmittel und Phosphoroxychlorid i. Vak. vollständig ab. Den Rückstand löste man in 100 ccm Benzol und tropfte die Lösung in eine aus 65 g Nitrosomethylharnstoff bereitete ätherische Lösung von *Diazomethan*. Anschließend saugte man von dem auskristallisierten Diazoketon ab. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. konnte eine 2. Frakt. erhalten werden. Ausb. 45 g (82%). Dieses Diazoketon trug man langsam in ein auf 180° vorgeheiztes Gemisch von 100 ccm *Benzylalkohol* und 100 ccm *Dimethylanilin* ein. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurden *Dimethylanilin* und *Benzylalkohol* mit Wasserdampf abgeblasen und der Kolbenrückstand mit Benzol extrahiert. Den über Natriumsulfat getrockneten Benzolextrakt dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte den öligen Rückstand aus Methanol. Ausb. 39 g (68%) an *Benzylester von 1f* vom Schmp. 84–85°. Diesen Ester löste man in 100 ccm heißem Methanol und tropfte in die siedende Lösung 100 ccm *2n NaOH*, kochte das Gemisch anschließend noch 10 Min. und säuerte es siedend heiß an. Nach dem Erkalten wurde von **1f** abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Wasser gewaschen und in Benzol/Methanol (4:1) gelöst. Wasser und Methanol destillierte man sodann azeotrop ab. Aus der Benzollösung kristallisierten 26 g (90%) **1f** vom Schmp. 158–160° aus.

$C_{15}H_{15}ClO_4$ (294.8) Ber. C 61.12 H 5.13 Gef. C 61.33 H 5.26

4-Benzolazo-phenyllessigsäure (1h): 7.5 g *4-Diazoacetyl-azobenzol* trug man in ein auf 180° vorgeheiztes Gemisch von 50 ccm *Dimethylanilin* und 50 ccm *Benzylalkohol* ein und blies nach Ende der Stickstoffentwicklung die Lösungsmittel mit Wasserdampf ab. Den Kolbenrückstand extrahierte man mit Benzol, dampfte den Extrakt i. Vak. ein und löste den Rückstand in 150 ccm Methanol. In die siedende Lösung tropfte man 100 ccm *2n NaOH* und kochte das Gemisch weitere 10 Min. unter Rückfluß. Anschließend verdünnte man die Lösung mit 100 ccm heißem Wasser und säuerte sie heiß an. Nach dem Erkalten wurde von **1h** abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dies Rohprodukt von **1h** wurde aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 4.52 g (63%).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.2) Ber. C 69.98 H 5.04 Gef. C 69.68 H 5.10

UV: λ_{\max} (ϵ) 323 (19000) und 435 $m\mu$ (880).

⁴⁾ H. Muxfeldt, Chem. Ber. 92, 3122 (1959).

Darstellung der Acylmalonester 3a–g: Jeweils 4.0 g der *Carbonsäuren 1a–g* wurden in 75 ccm absol. Benzol gelöst oder suspendiert. Dann wurden den Gemischen 1.05 Äquiv. *Triäthylamin* zugesetzt, wobei in allen Fällen die *Triäthylammoniumsalze* in Lösung gingen. Nach Zusatz von 1.1 Äquiv. *Chlorameisensäure-äthylester* schied sich schnell *Triäthylammoniumchlorid* ab. Die Gemische wurden 1 Stde. bei Raumtemp. stengelassen und dann mit 1.3 Äquiv. *Magnesiummalonester-äthylat* in Äthanol versetzt und 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Sodann brachte man die Gemische mit verd. Salzsäure auf pH 2 und wusch die Benzollösungen mit Wasser neutral. Sie wurden über *Natriumsulfat* getrocknet und das Benzol zunächst i. Vak. und der überschüss. Malonester dann i. Hochvak. abdestilliert. Die Rückstände wurden einmal umkristallisiert.

3a: Schmp. 112–113° (orangerote Nadeln aus Petroläther). Ausb. 81%.

$C_{20}H_{20}N_2O_5$ (368.4) Ber. C 65.21 H 5.48 Gef. C 65.60 H 5.56

3b: Schmp. 89–91° (rote Nadeln aus Methanol). Ausb. 78%.

$C_{21}H_{22}N_2O_6$ (398.4) Ber. C 63.31 H 5.57 Gef. C 63.26 H 5.69

3c: Farbloses Öl. Ausb. 85%.

3d: Schmp. 75–79° (farblose Nadeln aus Methanol). Ausb. 85%.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314.3) Ber. C 68.78 H 5.77 Gef. C 68.43 H 5.77

3e: Farbloses Öl. Ausb. 79%.

3f: Schmp. 73–76° (farblose Nadeln aus Methanol). Ausb. 70%.

$C_{22}H_{25}ClO_7$ (436.9) Ber. C 60.47 H 5.78 Gef. C 59.78 H 5.62

3g: Farbloses Öl. Ausb. 81%.

Acylmalonester 3h: 2.4 g **1h** wurden in 100 ccm absol. Benzol mit 2.08 g frisch gepulvertem PCl_5 behandelt, bis alles in Lösung war. Das Benzol wurde dann zunächst i. Vak. und das *Phosphoroxchlorid* i. Hochvak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man in 50 ccm Benzol auf und versetzte die Lösung mit 1.5 Äquiv. äthanolischer *Magnesiummalonester-äthylat-Lösung*. Nach 8 Stdn. wurde aufgearbeitet, wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. Schmp. 55–59° (rote Schuppen aus Methanol). Ausb. 78%.

$C_{21}H_{22}N_2O_5$ (382.4) Ber. C 65.95 H 5.80 Gef. C 65.85 H 5.72

Methylester von 1a: In die Lösung von 920 mg **3a** in 40 ccm *Methanol* trug man bei Raumtemp. innerhalb von 20 Min. 35.6 mg *Natriumborhydrid* ein. Anschließend wurde 30 Min. auf 50° erwärmt, nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt und mit Benzol/Äther (1:1) extrahiert. Den Extrakt trocknete man über *Natriumsulfat*, dampfte ihn i. Vak. ein und chromatographierte eine benzolische Lösung des Rückstandes an Kieselgel. Schmp. 129 bis 130° (rote Schuppen aus Aceton). Ausb. 480 mg (80%).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.2) Ber. C 69.99 H 5.03 Gef. C 70.06 H 5.04

Aldehyde 5a–f sowie 5h: Jeweils 3.0 g der *Acylmalonester 3a–f* sowie **3h** löste man in 75 ccm *Methanol*, kühlte die Lösungen auf –5° ab und versetzte sie unter Rühren im Verlauf von 20 Min. mit 3 Äquiv. *Natriumborhydrid*. Dann wurden die Lösungen noch weitere 30 Min. bei der gleichen Temp. gerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und mit Benzol/Äther (1:1) extrahiert. Die über *Natriumsulfat* getrockneten Extrakte dampfte man i. Vak. ein und chromatographierte die benzolischen Lösungen der Rückstände an Kieselgel.

5a: Schmp. 121–122° (rote Schuppen aus Äthanol).

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210.2) Ber. C 74.27 H 4.80 Gef. C 74.07 H 5.03

5b: Schmp. 132–134° (rote Schuppen aus Äther).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.3) Ber. C 69.99 H 5.03 Gef. C 70.04 H 5.30

5c: Schmp. 105–107°. Misch-Schmp. mit authent. **5c:** 105–107°.

5d: Semicarbazon-Schmp. 235–240° (Lit.⁵⁾: 245°).

5e: 2,4-Dinitro-phenylhydrazon-Schmp. 105–106° (Lit.⁶⁾: 106°).

5f: 112–113° (farblose Nadeln aus Äther/Petroläther).

$C_{15}H_{15}ClO_3$ (278.8) Ber. C 64.62 H 5.43 Gef. C 64.46 H 5.52

5h: Rotes Öl.

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224.3) Ber. C 74.89 H 5.40 Gef. C 74.66 H 5.38

Alle Aldehyde zeigen im IR-Spektrum die charakteristischen Banden der CH-Valenzschwingungen und der CO-Valenzschwingung der Aldehydgruppen.

Alkohol 6f: In eine Lösung von 25 g **3f** in 200 ccm Methanol trug man bei –5° im Verlauf von 30 Min. unter Rühren 25 g *Natriumborhydrid* ein. Anschließend wurde die Lösung noch 2.5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und mit Äther/Benzol (1:1) extrahiert. Der über Natriumsulfat getrocknete Extrakt wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Ausb. 15.1 g (94%), Schmp. 112–113°.

$C_{15}H_{17}ClO_3$ (280.8) Ber. C 64.16 H 6.12 Gef. C 64.37 H 6.54

⁵⁾ G. W. Monier-Williams, J. chem. Soc. [London] **89**, 276 (1906).

⁶⁾ C. F. Allen, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2958 (1930).