

Kondensation der Äthylester von Croton-, 3-Methylcroton- und Isopropylidenmalonsäure mit aromatischen Aldehyden

Yordanka Anghelova* und Christo Ivanov

Chemische Fakultät der Universität „Kl. Ohridsky“, Sofia, Bulgarien,
Boul. „Anton Ivanov“ 1

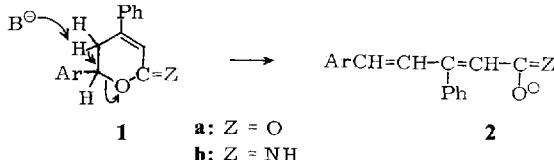
Eingegangen am 16. April 1973

Unter der Einwirkung von Natriumamid in Dimethylformamid entstehen aus den Äthylestern der Croton- und 3-Methylcrotonsäure und aromatischen Aldehyden direkt 5-Aryl bzw. 5-Aryl-3-methyl-2,4-pentadiensäuren (3). Unter denselben Bedingungen führt die Umsetzung der aromatischen Aldehyde mit Isopropylidenmalonsäure-diäthylester zu 6-Aryl-4-(2-arylvinyl)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäuren (6).

Condensation of Ethyl Crotonate, 3-Methylcrotonate, and Isopropylidene malonate with Aromatic Aldehydes

With sodium amide in dimethylformamide ethyl crotonate and 3-methylcrotonate react with aromatic aldehydes to yield directly 5-aryl- and 5-aryl-3-methyl-2,4-pentadienoic acid (3), respectively. Under the same conditions the reaction of aromatic aldehydes with diethyl isopropylidene malonate leads to 6-aryl-4-(2-arylvinyl)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylic acids (6).

In vorausgehenden Mitteilungen^{1,2)} haben wir gezeigt, daß unter der Einwirkung von Natriumamid in Dimethylformamid (DMF) aus dem Äthylester und Nitril der β -Methylzimtsäure mit aromatischen Aldehyden direkt 5-Aryl-3-phenyl-2,4-pentadiensäuren bzw. deren Amide entstehen. Diese Ergebnisse wurden durch einen Mechanismus erklärt, bei dem im ersten Fall vorübergehend 6-Aryl-4-phenyl-5,6-dihydropyranone (1a), im zweiten deren Imine (1b) gebildet werden. Durch Abspaltung eines Protons aus der Methylengruppe der Zwischenprodukte verursacht die Base eine β -Eliminierung unter Öffnung des Pyronringes und Bildung der Reaktionsprodukte 2.



Wie Smissman und Voldeng³⁾ zeigten, verläuft die Wechselwirkung der Äthylester von 3-Alkoxycrotonsäuren mit Benzaldehyd, Zimtaldehyd und Benzophenon in Anwesenheit von Lithiumamid in flüssigem Ammoniak auf dieselbe Weise.

1) Y. Anghelova, C. Ivanov und V. Gouneva, C. R. Acad. Bulg. Sci. **21**, 1185 (1968).

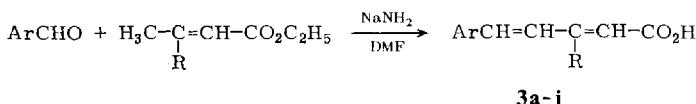
2) Y. Anghelova und C. Ivanov, C. R. Acad. Bulg. Sci. **23**, 1377 (1970).

3) E. Smissman und A. Voldeng, J. Org. Chem. **29**, 3161 (1964).

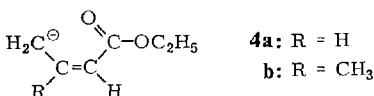
Diese präparativ interessante Reaktion ist wenig untersucht worden. Außer mit den Estern der 3-Alkoxycrotonsäuren wurde sie mit Äthyliden- und Isopropylidenmalonestern^{4,5)} und Estern der 3-Methylcrotonsäure⁶⁾ verwirklicht, ohne daß dabei die Natur der unmittelbaren Reaktionsprodukte festgestellt wurde, da die Reaktionsgemische nach der Hydrolyse verarbeitet wurden.

Mit dem Zweck, die präparativen Möglichkeiten der Reaktion unter Anwendung auf Ester und Nitrile verschieden substituierter Crotonsäuren zu untersuchen, überprüften wir zunächst das Verhalten von Estern der Croton-, 3-Methylcroton- und Isopropylidenmalonsäure gegenüber aromatischen Aldehyden.

Unseren Erwartungen gemäß bildeten unter der Einwirkung von Natriumamid in DMF bei Raumtemperatur die Äthylester der Croton- und 3-Methylcrotonsäure dabei direkt die entsprechenden 2,4-Pentadiensäuren (3). Aus äquimolaren Mengen Ester und Aldehyd mit zwei mol Natriumamid nach 24 stündiger Reaktionszeit wurden die Säuren mit Ausbeuten von 12–70% dargestellt.



| | R | Ar | | R | Ar |
|-----------|---|--|-----------|-----------------|--|
| 3a | H | C ₆ H ₅ | 3f | CH ₃ | C ₆ H ₅ |
| b | H | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | g | CH ₃ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ |
| c | H | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | h | CH ₃ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ |
| d | H | 2-ClC ₆ H ₄ | i | CH ₃ | 2-ClC ₆ H ₄ |
| e | H | 4-ClC ₆ H ₄ | j | CH ₃ | 4-ClC ₆ H ₄ |



Bei den Kondensationen mit Crotonsäure-äthylester waren die Ausbeuten an **3b** und **e** am niedrigsten. Die Ursache dafür ist offensichtlich die geringere Elektrophilie von *p*-Tolu- und *p*-Methoxybenzaldehyd. Aus denselben Aldehyden und 3-Methylcrotonsäure-äthylestern wurden die entsprechenden Säuren (**3g** und **h**) mit wesentlich höheren Ausbeuten erhalten. Für diesen Unterschied ist wahrscheinlich die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der sich die Anionen **4a** und **b** mit *cis*-angeordneten Methylen- und Äthoxycarbonylgruppen bilden, verantwortlich.

Als Isomerisierungsprodukt vom Anion des Crotonsäure-äthylesters bildet sich vermutlich **4a** langsamer als **4b**, das höchstwahrscheinlich direkt vom 3-Methyl-

⁴⁾ P.-G. Gardner, W. J. Horton, G. Thompson und R. Tweeves, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5529 (1952).

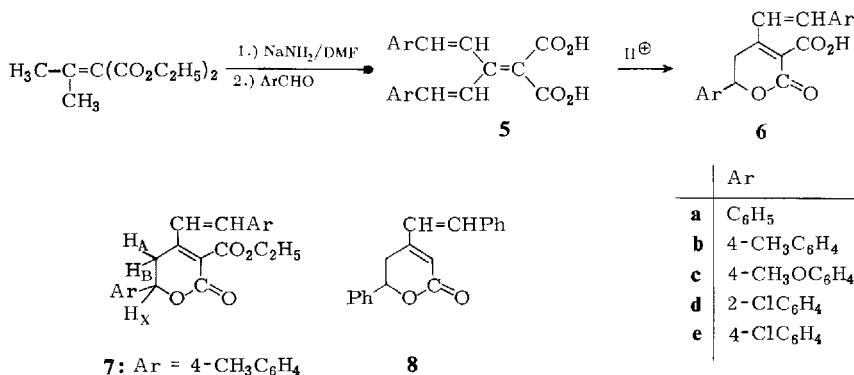
⁵⁾ Eastman Kodak Co. (Erf. C. D. Robeson), US-Pat. 2662914 [C. A. **49**, 7598 (1955)].

⁶⁾ Sumitomo Chem. Ind. Co., Ltd. (Erf. M. Matsui), Japan. Pat. 13479 [C. A. **55**, 1534 (1961)].

crotonsäure-äthylester erhalten wird. Die direkte Bildung von **4b** ist bevorzugt, da es im Gegensatz zu seinem *trans*-Isomeren durch cyclische Koordination (Chelatisierung) mit dem Natrium-Ion stabilisiert werden kann.

Die Struktur der Säuren **3a–j**, von denen einige schon bekannt waren, wird durch Elementaranalysen und IR-Spektren bewiesen, die Struktur der Säure **3f** auch durch das NMR-Spektrum.

Die mit Isopropylidenmalonsäure-diäthylester verwirklichten Kondensationen ergaben Produkte, die sich als Carboxylactone **6** erwiesen.



Da die ersten Versuche zeigten, daß **6** bei Verbrauch äquimolarer Mengen Ester und Aldehyd wie auch bei Überschuß an Ester gebildet wird, führten wir die Kondensationen im Molverhältnis Ester/Aldehyd/Natriumamid = 1:2:4 durch (Reaktionszeit 24 h).

Die in der Literatur noch nicht beschriebenen Carboxylactone **6a–e** stellen gelbe, unter Zersetzung schmelzende Substanzen dar. Außer durch Elementaranalyse wurde ihre Struktur durch die IR-Spektren und das NMR-Spektrum des Äthylesters **7** der Säure **6b** bewiesen. Die NMR-Daten von **7** (ABX-System: H_A δ 3.00, H_B 2.83, H_X 5.41 ppm; J_{AB} 17.3, J_{AX} 3.35, J_{BX} 11.65 Hz) bestätigen die angenommene Konstitution. Der hohe Wert (15.2 Hz) von J_{CH=CH} zeigt, daß die Olefinprotonen *trans* angeordnet sind.

Um festzustellen, ob **6** primäre Produkte der Kondensation sind oder ein Ergebnis der Lactonisierung der Säuren **5**, deren Natriumsalze sich höchstwahrscheinlich ursprünglich bilden, untersuchten wir das IR-Spektrum des Produktes der Wechselwirkung von **6a** mit Natriumäthylat. Das Spektrum entspricht dem des Dinatriumsalzes von **5a**. Es ist daher anzunehmen, daß **6** nicht die direkten Reaktionsprodukte sind, sondern daß sie durch Cyclisierung der beim Ansäuern der alkalischen Wasserausüze freigesetzten Säuren **5** entstehen.

Aus dem neutralen Teil des Reaktionsgemisches bei der Kondensation von Isopropylidenmalonsäure-diäthylester mit Benzaldehyd wurden ca. 8% farblose Kristalle isoliert, die nach Analyse und Spektren als 6-Phenyl-4-styryl-5,6-dihydro-2-pyranon (**8**) identifiziert wurden. Durch die Isolierung von **8**, offensichtlich einem

Decarboxylierungsprodukt des Natriumsalzes von **6a**, wurde erstmalig ein direkter Beweis für die Bildung von 5,6-Dihydro-2-pyronen **1** als Zwischenprodukt bei der untersuchten Kondensation gefunden.

Für die uns erwiesene Hilfe bei der Aufnahme und Interpretation des NMR-Spektrums von Ester **7** danken wir Frau *M.-P. Simonin*, Paris.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit dem Mikroheiztisch „Boetius“ bestimmt, sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer UR-10, Zeiss-Jena, und die NMR-Spektren, soweit nicht anders angegeben, mit dem Jeol Modell JNM-C-60 (int. Standard TMS) aufgenommen.

Säuren 3a–j und 6a–e (Allgemeine Herstellungsweise): Zur Suspension von 0.80 g (20 mmol) Natriumamid in 20 ml frisch dest. DMF lässt man 10 mmol des Ausgangsesters tropfen, lässt etwas abkühlen und fügt 10 mmol des entsprechenden Aldehyds zu. (Bei der Darstellung von **6a–e** wurden 40 mmol Natriumamid und 20 mmol Aldehyd für 10 mmol Ester verwendet.) Der Kolben wird mit einem mit festem Kaliumhydroxid gefüllten Glasröhren verschlossen, 2–3 min geschüttelt und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Die nach Eingießen in Eiswasser erhaltene Lösung wird mit Äther extrahiert, die alkalische Wasserschicht angesäuert und 2–3 mal mit je 40 ml Äther ausgeschüttelt. Die äther. Auszüge der angesäuerten Lösung werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus währ. Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeuten sowie die analytischen und weiteren Angaben sind in Tab. 1 und 2 wiedergegeben.

4-(4-Methylstyryl)-2-oxo-6-p-tolyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäure-äthylester (7): Zu 1.75 g (5 mmol) **6b** in 150 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung werden unter Eiskühlung und Röhren 8 g (11 mmol) Diäthylsulfat getropft. Während des 4stdg. Röhrens scheiden sich farblose Kristalle ab, die abfiltriert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 111–112°C. Ausb. 1.0 g (53%).

IR (CHCl₃): 1740 und 1720 (C=O in δ-Lacton und Ester), 1610 und 1620 (C=C im Ring und in der Seitenkette), 1050 cm⁻¹ (C—O—C). — NMR (Varian XL-100-12, in CDCl₃, int. Stand. TMS): Siehe Hauptteil S. 2645.

C₂₄H₂₄O₄ (376.2) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.28 H 6.48

6-Phenyl-4-styryl-5,6-dihydro-2-pyranon (8): Aus den Ätherauszügen der währig-alkalischen Lösung bei der Synthese von **6a** wird ein farbloser kristalliner Stoff mit Schmp. 151–152°C erhalten. Nach zweifacher Umkristallisierung aus Benzol erhöht sich der Schmp. auf 157 bis 158°C. Ausb. 0.18 g (8%).

IR (CHCl₃): 1710 (C=O im δ-Lactonring⁷⁾), 1630 (C=C, konjugiert), 1500 und 1605 cm⁻¹ (C₆H₅). — NMR (CDCl₃): CH₂ m δ 2.70–3.00 ppm (2 H), 6-H q 5.40 (1 H), 3-H s 6.05 (1 H), CH=CH s 6.93 (2 H), C₆H₅ m 7.20–7.70 (10 H).

C₁₉H₁₆O₂ (276.3) Ber. C 82.58 H 5.84 Gef. C 82.32 H 5.89

Wirkung von Natriumäthylat auf 6a: Auf 1 g von **6a** in 5–6 ml absol. Äthanol wird die Lösung von 0.25 g Natrium in 20 ml absol. Äthanol gegeben. Nach einstdg. Erhitzen werden Kristalle abgeschieden, deren IR-Spektrum in Nujol nur eine Carbonyl-Absorption bei 1680 cm⁻¹ aufweist. Nach Ansäuern, Ätherextraktion und Aufarbeiten des Ätherauszuges wird eine Substanz erhalten, deren IR-Spektrum und Schmp. mit denen der Säure **6a** übereinstimmt.

⁷⁾ L. J. Zakharin und L. P. Sorokina, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1959**, 936 [C. A. **54**, 1402f (1960)].

Tab. 1. Kondensationsprodukte (3a–j) der Äthylester von Croton- bzw. 3-Methylcrotonsäure mit aromatischen Aldehyden*)

| 3 | -2,4-pentadien-säure | Ausb. (%) | Schmp. (°C) | Summenformel (Mol.-Masse) | Analyse |
|---|-------------------------------|-----------|-----------------------|---|------------------------------------|
| | | | | | C H |
| a | 5-Phenyl- | 40 | 156–158 ^{a)} | C ₁₁ H ₁₀ O ₂ (174.2) | Ber. 75.84 5.79 Gef. 76.09 6.05 |
| b | 5-p-Tolyl- | 21 | 132.5–134 | C ₁₂ H ₁₂ O ₂ (188.2) | Ber. 76.57 6.42 Gef. 76.86 6.68 |
| c | 5-(4-Methoxyphenyl)- | 12 | 128–129 ^{b)} | C ₁₂ H ₁₂ O ₃ (204.2) | Ber. 70.57 5.92 Gef. 70.71 6.20 |
| d | 5-(2-Chlorphenyl)- | 42 | 159–160 | C ₁₁ H ₉ ClO ₂ (208.7) | Ber. 63.31 4.32 Gef. 63.50 4.13 |
| e | 5-(4-Chlorphenyl)- | 45 | 151.5–153 | C ₁₁ H ₉ ClO ₂ (208.7) | Ber. 63.31 4.32 Gef. 63.45 4.20 |
| f | 3-Methyl-5-phenyl- | 30 | 153–155 ^{c)} | C ₁₂ H ₁₂ O ₂ (188.2) | Ber. 76.57 6.42 Gef. 76.38 6.20 |
| g | 3-Methyl-5-p-tolyl- | 70 | 159–160 | C ₁₃ H ₁₄ O ₂ (202.2) | Ber. 77.20 6.98 Gef. 77.01 6.85 |
| h | 5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl- | 50 | 150–152 ^{d)} | C ₁₃ H ₁₄ O ₃ (218.2) | Ber. 71.54 6.47 Gef. 71.48 6.32 |
| i | 5-(2-Chlorphenyl)-3-methyl- | 45 | 182–183 | C ₁₂ H ₁₁ ClO ₂ (222.5) | Ber. 64.72 4.95 Gef. 64.45 5.25 |
| j | 5-(4-Chlorphenyl)-3-methyl- | 32 | 215–216 ^{e)} | C ₁₂ H ₁₁ ClO ₂ (222.5) | Ber. 64.72 4.95 Gef. 64.72 4.83 |

* Die IR-Spektren von 3a–j (CHCl₃) enthalten Absorptionsbanden bei 980 (trans-CH=CH), 1450 und 1600 (C₆H₅), 1620 (konjug. C=C), 1690 und 1720 (CO₂H, mono- und dimer), 2900–3100 und 3530 cm⁻¹ (H-Brücken und OH).

a) Lit.⁷⁾: 165–166°C (eines anderen geometr. Isomeren).

b) Lit.⁸⁾: 179–180°C (eines anderen geometr. Isomeren).

c) Lit.^{6,9)}: 156 bzw. 158°C. NMR (CDCl₃): CH₃ d 2.15 ppm (3 H), 2-H q 5.80 (1 H), 4-H d 6.95 (1 H), 5-H d 8.40 (1 H), C₆H₅ m 7.20–7.80; vgl. Lit.⁹⁾.

d) Lit.¹⁰⁾: 151–152°C.

e) Lit.¹¹⁾: 215°C.

Tab. 2. Kondensationsprodukte (6a–e) des Isopropylidenmalonsäure-diäthylesters mit aromatischen Aldehyden*)

| 6 | -2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäure | Ausb. (%) | Schmp. (°C) | Summenformel (Mol.-Masse) | Analyse |
|---|---|-----------|--------------------|---|------------------------------------|
| | | | | | C H |
| a | 6-Phenyl-4-styryl- | 31 | 185–189 (Zers.) | C ₂₀ H ₁₆ O ₄ (320.3) | Ber. 74.99 5.03 Gef. 75.18 5.25 |
| b | 4-(4-Methylstyryl)-6-p-tolyl- | 40 | 163–164 (Zers.) | C ₂₂ H ₂₀ O ₄ (348.3) | Ber. 75.84 5.79 Gef. 75.95 5.96 |
| c | 6-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-methoxystyryl)- | 42 | 166–167 (Zers.) | C ₂₂ H ₂₀ O ₆ (380.4) | Ber. 69.46 5.30 Gef. 69.41 5.02 |
| d | 6-(2-Chlorphenyl)-4-(2-chlorstyryl)- | 38 | 162–164 (Zers.) | C ₂₀ H ₁₄ ClO ₄ (389.3) | Ber. 61.69 3.60 Gef. 61.39 3.50 |
| e | 6-(4-Chlorphenyl)-4-(4-chlorstyryl)- | 39 | 185–190 (Zers.) | C ₂₀ H ₁₄ ClO ₄ (389.3) | Ber. 61.69 3.60 Gef. 61.48 3.73 |

* IR-Spektren (CHCl₃) von 6a–e: 1740–1745 (C=O im Lactonring), 1670–1685 (konjug. CO₂H), 1605 bis 1620 (konjug. C=C), 1580 cm⁻¹ (C₆H₅).

⁸⁾ A. Akhrem, Y. Titov, I. Levina und L. Kulikova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1967, 1098 [C. A. 68, 12521 n (1968)].

⁹⁾ G. Pattenden und B. Weedon, J. Chem. Soc. C 1968, 1997.

¹⁰⁾ J. Cawley und D. Nelson, J. Amer. Chem. Soc. 77, 4130 (1955).

¹¹⁾ R. Wiley, H. Plas und N. Bray, J. Org. Chem. 27, 1989 (1962).

[144/73]