

REAKCJA MICHAELA 4-X-DEZOKSYBENZOIN Z METYLOWINYLOKETONEM

Eugenia CZERWIŃSKA-FEJGIN i Wanda POLACZKOWA

Katedra Chemii Organicznej Politechniki, Warszawa

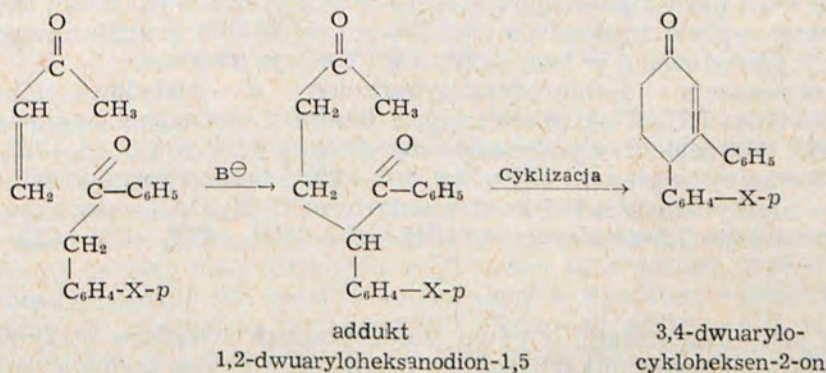
Metodą kondensacji Michaela 4-X-dezoksybenzoin ($X = \text{NO}_2, \text{CN}, \text{Cl}, \text{OCH}_3$) z metylowinyloketonem otrzymano 1,2-dwuaryloheksanodiony-1,5 lub odpowiedni 3,4-dwuarylocykloheksen-2-on.

Методом конденсации Михаэля с применением 4-Х-дезоксibenzoина ($X = \text{NO}_2, \text{CN}, \text{Cl}, \text{OCH}_3$) и метилвинилкетона проведен синтез 1,2-диарилгександионов-1,5 или соответствующего 3,4-диарилциклогексен-2-она.

1,2-Diarylhexane-1,5-diones or the corresponding 3,4-diarylcylohexene-2-one were prepared by Michael condensation of 4-X-deoxybenzoins ($X = \text{NO}_2, \text{CN}, \text{Cl}, \text{OCH}_3$) with methylvinylketone.

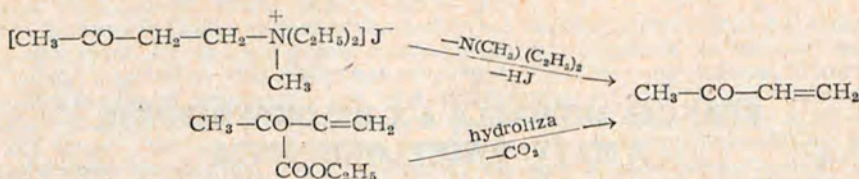
W poszukiwaniu drogi do syntezy pochodnych 4'-amino-4-X-o-terfenyly, który obrałyśmy jako obiekt badań transmisji wpływu podstawników przez układ niekoplanarny, dążyłyśmy do otrzymania odpowiednio podstawionych 3,4-dwuarylocykloheksen-2-onów.

Z kolei punktem wyjścia do otrzymania tych dwuarylocykloheksenów była synteza odpowiednich 1,2-dwuaryloheksanodionów-1,5 powstających w reakcji Michaela p-podstawionych pochodnych dezoksybenzoiny z metylowinyloketonem. Kondensacja ta, będąca przedmiotem niniejszej publikacji, bądź prowadzi do odpowiedniego łańcuchowego 1,5-dwuketonu (adduktu), bądź też od razu w środowisku reakcji następuje cyklizacja adduktu do pochodnych cykloheksenonu:



Jako prekursora metylowinyloketonu stosował Robinson¹⁾, a po nim inni autorzy²⁾, jodek N-metylo-N,N-dwuetylo-3-butanonoamoniowy,

a Wülfing³⁾ oraz Nakazawa⁴⁾ — α -metylenoacetylooctan etylu:



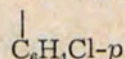
Stosując do reakcji z dezoksybenzoiną surowy α -metylenoacetylooctan Polaczkowa i Porowska⁵⁾ otrzymały 3,4-dwufenylocykloheksen-2-on.

Opierając się na tej analogii wykonaliśmy próby kondensacji α -metylenoacetylooctanu z *p*-nitrodezoksybenzoiną w obecności katalizatora zasadowego, lecz bez pozytywnego wyniku, pomimo systematycznych zmian warunków reakcji. Zbyt szybki przebieg reakcji powodował zesmalanie się produktu reakcji, niewątpliwie w wyniku wielu możliwych w reakcji Michaela przemian ubocznych i wtórnych. Analogiczna seria doświadczeń z *p*-chlorodezoksybenzoiną prowadziła do półstałego, mazi-stego produktu, destylującego pod ciśn. ok. 1 mm Hg tylko częściowo i to z silnym rozkładem.

Te niepowodzenia skłoniły nas do użycia do kondensacji Michaela go-towego, czystego metylowinyloketonu jako akceptora, co narzucało konieczność prowadzenia reakcji w łagodnych warunkach i tym samym zatrzymania jej na stadium adduktu dezoksybenzoin i metylowinyloketonu. Wskazówki do takiego sposobu prowadzenia reakcji zaczerpnęliśmy z prac Wildsa i Wertha⁶⁾ oraz Henecki⁷⁾.

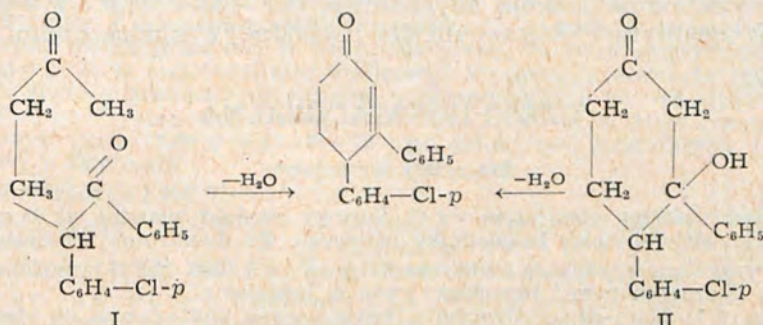
Opracowując warunki kondensacji Michaela *p*-podstawionych pochodnych dezoksybenzoiny (X = NO₂, OCH₃, Cl) z metylowinyloketonem w obecności metanolanu sodu ustaliliśmy dla każdej z nich optymalną temperaturę, w której powstawał addukt czysty i dobrze krystalizujący, przy czym ze względu na skłonność metylowinyloketonu do polimeryzacji nie przekraczałyśmy temp. 50°. Stwierdziłyśmy, że reakcja w przypadku *p*-nitrodezoksybenzoiny zachodziła najłatwiej z wyraźnym efektem cieplnym (samorzutny wzrost temperatury od 20 do 33°), przy czym tworzył się addukt (t.t. 97,5—99°) z dobrą wydajnością (77%), o ile wykonywano reakcję w małej skali (0,01 mola 4-nitrodezoksybenzoiny). Powiększenie skali (do 0,1 mola) powodowało zmniejszenie wydajności (do 43%). Tak więc wpływ środowiska zasadowego na skutek przedłużonego czasu reakcji powodował i w tym przypadku reakcje uboczne.

Kondensacja 4-chlorodezoksybenzoiny z metylowinyloketonem (w obecności CH₃ONa), przebiegająca trudniej, wymagała ogrzewania do 40—43°. Po reakcji wyodrębniłyśmy produkty: I o t.t. 66—70°, łatwo rozpuszczalny w etanolu i II o t.t. 195—198°, trudno rozpuszczalny, obydwa o identycznym składzie elementarnym C₁₈H₁₇O₂Cl, odpowiadającym oczekiwanemu 1,5-dwuketonowi (CH₃—CO—CH₂—CH₂—CH—CO—C₆H₅).



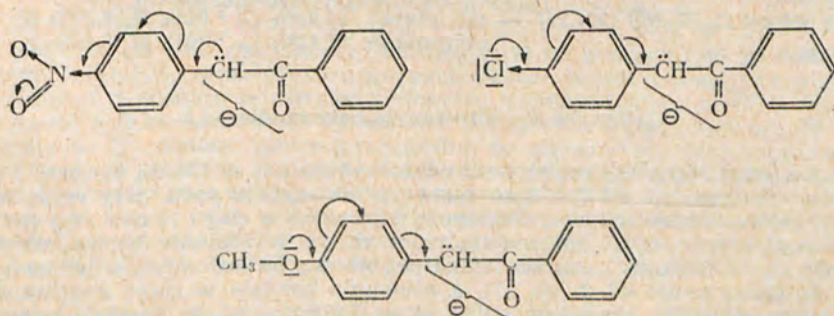
W celu identyfikacji obydwu izomerycznych związków otrzymałyśmy ze związku I dwusemikarbazon, co przesądzało o jego budowie łańcuchowego 1,5-dwuketonu. Natomiast izomer II (o wyższej t.t.) dał 2,4-dwunitrofenylohydrazon o barwie wiśniowej, charakterystycznej dla dwunitrofenylohydrazonów ketonów cyklicznych. Istotnie zawartość azotu

w tej pochodnej związku II wskazała na obecność jednej tylko grupy ketonowej. Na tej podstawie przypisałyśmy mu budowę cyklicznego aldolu, który w warunkach reakcji mógł powstać z łańcuchowego 1,5-dwuketonu.



Kondensacja Michaela metylowinyloketonu z 4-metoksydezoksybenzoiną przebiegała korzystnie dopiero w temp. nieco wyższej (ok. 50°) niż z chloropochodną. W tym przypadku również w jednej z prób, oprócz niskotopniącego 1,5-dwuketonu (t.t. 68—72°), wyodrębniono niewielką ilość produktu o znacznie wyższej t.t. (ok. 159°). Był to prawdopodobnie izomer cykliczny, analogiczny do poprzednio omówionego; nie identyfikowałyśmy go ze względu na znikomą jego ilość.

Kolejność łatwości reagowania 4-NO₂ > 4-Cl > 4-OCH₃-dezoksybenzoiny z metylowinyloketonem w środowisku zasadowym nasuwa wniosek, że obecność podstawnika X w poz. 4 wywiera wpływ na stabilizację anionu powstającego w reakcji Michaela pod działaniem zasady na 4-X-dezoksybenzoinę i tym samym oddziałuje na dalszy przebieg reakcji:



Jak wynika z powyższych wzorów, obecność grupy nitrowej stanowi dodatkowy czynnik stabilizujący ten mezomeryczny anion; grupa metoksykowa wywiera wpływ przeciwny, zaś wpływ chloru jest pośredni, co uzasadnia zaobserwowaną kolejność reaktywności dezoksybenzoin.

Kondensację 4-cyjanodezoksybenzoiny z metylowinyloketonem wykonaliśmy inaczej niż poprzednio, gdyż próby prowadzone w poprzednio stosowanych warunkach nie dały zachęcających wyników, a ponadto obawialiśmy się możliwości hydrolizy lub alkoholizy grupy —CN w czasie reakcji Michaela, a tym bardziej podczas późniejszej cyklizacji adduktu. Dlatego też syntezę 3-fenyl-4(p-cyjanofenyl)cykloheksen-2-onu wykonano w jednym stadium (kierując się wskazówkami Sh o e m a k e r a i Keowna⁸⁾ oraz Walkera⁹⁾ przez kondensację 4-cyjano-

dezoksybenzoiny z metylowinyloketonem w obecności Tritonu B (wodorotlenku benzylotrójmetryloamoniowego) w roztworze alkoholowowodnym. Otrzymano oleisty produkt, z którego przez chromatografię na tlenku glinu wyodrębniono frakcję krystaliczną (t.t. 135—137,5°) z wyd. 26⁰/₀ o składzie zgodnym z obliczonym dla pochodnej cykloheksenonu.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały wyjściowe

Metylowinyloketon otrzymano wg ¹⁰). Surowy produkt suszono wg ¹¹) przez dodanie równowagowej ilości bezwodnika octowego. Po dwukrotnej destylacji frakcyjnej otrzymywano produkt o t.wrz. 79—81° i $n_D^{20} = 1,4098$. Metylowinyloketon stabilizowano hydrochinonem i przechowywano w lodówce.

4-Nitro- i 4-chloro-dezoksybenzoinę przygotowano analogicznie do otrzymywania dezoksybenzoiny ¹²) z odpowiednio podstawionego chlorku fenacetylu i benzenu. 4-Nitrodezoksybenzoinę krystalizowano z bezw. etanolu (t.t. 140—142°, wyd. 60⁰/₀). 4-Chlorodezoksybenzoinę krystalizowano z bezw. etanolu (t.t. 134,5—136,5°, wyd. 75⁰/₀). 4-Metoksydezoksybenzoinę otrzymano przez redukcję benzanizoiny cyną i kwasem solnym ¹³); po dwukrotnej krystalizacji z etanolu t.t. 94—96°.

W przypadku 4-cyjanodezoksybenzoiny chlorek kwasowy otrzymany z 28,08 g (0,17 mola) kwasu *p*-cyjanofenylooctowego i 150 g SOCl₂ wg ¹⁴) rozpuszczono w 150 ml nitrobenzenu, następnie dodano 15 g bezw. benzenu. Do tego roztworu, chłodzonego lodem, dodano porcjami 37,5 g AlCl₃, a następnie pozostawiono go w temp. pokojowej przez 48 godz. Mieszaninę ogrzano powoli (w ciągu 30 min) do 60° i utrzymywano ją w tej temp. 25 min. Po ochłodzeniu wylano ją na mieszaninę lodu i stęż. kwasu solnego. Następnie oddzielono warstwę nitrobenzenu i po zubożeniu jej oddestylowano nitrobenzen z parą wodną. Pozostały osad po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu destylowano, otrzymując 22,1 g (57,4⁰/₀) produktu o t.wrz. 216—221°/1,5 mm Hg. Po dwukrotnej krystalizacji z etanolu otrzymano 18,8 g (50⁰/₀) 4-cyjanodezoksybenzoiny o t.t. 115—117°.

Analiza:

Dla wzoru C₁₅H₁₁NO (221,24) — Obliczono: 81,42⁰/₀ C, 5,01⁰/₀ H, 6,33⁰/₀ N;
otrzymano: 81,15⁰/₀ C, 5,10⁰/₀ H, 6,48⁰/₀ N.

1-Fenylo-2(*p*-nitrofenylo)heksanodion-1,5

Do roztworu 24,1 g (0,1 mola) 4-nitrodezoksybenzoiny w 500 ml benzenu i 100 ml metanolu * dodano 22,3 ml (0,006 m) roztworu metanolanu sodu, przy czym roztwór przybrał barwę ciemnofioletową. Następnie wkroplono w ciągu 15 min 14 g (0,2 mola) metylowinyloketonu w 50 ml metanolu; w miarę wkraplania barwa mieszaniny zmieniała się od fioletowej poprzez brunatnofioletową do brunatnej, a jej temp. podnosiła się samorzutnie od 20 do 31°, a następnie opadała w ciągu godziny do 25°. W tej temp. mieszano zawartość kolby przez 7,5 godz., aż do uzyskania jasnobrunatnej barwy roztworu, po czym wylano go do wody zakwaszonej kwasem solnym. Po oddzieleniu warstwy benzenowej i trzykrotnej ekstrakcji warstwy wodnej benzenem, z roztworu benzenowego (przemytego wodą do odczynu obojętnego i wysuszonego) oddestylowano rozpuszczalnik pod zm. ciśn. Otrzymano gęsty, żółty olej, przechodzący po wymieszaniu z 15 ml metanolu w jasnożółty osad w ilości 13,45 g (43,2⁰/₀) ** o t.t. 96—97,5°. Po dwukrotnej krystalizacji z etanolu (45 ml) otrzymano 12,4 g produktu o t.t. 97—98°.

Analiza:

Dla wzoru C₁₈H₁₇NO₄ (311,30) — Obliczono: 69,41⁰/₀ C, 5,49⁰/₀ H, 4,50⁰/₀ N;
otrzymano: 69,45⁰/₀ C, 5,63⁰/₀ H, 4,81⁰/₀ N.

* W tej i we wszystkich innych analogicznych reakcjach używano rozpuszczalników starannie osuszonych.

** Wykonując reakcję w mniejszej skali otrzymano z 0,01 mola 4-nitrodezoksybenzoiny 2,4 g (77⁰/₀) surowego produktu.

1-Fenyl-2(p-chlorofenyl)-heksanodion-1,5

23 g (0,1 mola) 4-chlorodezoksybenzoju w roztworze 400 ml benzenu i 100 ml etanolu kondensowano analogicznie jak w poprzednim przypadku, z tą różnicą, że roztwór metylowinyloketonu wkrapłano w temp. 40° (zmiana barwy z jasnożółtej na oliwkowobrunatną) i mieszaninę następnie ogrzewano 10 godz. w temp. 40—43°, po czym pozostawiono ją przez noc w temp. pokojowej. Po zwykłej przeróbce otrzymany oleisty produkt częściowo zakrzystalizował. Po dodaniu metanolu rozdzielono go na dwie frakcje: trudno rozpuszczalną w metanolu II o t.t. 195—198° w ilości 6,8 g (22,6%), po krystalizacji z etanolu t.t. 199—201,5°; oraz łatwo rozpuszczalną substancję I w ilości 12,68 g o t.t. 60—70°; po dwukrotnej krystalizacji z etanolu 8,6 g (28,6%) o t.t. 73—75°.

Analiza substancji I (t.t. 73—75°):

Dla wzoru $C_{18}H_{17}ClO_2$ (300,75) — Obliczono: 71,88% C, 5,69% H, 11,79% Cl;
otrzymano: 71,85% C, 5,76% H, 11,90% Cl;

Analiza substancji II (t.t. 199—201,5°): otrzymano: 71,90% C, 5,64% H, 11,70% Cl.

Dwu semikarbazon otrzymano z 0,2 g (0,0006 mola) substancji I i z 0,2 g (0,0012 mola) chlorowodoru semikarbazynu w 7 ml etanolu i 0,084 g octanu sodowego w 5 ml wody. Po zmieszaniu substratów i po pozostawieniu na 3 dni w temp. pokojowej wytrącił się osad w ilości 0,2 g (80%) o t.t. 214—216°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{20}H_{25}N_6O_2Cl$ (416,91) — Obliczono: 20,17% N;
otrzymano: 20,34% N.

Zawartość procentowa azotu wskazuje na obecność w substancji I dwóch grup CO.

2,4-Dwunitrofenylohydrazon otrzymano z 0,1 g (0,0003 mola) substancji II i z 0,12 g (0,0006 mola) 2,4-dwunitrofenylohydrazyny wytrącił się po 15 min ogrzewania substratów w ilości 0,14 g (wyd. prawie ilościowa) w postaci wiśniowych kryształów o t.t. 238—240°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{24}H_{20}O_5N_4Cl$ (479,89) — Obliczono: 11,67% N;
otrzymano: 11,84% N.

1-Fenyl-2(p-metoksyfenyl)heksanodion-1,5

13,38 g (0,06 mola) 4-metoksydezybenzoju w 75 ml benzenu i 45 ml metanolu z dodatkiem 13,38 ml (0,006 m) roztworu metanolanu sodu kondensowano analogicznie do poprzednich z tą różnicą, że metylowinyloketon dodawano w temp. 45° w dwóch porcjach po 4,2 g (0,06 mola) w 15 ml metanolu. Pierwszą dodano w ciągu 45 min (wzrost temp. do 50°, zmiana barwy z jasnożółtej na ciemnooliwkową) i ogrzewano 3 godz. w temp. 50° (zmiana barwy na ciemnobrunatną). Następnie dodano drugą porcję metylowinyloketonu w ciągu 35 min i ogrzewano przez 4,5 godz. Mieszaninę pozostawiono na noc w temp. pokojowej i przerobiono jak poprzednio. Otrzymano 15,68 g produktu o t.t. 77—82°. Po oczyszczeniu przez krystalizację z metanolu uzyskano 11,3 g (63,5%) o t.t. 84—86°; po drugiej krystalizacji t.t. 85—86,5°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{19}H_{20}O_3$ (296,35) — Obliczono: 77,00% C, 6,80% H;
otrzymano: 77,29% C, 6,72% H.

3. Fenyl-4(p-cyjanofenyl)cycloheksen-2-on-1

Do mieszaniny 2,21 g (0,01 mola) p-cyjanodezoksybenzoju w 25 ml metanolu i 15 ml benzenu oraz 1,4 g (0,02 mola) metylowinyloketonu w 10 ml metanolu dodano jednorazowo w temp. 30° 0,92 ml 82,7%-owego roztworu Tritonu B (wodorotlenku benzylotrójmetyloamoniowego). Roztwór w ciągu kilku minut zmienił barwę poprzez jasnożółtą i brunatną do ciemnozielonej, a jego temp. wzrastała samorzutnie od 30 do 37°. Mieszaninę utrzymywano w temp. 35,5—36° w ciągu 1 godz., a następnie wylano do wody zakwaszonej kwasem solnym. Z warstwy benzenowej połączonej z wyciągiem benzenowym warstwy wodnej oddestylowano rozpuszczalnik pod zmn. ciśn. Otrzymano olej, który rozpuszczono w 50 ml mieszaniny benzenu i benzyny (80—100°) (w stos. 95 : 5 obj.) i oczyszczono chromatograficznie na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu. Zebrano 1,0 g frakcji krystalicznych o t.t. 132—135°. Po dwu-

krotnej krystalizacji z metanolu (10 ml) otrzymano 0,7 g produktu (25,9%) o t.t. 135—137,5°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{19}H_{15}ON$ (273,32) — Obliczono: 83,55% C, 5,53% H, 5,12% N;
otrzymano: 83,25% C, 5,83% H, 5,22% N.

Otrzymano 29.VI.1965.

LITERATURA CYTOWANA

1. Dodds E. C., Huang R. L., Lawson W., Robinson R., *Proc. Roy. Soc. (London)*, **B 140**, 470 (1953).
2. Huang R. L., Lee K. H., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 923.
3. Wülfing A., pat. niem., 80216, *Frld.*, **4**, 1315.
4. Nakazawa K., Matsuura S., *J. Pharm. Japan*, **71**, 178 (1951); *Chem. Abs.*, **45**, 9484b (1951).
5. Polaczkowa W., Porowska N., *Roczniki Chem.*, **34**, 1659 (1960).
6. Wilds A. L., Werth R. G., *J. Org. Chem.*, **17**, 1149 (1952).
7. Henecka H., *Ber.*, **82**, 112 (1949).
8. Shoemaker G. L., Keown R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6374 (1954).
9. Walker G. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3664 (1955).
10. Shirley D. A., Preparation of organic intermediates, New York 1951, str. 206.
11. White I., Howard R. N., *J. Chem. Soc.*, **1943**, 25.
12. *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, New York 1959, str. 156.
13. Jenkis S. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 1155 (1932).
14. Jeager R., Robinson R., *J. Chem. Soc.*, **1941**, 744.

MICHAEL REACTION OF 4-X-DEOXYBENZOINS WITH METHYLVINYLKETONE

by E. CZERWIŃSKA-FEJGIN and W. POLACZKOWA

Department of Organic Chemistry, Institute of Technology, Warszawa

Michael condensation of 4-X-deoxybenzoins (X = NO₂, Cl, OCH₃) with methylvinylketone in the presence of sodium ethoxide led to 1-phenyl-2(p-X-phenyl)-hexane-1,5-diones (mps. 97—98, 73—75, 84—86°C respectively).

In 4-chlorodeoxybenzoin condensation two products were obtained: adduct I and isomeric cyclic aldol II [3-hydroxy-3-phenyl-4(p-chlorophenyl)cyclohexanone (m.p. 199—201,5°)]. The structure of these products was proved by preparation of the disemicarbazone of adduct I and of the mono-2,4-dinitrophenylhydrazone of aldol II.

The observed reactivity of 4-X-deoxybenzoins is as follows: 4-NO₂ > 4-Cl > > 4-OCH₃. This can be explained by the influence of the *para* substituent on the stability of the mesomeric anion formed in the first step of the Michael reaction.

The condensation of 4-cyanodeoxybenzoin with methylvinylketone in the presence of Triton B gave the corresponding derivative of cyclohexenone.