ROCZNIKI CHEMII
ANN. SOC. CHIM. POLONORUM
43, 1945 (1969)

RETROGRESJA I CYKLIZACJA W REAKCJI MICHAELA 4′-NITRODEZOKSYBENZOINY Z BENZYLIDENOACETYLOOCTANEM ETYLU

Daniela BUZA i Adam GRYFF-KELLER

Katedra Chemii Organicznej Politechniki, Warszawa

Zbadano kondensację Michaela 4′-nitrodezoksybenzoiny z benzylidenoacetylooctanem etylu wyodrębniając z produktów reakcji 4,5-dwufenylo-3-(4′-nitrofenylo)-cykloheksen-2-on-1 oraz 4′-nitro-α-fenylochalkon. Ustalono budowę obu wyodrębnionych związków.

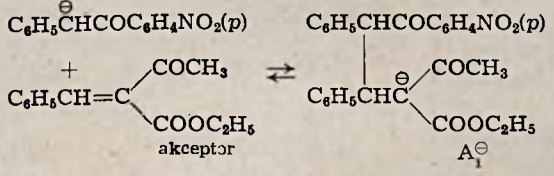
Исследована конденсация Михаэла 4′-нитродезоксибензоина с этиловым эфиром 2-бензилиденацетоуксусной кислоты. Из продуктов реакции выделены 4′-нитро-α-фенилхалкон и 4,5-дифенил-3-(4′-нитрофенил)-циклогексен-2-он-1. Определены структуры обоих соединений.

The Michael condensation of 4′-nitrodeoxybenzoin with ethyl benzylidene acetoacetate has been studied; 4,5-diphenyl-3-(4′-nitrophenyl)-cyclohexene-2-one-1 and 4′-nitro-α-phenylchalcone have been isolated and their structure proved.

Badanie reakcji Michaela 4′-nitrodezoksybenzoiny (NDB) z benzylidenoacetylooctanem etylu (BAO) podjęliśmy w związku z obserwacją, że reakcję tę cechuje duża wrażliwość na zmiany środowiska — mianowicie w etanolu głównym produktem reakcji jest 4′-nitro-α-fenylochalkon (produkt retrogresji, PR) natomiast w metanolu — 4,5-dwufenylo-3-(4′-nitrofenylo)-cykloheksen-2-on-1 (keton cykliczny, K), poprzednio nie wyodrębniony w stanie krystalicznym [1].

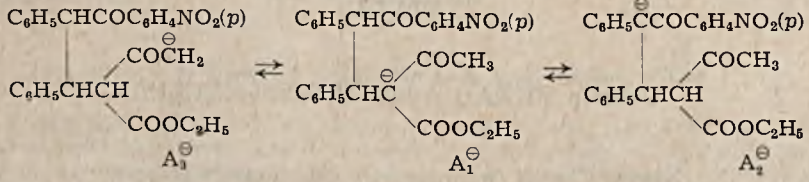
Jak wiadomo, pierwszym etapem kondensacji Michaela jest reakcja zasady z donorem prowadząca do karboanionu D^-, który następnie atakuje najbardziej dodatni węgiel układu sprzężonego w akceptorze tworząc karboanion $A_1^{\ominus}$:

$$\underset{\text{donor}}{C_6H_5CH_2COC_6H_4NO_2(p)} + B^{\ominus} \rightleftarrows \underset{D^{\ominus}}{C_6H_5\overset{\ominus}{C}HCOC_6H_4NO_2(p)} + BH$$



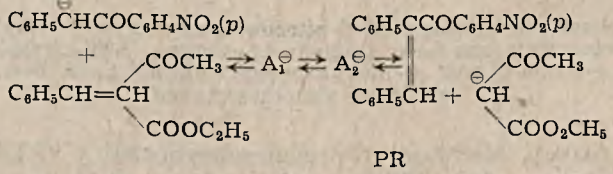
W kolejnym etapie karboanion $A_1^{\ominus}$ może ulegać protonowaniu na addukt albo w reakcji z cząsteczką donora, albo przez zobojętnienie po zakończeniu reakcji. Sądzimy, że w rozpatrywanym przypadku pierwszy

sposób protonowania anionu $A_1^{\ominus}$ jest mało prawdopodobny nawet w przypadku niedomiaru zasady, z uwagi na to, że addukt byłby mocniejszym kwasem niż donor. Można więc przypuszczać, że do chwili zobojętnienia mieszaniny anion $A_1^{\ominus}$ nie ulega protonowaniu, dzięki czemu istnieją warunki sprzyjające reakcjom wtórnym. Z danych literatury [2] wiadomo, że dla karboanionów typu $A_1^{\ominus}$ możliwe są następujące przegrupowania tautomeryczne:



Każdy z tych tautomerycznych anionów może ulegać dalszym reakcjom z wytworzeniem różnych produktów ($A_1^{\ominus}$ — produktu addycji, $A_2^{\ominus}$ — produktu retrogresji, $A_3^{\ominus}$ — produktu cyklizacji). Widocznie, reakcje $A_2^{\ominus}$ i $A_3^{\ominus}$ zachodzą szybciej niż protonowanie anionu $A_1^{\ominus}$, który jest najtrwalszy, jako najbardziej stabilizowany rezonansem.

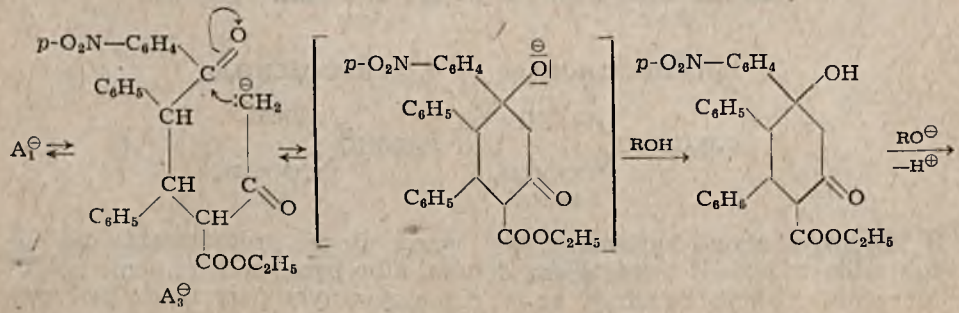
Jedną z ogólnie znanych reakcji wtórnych produktu addycji jest retrogresja, która może przebiegać w dwóch kierunkach: z odtworzeniem substratów lub z wytworzeniem dwóch nowych związków. W badanym przez nas przypadku proces retrogresji ilustruje równanie:

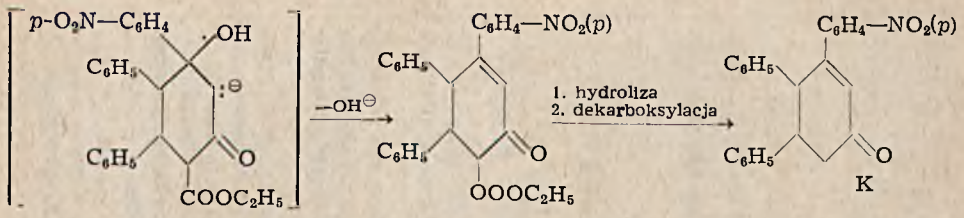


PR

Siłą napędową tej reakcji jest powstawanie najsłabszej zasady. Anion acetylooctanowy jest z pewnością słabszą zasadą niż anion wywodzący się od NDB ($D^{\ominus}$) oraz niż $A_2^{\ominus}$. Zatem w tendencji do powstawania anionu acetylooctanowego należy, naszym zdaniem, upatrywać główną przyczynę łatwej retrogresji.

Drugą reakcją wtórną, która może współzawodniczyć z retrogresją, jest cyklizacja produktu addycji na pochodne cykloheksenonu. Jest to proces nieodwracalny, obejmujący wewnątrzcząsteczkową aldolizację anionu $A_3^{\ominus}$, wydzielenie wody i dekarboksylację, przebiegający często samorzutnie w warunkach reakcji Michaela [3]. W rozpatrywanym przypadku powstanie ketonu cyklicznego ilustruje następujący schemat:





Produkt wewnątrzcząsteczkowej aldolizacji anionu $A_3^{\ominus}$ ulega protonowaniu na β-hydroksyketon, prawdopodobnie w reakcji z cząsteczką rozpuszczalnika. Zatem rozpuszczalniki o silniejszych własnościach kwasowych powinny sprzyjać cyklizacji. Jest to zgodne z naszymi obserwacjami: w metanolu (pK_{auto} = 16,7 [4]) uzyskuje się znaczną przewagę ketonu cyklicznego nad produktem retrogresji, natomiast w etanolu (pK_{auto} = = 19,1 [4]), wobec nieco trudniejszego protonowania, przeważa współzawodnicząca z cyklizacją retrogresja.

W celu ustalenia optymalnych warunków cyklizacji i retrogresji wykonaliśmy serie doświadczeń w etanolu oraz w metanolu. Przebieg reakcji śledziliśmy metodą chromatografii cienkowarstwowej. Wyniki doświadczeń podano w tabl. 1—3.

Wzorując się na danych literatury [5] oczekiwaliśmy, że łagodne warunki reakcji zatrzymają ją na etapie adduktu. W żadnej z prób nie powiodło się jednak jego wyodrębnienie. Wobec niedomiaru zasady (tablica 1) reakcja przebiega w bardzo nieznacznym stopniu, niezależnie od tem-

Tablica 1

Reakcje NDB z BAO w obecności niedomiaru zasady

Nr dośw.	NDB g	BAO mole/1 mol NDB	Zasada mole/1 mol NDB	Rozpuszcz. cm³/1 g NDB	Temp. °C	Czas reakcji godz.	Wynik reakcji
1	0,48	2	MeONa 0,02	MeOH 40 C_6H_6 80	18 58	1,75 0,75	zregenerowano 0,25 g NDB (t.t. 158—159°)
2	0,48	2	MeONa 0,04	MeOH 40 C_6H_6 80	19 58	1,0 0,5	zregenerowano 0,22 g NDB (t.t. 158—159°)
3	0,48	2	MeONa 0,2	MeOH 25 C_6H_6 80	19 58	0,5 0,5	zregenerowano 0,22 g NDB (t.t. 158—159°)
14	0,24	2	MeONa 0,1	MeOH 8 C_6H_6 120	62	5,0	chromatografia płytkowa: BAO i NDB, ślady PR i K (tabl. 2)

peratury i czasu jej trwania, natomiast w obecności równomolowych ilości zasady (tabl. 2) już w początkowym okresie reakcji obserwuje się produkty reakcji wtórnych.

Decydujący wpływ na kierunek reakcji wywiera rozpuszczalnik.

Tablica 2

Chromatografia płytkowa produktów reakcji NDB z BAC

Nr dośw.	NDB g	BAO mole/1 mol NDB	Zasada mole/1 mol NDB	Rozpuszcz. cm³/1 g NDB	Temp. °C	Czas reakcji godz.	Schemat chromatogramu[a] S[b]	A[c]	B[c]	K	BAO	NDB	PR[d]	Wnioski
4	0,24	1,1	EtONa 1,0	EtOH 210	18	0,5	+			++	+++	+++	+	Powstają oba produkty; więcej K niż PR. Ilość smół zwiększa się w czasie.
						24	+++	+	+	+++			++	
5	0,24	1,1	EtONa 1,0	EtOH 210	78	0,25	+		+	+			+++	Reakcja zakończona po 15 min. Zdecydowana przewaga PR. Mało smół
						1,0	+		+	+			+++	
						4,5	++		+	+			+++	
6	0,24	2,0	EtONa 1,0	EtOH 210	78	0,25	+		+	+			+++	j.w. (wyodrębniono krystaliczny PR—p. tabl. 3)
						1,0	+		+	+			+++	
7	0,24	1,1	EtONa 1,0	EtOH 8 C_6H_6 100	71	0,25	+		+	+		+	+++	Powstają oba produkty; więcej PR niż K. Ilość smół zwiększa się w czasie
						5,0	+++		++	++		+	+++	
8	0,24	2,0	MeONa 1,0	MeOH 210	18	0,5	+	+			+++	+++		Reakcja biegnie powoli. Powstaje jedynie K, brak PR. Duża ilość smół uniemożliwia wydzielenie krystalicznego produktu
						2,5	++	+		++	++	++		
						22,0	+++	+	+	+++	+			
9	0,24	2,0	MeONa 1,0	MeOH 210	64	0,25	+			++	+	+	+	Przeważa K, ślady PR; duża ilość smół utrudnia wyodrębnienie krystalicznego produktu (p. tabl. 3)
						6,0	+++	+	+	+++	+		+	
10	0,24	1,0	MeONa 1,0	MeOH 170	64	0,25	+	+		++	+	+	+	Przeważa K, ślady PR; ilość smół zwiększa się w czasie. Pozostaje nieprzereagowana NDB
						1,0	+	+	+	+++		+	+	
						4,5	++	+	+	+++		+	+	
11	0,5	1,1	MeONa 2,0	MeOH 180	64	0,25	+	+	+	++		+	+	j.w. (wyodrębniono krystaliczny K—p. tabl. 3)
						1,0	++	+	++	+++		+	+	

12	0,24	1,1	KOH 1,0	MeOH	210	18	0,66 4,0 25,0	+ ++ +++	+ + ++		++ +++	+++ ++	+++ ++		Reakcja biegnie powoli. Powstaje jedynie K, brak PR. Duża ilość smół uniemożliwia wydzielenie krystalicznego produktu
13	0,24	1,1	KOH 1,0	MeOH	210	64	0,25 1,0 10,0	+ +++	+ +		++ +++ +++	++ +	++ + +	+ + +	Przeważa K, ślady PR. Duża ilość smół utrudnia wyodrębnienie krystalicznego produktu (p. tabl. 3)
14	0,24	2,0	MeONa 0,1	MeOH C_6H_6	8 120	62	5,0	+	+	+	+	+++	+++	+	Nieznaczny stopień przereagowania; nawet po 5 godz. Ślady obu produktów
15	0,24	2,0	MeONa 1,0	MeOH C_6H_6	8 120	18	0,5 2,0 24,0	+ + +++	+ + +	+ + +	+ +++	+++ +++ +	+++ +++ +	+ + +	Reakcja biegnie powoli. Przewaga PR, ślady substratów. Duża ilość smół uniemożliwia wydzielenie produktu krystalicznego
16	0,24	2,0	MeONa 1,0	MeOH C_6H_6	8 120	62	0,25 4,0	+ ++	+ ++	+ ++	++ +++	++ +	++ +	++ ++	Powstają oba produkty, nieco więcej K niż PR; dużo smół

[a] Stosowane na schemacie symbole wyrażają ilości produktów oszacowane w przybliżeniu na podstawie intensywności plam na chromatogramach: + ślad, ++ mało, +++ dużo.
[b] Substancje smoliste pozostające na starcie.
[c] Plamy odpowiadające substancjom niezidentyfikowanym.
[d] Po rozwinięciu chromatogramów mieszaniną benzenu i benzyny (3 : 2) uzyskiwano rozdzielenie plamy odpowiadającej PR na dwie plamy, co wskazuje na to, że produkt retrogresji (PR) jest mieszaniną izomerów[9]).

W metanolu, zarówno w obecności 1 mola KOH jak i 1 mola MeONa, głównym produktem jest keton cykliczny, obok którego powstaje produkt retrogresji w niewielkich ilościach. Natomiast w etanolu zdecydowanie przeważa produkt retrogresji nad ketonem cyklicznym. W tablicy 3 podano optymalne warunki otrzymywania obu tych związków.

Budowę ketonu cyklicznego potwierdzają jego widma IR i UV, analiza elementarna oraz tworzenie 2,4-dwunitrofenylohydrazonu. Ponadto oksym tego ketonu poddany aromatyzacji tworzy aminę aromatyczną *.

Przyjętą [1] budowę produktu retrogresji udowodniliśmy jego jednoznaczną syntezą:

Dodatkowe potwierdzenie przebiegu kondensacji Michaela NDB z BAO oraz budowy obu jej produktów uzyskaliśmy prowadząc analogiczne reakcje NDB z benzylidenoacetonem oraz z benzylidenomalonianem etylu. Zgodnie z oczekiwaniem w pierwszym przypadku powstaje wyłącznie keton cykliczny (K), a w drugim — produkt retrogresji (PR), co stwierdziliśmy za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały wyjściowe

4'-Nitrodezoksybenzoinę (NDB, $C_6H_5CH_2COC_6H_4NO_2$-*p*) otrzymano metodą Kröhnkego [6], a oczyszczano wg [1] (λ_{max} = 263 nm, ε 14700 w etanolu; $\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1} w oleju parafinowym).

2,4-Dwunitrofenylohydrazon otrzymano przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 5 min 0,3 g NDB i 0,3 g 2,4-dwunitrofenylohydrazyny w 30 cm^3 etanolu i 2 cm^3 stęż. kwasu solnego. Po krystalizacji z kwasu octowego i przemyciu alkoholem t.t. 205°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{20}H_{15}O_6N_5$ — Obliczono: 16,63% N;
otrzymano: 17,01% N.

Benzylidenoacetylooctan etylu (BAO) krystalizowano z etanolu, t.t. 62—63°.

Kondensacja Michaela NDB z BAO

A. Kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej

Do roztworu (zawiesiny) substratów w odpowiednim rozpuszczalniku wkraplano w ciągu 3—5 min 0,5 m roztwór zasady, utrzymując odpowiednią temperaturę przez określony czas. W pewnych odstępach czasu pobierano pipetą 5 cm^3 mieszaniny, dodawano 5 cm^3 benzenu, zobojętniano rozc. HCl, ekstrakt przemywano wodą, suszono i analizowano metodą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z żelem krzemionkowym G. Do rozwijania chromatogramów stosowano roztwór składający się z 5% obj. eteru i 95% obj. CCl_4; proces rozwijania powtarzano dwu lub trzykrotnie. Szczegółowe warunki reakcji i wyniki chromatografii podano w tabl. 2. Plamy na chromatogramach identyfikowano przez porównanie z chromatogramami substancji wzorcowych (p. B i C).

---

* Oksymy pochodnych cykloheksen-2-onu-1 ogrzewane z bezwodnikiem octowym, chlorkiem acetylu i pirydyną ulegają aromatyzacji na aminy aromatyczne [1], których obecność można z łatwością stwierdzić przez dwuazowanie i sprzęganie z β-naftolem. Próba ta jest niesłychanie czuła i stanowi doskonałą metodę wykrywania nawet śladów ketonów cyklicznych, pochodnych cykloheksen-2-onu-1.

B. 4,5-Dwufenylo-3-(4′-nitrofenylo)-cykloheksen-2-on-1 (keton cykliczny, K)

Do wrzącego roztworu NDB i BAO w bezw. metanolu wkroplono 0,5 m roztwór zasady w metanolu w ciągu 3—5 min. Po zakończeniu ogrzewania roztwór zobojętniano i zagęszczano pod zmn. ciśn., wydzielony osad przemywano metanolem, ciepłą wodą i metanolem. Z pozostałości wytrącano wodą krzepnący olej, z którego po krystalizacji z acetonu uzyskiwano pewne ilości produktu krystalicznego. Sumaryczna wydajność wydzielonej substancji krystalicznej (t.t. 215—220°) wynosi ok. 25%. Dokładne warunki i wyniki reakcji zestawiono w tabl. 3.

Tablica 3

Warunki i wyniki reakcji otrzymywania PR i K

Nr dośw.	NDB g	BAO	Zasada	Rozpuszcz. cm³/1 g NDB	Temp. °C	Czas reakcji min	Produkt reakcji* (wydajność)
		mole/1 mol NDB					
6	0,24	2,0	EtONa 1,0	EtOH 210	78	60	0,14 g PR t.t. 148—150° (42,6%)
6a	2,0	2,0	EtONa 1,0	EtOH 45	78	40	1,23 g PR t.t. 148—151° (46,7%)
11	0,5	1,1	MeONa 2,0	MeOH 180	64	240	0,12 g K t.t. 215—220° (15,7%)
13a	0,5	1,1	KOH 1,0	MeOH 180	64	60	0,17 g K t.t. 217—220° (22%)
13b	1,0	1,1	KOH 1,0	MeOH 180	64	60	0,38 g K t.t. 215—218° (25%)
9	0,24	2,0	MeONa 1,0	MeOH 210	64	60	0,07 g K t.t. 215—218° (19%)

* Oba związki wydzielano przez krystalizację. Próby chromatograficznego wydzielenia nie dały pozytywnego wyniku.

Po kilkakrotnej krystalizacji z acetonu produkt ma t.t. 224—224,5° (λ_{max} = 297 nm, ε 21000; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1662 cm^{-1}).

Analiza:

Dla wzoru $C_{24}H_{19}O_3N$ — Obliczono: 78,05% C, 5,15% H, 3,79% N;
otrzymano: 77,81% C, 5,31% H, 4,00% N.

2,4-Dwunitrofenylohydrazon otrzymano analogicznie do poprzedniego z 4′-nitrodezoksybenzoiny; odsączony na gorąco, czerwony osad po przemyciu alkoholem ma t.t. 267° (z rozkł.).

Analiza:

Dla wzoru $C_{30}H_{23}O_6N_5$ — Obliczono: 12,75% N;
otrzymano: 12,57% N.

C. 4′-Nitro-α-fenylochalkon (produkt retrogresji, PR)

Do wrzącego roztworu NDB i BAO w bezw. etanolu wkroplono w ciągu 3—5 min 0,5 m roztwór zasady w etanolu. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę chłodzono, zobojętniano i pozostawiano na noc w lodówce. Wydzielony produkt po przemyciu ciepłą wodą i alkoholem ma t.t. 149—151°; wyd. ok. 45%*. Dokładne warunki i wyniki reakcji podano w tabl. 3.

Kondensacja NDB z aldehydem benzoesowym

Przez zawiesinę 1,3 g NDB w 20 cm³ świeżo destylowanego aldehydu benzoesowego przepuszczano 6 godz. silnym strumieniem suchy chlorowodór, utrzymując

* Produkt jest mieszaniną izomerów geometrycznych[9] (tablica 2).

temp. ok. 0° (po ok. 3 godz. NDB rozpuszcza się całkowicie) i pozostawiono 18 godz. w lodówce. Następnie dodano 50 cm³ benzenu, przemyto wodą do odczynu obojętnego i oddestylowano z parą wodną benzaldehyd. Pozostały krzepnący olej po krystalizacji z etanolu dał 0,68 g produktu o t.t. 147—150°, który nie dawał obniżenia t.t. w mieszaninie z produktem retrogresji (PR) otrzymanym w reakcji NDB z BAO *.

Otrzymano 16.XII.1967
(w ostatecznej redakcji 24.IV.1969).

LITERATURA CYTOWANA

1. Buza D., Polaczkowa W., *Roczniki Chem.*, 39, 545 (1965).
2. Thorpe J. F., Young W. J., *J. Chem. Soc.*, **77**, 940 (1900); Ingold C K., Powell W. J., *ibid.*, **119**, 1976 (1921).
3. Knoevenagel E., *Ann.*, **281**, 25 (1894); Czerwińska-Fejgin E., Polaczkowa W., Sokołowska A., *Roczniki Chem.*, **32**, 265 (1958).
4. Danner P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 2832 (1922); Bjerrum, Unmack Zechmeister, *Kgl. Danske Videnskab. Selskab, Math.-fys. Medd.*, **5**, No 11, 18 (1925); *Chem. Zentr.*, **1925**, I, 2680.
5. Czerwińska-Fejgin E., Polaczkowa W., *Roczniki Chem.*, **40**, 615 (1966).
6. Kröhnke F., Vogt J., *Ann.*, **589**, 26 (1954).
7. Black W. B., Lutz R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5990 (1953); Stobe H., Wilson F. J., *Ann.*, **374**, 237 (1910).
8. Dithey W., Neuhas L., Schommer W., *J. prakt. Chem.*, **123**, 253 (1929).
9. Buza D., Gryff-Keller A., *Roczniki Chem.*, w druku.

RETROGRESSION AND CYCLIZATION IN THE MICHAEL CONDENSATION OF 4′-NITRODEOXYBENZOIN WITH ETHYL BENZYLIDENE ACETOACETATE

by D. BUZA and A. GRYFF-KELLER

Department of Organic Chemistry, Polytechnical University, Warszawa

The Michael condensation of 4′-nitrodeoxybenzoin with ethyl benzylidene acetoacetate, being unusually sensitive to the reaction medium, carried out in a methanolic solution of MeONa (1 mole) gives cyclic ketone 4,5-diphenyl-3-(4′-nitrophenyl)-cyclohexene-2-one-1, m.p. 224—224.5°C; 2,4-dinitrophenylohydrazone m.p. 267°C with decomp. as the main product. On the other hand in an ethanolic solution of EtONa (1 mole) retrogression takes place and the main product is 4′-nitro-α-phenylchalcone, m.p. 149—151°C.

The structures of the above mentioned products were established by their UV and IR spectra and by the aromatization of the oxime of the former one and by the unequivocal synthesis from 4′-nitrodeoxybenzoin and benzaldehyde of the latter. The open-chain ketone (adduct) has never been isolated. The mechanism of the reaction was discussed.

Probably the primarily formed anion undergoes competitive secondary transformations more easily, than the protonation to the adduct.

* Próba syntezy PR z NDB i benzaldehydu wobec MeONa wykonana przez analogię do otrzymywania 4′-nitrochalkonu nie dała pozytywnego wyniku [8]).