

ULRICH SCHMIDT und MARTIN SCHWOCHAU

 β -Polycarbonylverbindungen, IÜber „geschützte“ β -Ketosäuren und eine Synthese von Äthynylketonen aus gemischten Anhydriden

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

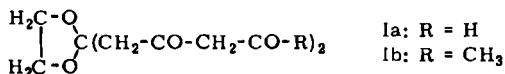
(Eingegangen am 24. Dezember 1963)

Die stabilen Äthylenacetale, Äthylenhemithioacetale und Äthylenmercaptole der Acetessigsäure (IV, V, VI) und das Äthylenhemithioacetal des Acetondicarbonsäure-monoäthylesters (III) werden hergestellt. — Eine neue Synthese von Äthynylketonen aus Lithiumacetyliden und Carbonsäure-äthylkohlenensäure-anhydriden wird beschrieben, in die auch empfindliche Carbonsäuren, wie die Äthylenhemithioacetalensäure III und Butylacetylen-carbonsäure eingesetzt werden.

β -Di- und Polycarbonylverbindungen sind als Zwischenprodukte bei der Biosynthese zahlreicher, auf dem „Acetatweg“ entstandener Naturstoffe postuliert worden¹⁻⁶⁾.

Im Hinblick auf die Biosynthese interessante Modellkondensationen von Tricarbonylverbindungen hat zuerst J. N. COLLIE⁷⁾ ausgeführt. Seine Ergebnisse sind von A. J. BIRCH⁸⁾ in den letzten zehn Jahren teilweise korrigiert und wesentlich erweitert worden. Kondensationsreaktionen der sehr schwer zugänglichen und labilen höheren β -Polycarbonylverbindungen hat man bisher nicht untersucht.

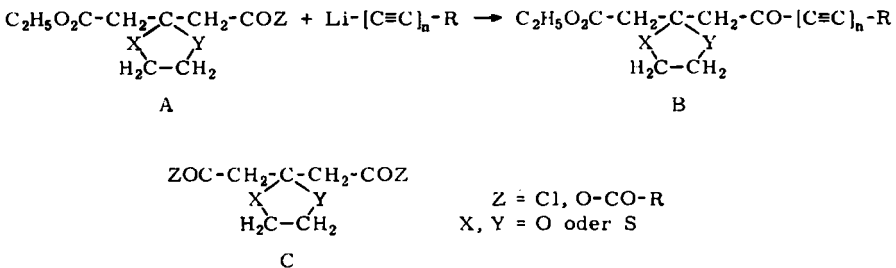
Die Reihe der β -Carbonylverbindungen fand bis vor kurzem schon bei den — durch Hydrolyse von γ -Pyronen gut zugänglichen — β,δ -Tricarbonylverbindungen ihr Ende. Kürzlich hat A. J. BIRCH⁹⁾ die am mittleren Carbonyl geschützten Pentaketon-monoacetale Ia und



- 1) J. N. COLLIE, Proc. chem. Soc. [London] **23**, 230 [1907]; J. chem. Soc. [London] **91**, 1806 [1907].
- 2) R. ROBINSON, The Structural Relations of Natural Products, The Clarendon Press, Oxford 1955.
- 3) A. J. BIRCH in L. ZECHMEISTER, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. **14**, S. 186, Springer-Verlag, Wien 1957.
- 4) R. B. WOODWARD, Angew. Chem. **68**, 13 [1956]; **69**, 50 [1957].
- 5) F. LYNEN und M. TADA, Angew. Chem. **73**, 513 [1961].
- 6) P. BERNFELD, Biogenesis of Natural Compounds, Pergamon Press, New York 1963.
- 7) J. N. COLLIE, J. chem. Soc. [London] **63**, 329 [1893]; **91**, 1806 [1907]; J. N. COLLIE und T. P. HILDITCH, ebenda **91**, 787 [1907]; J. N. COLLIE und W. S. MYERS, ebenda **63**, 122 [1893].
- 8) A. J. BIRCH, D. W. CAMERON und R. W. RICKARDS, J. chem. Soc. [London] **1960**, 4395.
- 9) A. J. BIRCH, P. FITTON, D. C. C. SMITH, D. E. STEERE und A. R. STELFOX, J. chem. Soc. [London] **1963**, 2209.

Ib durch Ozonolyse und Reduktion aus schwierig zugänglichen 4.7-Dihydro-indanon-(2)-acetalen bereitet. Die stabilere Verbindung Ib erhielt man nur in einem 20-mg-Ansatz als farbloses Harz*).

Nach folgendem Schema hatten wir die Synthese von β -Polycarbonylverbindungen angegriffen¹⁰⁾:



Angesichts der leichten Hydratisierbarkeit der mit Carbonylgruppen konjugierten Acetylenbindung könnte das Äthynylketon B — bei $n = 1$ — als potentielle β -Tetracarboxylverbindung dienen. Durch Einsatz von Di- und Triacetylenen ($n = 2, 3$) und des bifunktionellen Säurederivats C sollte sich die Reaktionsfolge auch auf die Synthese höherer β -Polycarbonylverbindungen ausdehnen lassen.

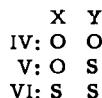
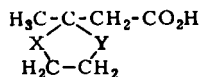
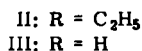
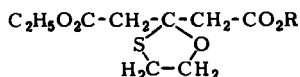
SYNTHESE GESCHÜTZTER β -CARBOXYLVERBINDUNGEN

Zur Herstellung eines Chlorids oder Anhydrids des Acetondicarbonsäure-monoäthylesters mit acetalisierter Carbonylgruppe (A) mußte der Acetondicarbonsäure-diäthylester in ein Acetal umgewandelt werden, das die alkalische Halbverseifung des Diesters übersteht, gegen schwache Säuren bei der Aufarbeitung resistent ist, in der metallorganischen Umsetzung mit dem Acetylid erhalten bleibt und sich trotzdem — in Anbetracht der großen Säureempfindlichkeit der erwünschten β -Polycarbonylverbindungen — unter milden Bedingungen wieder spalten läßt. Allen diesen Anforderungen genügte das Äthylenhemithioacetal II, das zwar gegen schwache Säuren stabil ist, sich aber durch Einwirkung von Schwermetallsalzen leicht spalten läßt.

Wir hatten zunächst im Modellversuch die Verseifung des Äthylenacetals, Äthylenhemithioacetals und Äthylenmercaptols des Acetessigsäure-äthylesters zu den freien Säuren untersucht. Alle drei „geschützten“ Acetessigsäuren (IV, V, VI) erwiesen sich — im Unterschied zu dem offenen Acetal (β,β -Diäthoxy-buttersäure) — als stabil und konnten im Vakuum destilliert werden. Wir haben später die Äthylenhemithioacetale bevorzugt, die säurestabiler als die schwefelfreien Verbindungen sind und, verglichen mit den Äthylenmercaptolen, niedriger siedend und leichter zugänglich sind.

*¹⁾ *Anm. b. d. Korr. (15. 4. 64)*: H. STETTER und S. VESTNER, Chem. Ber. 97, 169 [1964], haben durch Esterkondensation zwischen dem Äthylenacetal des Acetessigsäure-methylesters und dem Monoäthylenacetal des Acetylacetons Nonan-tetraon-(2.4.6.8)-diacetal gewonnen. Die Acetalspaltung lieferte nicht das freie Tetraketone, sondern dessen Auto-kondensationsprodukt 4.6-Dihydroxy-2-methyl-acetophenon. — 1.7-Diphenyl-heptan-tetraon-(1.3.5.7) haben unlängst M. L. MILES, T. M. HARRIS und CH. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 85, 3884 [1963], durch Umsetzung von Benzoesäureester mit Benzoylacetyl-aceton-natriumsalz hergestellt. Ob sich diese Methode auch auf die Herstellung aliphatischer Tetraketone ausdehnen läßt, ist nicht bekannt.

¹⁰⁾ Diplomarb. M. SCHWOCHAU, Univ. Freiburg i. Br. 1963.



Auch Acetondicarbonsäure-diäthylester läßt sich in guter Ausbeute zum Oxathiolan II mercaptalisieren, dessen Halbverseifung zum stabilen Acetondicarbonsäure-mono-äthylester-äthylenhemithioacetal (III) führt, das durch Vakuumdestillation gereinigt werden kann.

ÄTHINYLKETONE AUS GEMISCHTEN ANHYDRIDEN

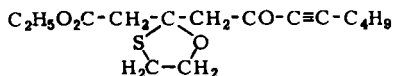
Äthynylketone sind bisher vorwiegend durch Oxydation sekundärer Äthynylalkohole gewonnen worden¹¹⁾. Die Umsetzung von Säurechloriden mit *Alkali*- und *Magnesium*-acetylenen verläuft wenig ertragreich¹¹⁾. Die in vielen organischen Lösungsmitteln löslichen Silberacetylide ergeben dagegen gute Ausbeuten an Äthynylketonen¹²⁾. Die Reaktion *symmetrischer* Anhydride mit Acetylen-Grignard-Verbindungen führt bei tiefen Temperaturen und inverser Reaktionsführung ebenfalls zum Erfolg¹³⁾.

Zur Verknüpfung der Hemithioacetalcarbonsäure III mit einem Acetylid ist der Weg über ein Säurechlorid nicht gangbar. Hier und bei den drei Äthylenacetalen der Acetessigsäure ist es uns nie gelungen, ein stabiles Säurechlorid zu isolieren. — Die Umsetzung eines *symmetrischen* Anhydrids der Säure III ist sicher möglich, in Anbetracht der Ausnutzung nur einer Hälfte des schwierig zugänglichen Anhydrids aber unökonomisch.

Wir haben deshalb die Eignung der in der Peptidsynthese bewährten *gemischten* Kohlensäure-carbonsäure-anhydride für die Äthynylketonsynthese untersucht:

Triäthylammoniumbutyrat wurde mit Chlorameisensäure-äthylester zum gemischten Anhydrid umgesetzt, das mit Lithium-phenylacetylid und -butylacetylid in 50–60-proz. Ausbeute zu Phenyl-butyl-äthyl- oder Butyl-butyl-äthyl-äthynylketonen reagierte. Das bei der Anhydridbildung entstandene Triäthylammoniumchlorid mußte vor der Umsetzung mit dem Acetylid entfernt werden. Beim Buttersäure-äthylkohlenstoff-anhydrid, das bei Raumtemperatur stabil ist, genügte Ausschütteln mit Wasser. Man arbeitete in diesem Falle in Petroläther, der das Anhydrid gut löst, aber Wasser kaum aufnimmt.

Die analoge Umsetzung mit der Acetalsäure III verlief erst glatt, als man die Labilität des gemischten Anhydrids berücksichtigte. Durch Umsetzung mit Lithium-butylacetylid bei sehr tiefer Temperatur entstand das Äthynylketon VII in 63-proz. Ausbeute.



VII



VIII

¹¹⁾ R. A. RAPHAEL, *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworths Scientific Publications, London 1955.

¹²⁾ R. B. DAVIS und D. H. SCHEIBER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1675 [1956].

¹³⁾ J. HEILBRON, E. R. H. JONES, T. B. TOOGOOD und B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* [London] **1949**, 1827.

Sinngemäß führte der Einsatz von gemischten Anhydriden der Acetylen-carbonsäure zu Diäthynyl-ketonen. Aus Butylacetylen-carbonsäure entstand das Keton VIII in 80-proz. Ausbeute.

Wir versuchen die Synthese von Äthynylketonen und Diäthynyl-ketonen besonders im Hinblick auf die Gewinnung von β -Polycarbonylverbindungen weiter auszubauen.

Für die Unterstützung unserer Untersuchungen danken wir herzlich der E. MERCK AG, Darmstadt, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Acetessigsäure-äthylenacetal (IV): 17.5 g *Acetessigsäure-äthylester-äthylenacetal*¹⁴⁾ werden in einer Lösung von 5.6 g *KOH* in 70 ccm 90-proz. Äthanol 5 Stdn. rückfließend gekocht. Man dampft i. Vak. zur Trockne, löst in wenig Wasser, versetzt mit 5 g konz. Schwefelsäure in 50 ccm Eiswasser und schüttelt sofort 3 mal mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformlösungen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert bei der Destillation 10.0 g *IV* vom Sdp._{0.3} 95°. n_D^{20} 1.4513.

$C_6H_{10}O_4$ (146.1) Ber. C 49.31 H 6.90 Gef. C 49.28 H 7.04

Acetessigsäure-äthylenhemithioacetal (V): *Acetessigsäure-äthylester-äthylenhemithioacetal*¹⁵⁾ wird verseift, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 80% d. Th. *V* vom Sdp._{0.1} 95°. n_D^{20} 1.5103.

$C_6H_{10}O_3S$ (162.2) Ber. C 44.42 H 6.21 S 19.76 Gef. C 44.19 H 6.07 S 19.8

Acetessigsäure-äthylenmercaptol (VI): 0.10 Mol *Acetessigsäure-äthylester-äthylenmercaptol*¹⁶⁾ werden wie bei *IV* verseift, Ausb. 85% d. Th. *VI* vom Sdp._{0.2} 125°. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 69°.

$C_6H_{10}O_2S_2$ (178.3) Ber. C 40.42 H 5.65 S 35.97 Gef. C 40.48 H 5.85 S 36.05

Acetondicarbonsäure-diäthylester-äthylenhemithioacetal (II): 101 g *Acetondicarbonsäure-diäthylester*, 32 g β -*Mercapto-äthanol*, 500 ccm absol. Toluol und 200 mg wasserfreie *p*-Toluol-sulfonsäure werden 4 Stdn. in einer Azeotropveresterungsapparatur gekocht, deren Wasserabscheider mit 5 g Magnesiumperchlorat gefüllt ist. Die noch warme Reaktionslösung wird mit 10 g wasserfreiem Natriumcarbonat geschüttelt, solange noch Gasentwicklung festzustellen ist. Man filtriert, dampft i. Vak. ein und destilliert den Rückstand i. Hochvak. aus einem Säbelkolben. Das Destillat ergibt beim Fraktionieren nach einem Vorlauf aus Acetondicarbonsäure-diäthylester 65–75 g *II* vom Sdp._{0.05} 135°. n_D^{20} 1.4862.

$C_{11}H_{18}O_5S$ (262.3) Ber. C 50.36 H 6.92 S 12.22 Gef. C 50.65 H 6.74 S 12.10

Acetondicarbonsäure-monoäthylester-äthylenhemithioacetal (III): 26.2 g *II* werden unter Rückfluß mit 5.6 g *KOH* in 200 ccm 70-proz. Äthanol 3 Stdn. gekocht. Man dampft i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit 20 ccm Wasser und 200 ccm Chloroform und gibt unter Schütteln langsam eine Lösung von 5 g H_2SO_4 in 50 ccm Eiswasser dazu. Nach dem Abtrennen der Chloroformschicht wird die wäbr. Lösung noch 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden 2 mal mit gesätt. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und i. Vak. eingedampft. Destillation des Rückstandes aus einem Säbelkolben liefert 12.0 g *III* vom Sdp._{0.3} 165°. n_D^{20} 1.4992.

$C_9H_{14}O_5S$ (234.3) Ber. C 46.14 H 6.03 S 13.69 Gef. C 46.11 H 6.30 S 14.06

¹⁴⁾ E. J. SALMI, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1803 [1938].

¹⁵⁾ C. DJERASSI und M. GORMAN, J. Amer. chem. Soc. 75, 3704 [1953].

¹⁶⁾ E. J. DU PONT DE NEMOURS CO. (J. F. HARRIS), Amer. Pat. 2839445, C. A. 52, 17290 [1958].

Phenyl-butyryl-acetylen: Zu einer Lösung von 17.6 g *Buttersäure* und 20.2 g *Triäthylamin* in 1000 ccm Petroläther (90–100°) läßt man unter Rühren bei –20° 21.7 g *Chlorameisensäure-äthylester* in 100 ccm Petroläther zutropfen. Man rührt noch 1 Stde. und läßt dabei auf Raumtemperatur kommen, schüttelt dann die Lösung mehrmals mit Eiswasser durch, trocknet mit Sikkon und läßt bei –50° langsam unter Rühren 0.2 Mol 1 n *Lithium-phenylacetylid* (in Tetrahydrofuran/Äther (4:1)) eintropfen. Man rührt noch 6 Stdn. bei Raumtemperatur, schüttelt mit verd. Schwefelsäure, Wasser und wäBr. Natriumhydrogencarbonatlösung durch, trocknet mit Sikkon und erhält nach dem Abziehen des Lösungsmittels bei der Destillation des Rückstands 29.0 g (57% d. Th.) *Phenyl-butyryl-acetylen* vom Sdp.₂₀ 151°. n_D^{20} 1.5566.

$C_{12}H_{12}O$ (172.2) Ber. C 83.69 H 7.02 Gef. C 83.86 H 7.21

Butyl-butyryl-acetylen wird analog zur Phenylverbindung mit 54% d. Th. erhalten, Sdp._{2.5} 81°. n_D^{20} 1.4607.

$C_{10}H_{16}O$ (152.2) Ber. C 78.89 H 10.59 Gef. C 78.96 H 10.42

Undecin-(6)-dion-(3.5)-säure-(1)-äthylester-3-äthylenhemithioacetal (VII): In eine Lösung von 10 g *III* und 4.4 g *Triäthylamin* in 200 ccm Toluol und 100 ccm Petroläther (30–50°) läßt man bei –20° innerhalb von 10 Min. 4.9 g *Chlorameisensäure-äthylester* unter Rühren eintropfen. Man rührt noch 2 Stdn. bei –20° und filtriert bei –30° unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Drucknutsche vom Triäthylammoniumchlorid ab. Das Filtrat wird auf –50° abgekühlt und langsam mit 44 mMol 1 n *Lithium-butylacetylid* (in Äther/Tetrahydrofuran (3:1)) versetzt. Man rührt ohne weitere Kühlung, bis sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt hat, schüttelt mit Wasser, sehr verd. Schwefelsäure und gesätt. Natriumchloridlösung durch und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Bei der Destillation des Rückstands erhält man 9.5 g *VII* vom Sdp._{0.001} 135°. n_D^{20} 1.5023.

$C_{15}H_{22}O_4S$ (298.4) Ber. C 60.32 H 7.43 S 10.75 Gef. C 60.19 H 7.46 S 10.77

Tridecan-dün-(5.8)-on-(7) (VIII): In eine Lösung von 6.3 g *Heptin-(2)-säure-(1)* und 5.0 g *Triäthylamin* in 300 ccm Petroläther (30–50°)/Toluol (1:2) läßt man bei –20° langsam unter Rühren 5.5 g *Chlorameisensäure-äthylester* eintropfen. Nach 2 Stdn. Rühren bei –20° wird in einer Überdrucknutsche unter völligem Feuchtigkeitsausschluß bei –30° vom Triäthylammoniumchlorid abfiltriert. In die auf –50° gekühlte Lösung tropft man langsam unter Rühren eine Lösung von 50 mMol *Lithium-butylacetylid* in 150 ccm Äther/Tetrahydrofuran (3:1) ein und läßt nach beendetem Zutropfen langsam unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Man schüttelt mit wenig Wasser, sehr verd. Schwefelsäure, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Natriumchloridlösung aus, dampft i. Vak. ein und erhält bei der Destillation des Rückstands 7.5 g *VIII* vom Sdp._{0.001} 70°. n_D^{20} 1.4859.

$C_{13}H_{18}O$ (190.3) Ber. C 82.06 H 9.54 Gef. C 81.80 H 9.62