

Dieter Borrmann und Richard Wegler

Über die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Carbonsäurechloriden in Gegenwart tertiärer Amine, III<sup>1)</sup>

## $\beta$ -Lactone und Ketendihalogenide aus Carbonylverbindungen und Dihalogenacetylchloriden

Aus dem Chemisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 3. Juli 1968)

„In situ“ aus Dichloracetylchlorid und tertiärem Amin erzeugtes Dichlorketen addiert sich an Aldehyde und  $\alpha$ -Oxo-carbonsäure-Derivate zu  $\beta$ -Lactonen, die in Abhängigkeit von sterischen Gegebenheiten mehr oder weniger leicht durch Decarboxylierung in Ketendichloride übergehen. Dibromacetylbromid verhält sich analog. Einige Umsetzungen der neuen Ketendichloride zu anderen Keten-acetal-Derivaten werden beschrieben.

In früheren Arbeiten<sup>1)</sup> wurde dargelegt, daß man Carbonylverbindungen ohne Katalysatoren nur dann mit beliebigen Ketenen zu  $\beta$ -Lactonen umsetzen kann, wenn die Carbonyl-Doppelbindung durch geeignete Substituenten stark polarisiert ist (z. B. Chloral). Die umgekehrte Addition polarisierter Ketene an beliebige Carbonylverbindungen schien uns prüfenswert.

Schon 1962 beobachteten wir die glatte Anlagerung von „in situ“ erzeugtem Dichlorketen an Chloral unter Bildung des  $\beta$ -Lactons **1**<sup>2)</sup>. Einige nachfolgende Arbeiten von anderer Seite zeigten an Hand der Bildung von Cyclobutanonen (**2**) die Additionsfreudigkeit von „in situ“ erzeugtem Dichlorketen gegenüber Olefinen auf<sup>3-5)</sup>. Auch im Fall der Umsetzung von Tropon mit Dichlorketen erfolgt — in Analogie zur Addition von Diphenylketen — primär wahrscheinlich Cycloaddition an der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung unter Bildung von **3**, das allerdings nicht nachweisbar ist; erst in einem Sekundärschritt wird unter Bildung von **4** der Cyclobutanonring durch die enolisierte Oxo-Gruppe geöffnet<sup>6)</sup>.

1) I. Mitteil.: D. Borrmann und R. Wegler, Chem. Ber. **99**, 1245 (1966); II. Mitteil.: D. Borrmann und R. Wegler, ebenda **100**, 1575 (1967).

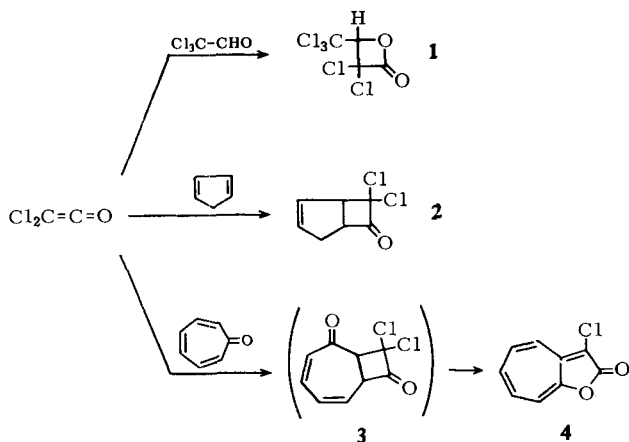
2) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. D. Borrmann und R. Wegler), D. A. S. 1214211 (1962); C. A. **64**, 19425c (1966).

3) L. Ghosez, R. Montaigne und P. Mollet, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 135.

4) H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain und E. J. Gaughan, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5257 (1965).

5) R. W. Turner und T. Seden, Chem. Commun. **1966**, 399.

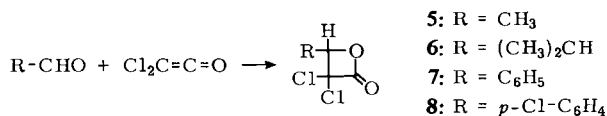
6) A. S. Kende, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 2661; J. Ciabattoni und H. W. Anderson, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 3377.



Dichloroketen wurde bisher noch nicht rein dargestellt. Für Cycloadditions-Versuche an Carbonylverbindungen ließ es sich leicht aus Dichloroacetylchlorid mit Triäthylamin bereiten.

### a) Umsetzungen mit Aldehyden

Aliphatische und aromatische Aldehyde reagieren recht glatt mit Dichlorketen unter Bildung von  $\beta$ -Lactonen **5**–**8**, die meist sogar im Vakuum unzersetzt destillierbar sind (Tab. 1).



Tab. 1.  $\beta$ -Lactone aus Aldehyden und Dichlorketen

Nr.	Molverhältnis *)	Lösungsmittel	Reakt.-Temp.	% Ausb.	Sdp./Torr.	IR $\nu_{\text{CO}}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b>5</b>	a	Äther	10°	51	56°/12	1870
<b>6</b>	b	Äther	20°	40	52°/1.5	1865
<b>7</b>	a	Chlf.	20°	30 **)	~100°/5	1867
<b>8</b>	a	Äther	20°	66	125°/3	1875

\*) a = Aldehyd : Dichloroacetylchlorid wie 1:2; b wie 3:1.

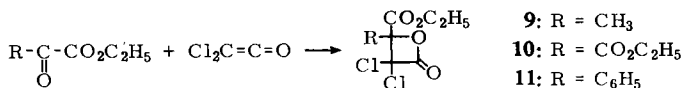
\*\*\*) Nicht ohne Zersetzung destillierbar.

### b) Umsetzungen mit $\alpha$ -Keto-carbonsäure-Derivaten

Einfache Ketone (Aceton, Cyclohexanon, Acetophenon, Benzophenon) setzen sich unter den beschriebenen milden Reaktionsbedingungen (0–20°, Abwesenheit von Katalysatoren, inertes Lösungsmittel) nicht mit Dichlorketen um. Auch bei höheren Temperaturen erfolgt keine Cycloaddition; lediglich dimere Ketene können neben den eingesetzten Ketonen nachgewiesen werden.

Hiermit erklärt sich auch die bereits erwähnte primäre Bildung eines Cyclobutanon-Derivates aus Tropon. Zur Enolisierung neigende Carbonylverbindungen liefern Enol-dichloracetate.

Ist die Carbonylgruppe stärker aktiviert, wie bei Brenztraubensäure-, Mesoxalsäure- und Benzoylameisensäure-Derivaten, so entstehen wiederum recht glatt die  $\beta$ -Lactone **9–11** (vgl. Tab. 2):

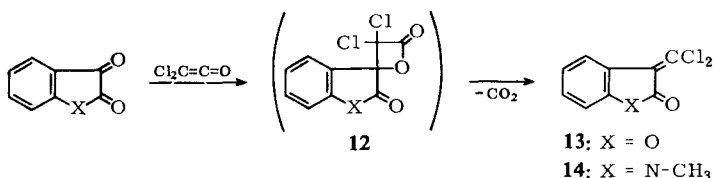


Tab. 2.  $\beta$ -Lactone aus  $\alpha$ -Oxo-carbonsäure-äthylestern und Dichlorketen

Nr.	$\beta$ -propiolacton	% Ausb.	Sdp./Torr	IR $\nu_{\text{CO}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>9</b>	$\alpha,\alpha$ -Dichlor- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthoxycarbonyl-	33	103°/2.5	1865
<b>10</b>	$\alpha,\alpha$ -Dichlor- $\beta,\beta$ -bis-äthoxycarbonyl-	76	120°/1.5	1875
<b>11</b>	$\alpha,\alpha$ -Dichlor- $\beta$ -phenyl- $\beta$ -äthoxycarbonyl-	38	112°/1.1	1880

$\beta$ -Lactone des Typs **5–8** und **9–11** sind thermisch verhältnismäßig stabil und decarboxylieren erst beim Erhitzen in Gegenwart tertiärer Amine mehr oder weniger glatt zu Ketendichlorid-Derivaten, die allerdings häufig in Form ihrer Polymeren anfallen. Beispielsweise entsteht durch Auftropfen von **5** auf höhersiedende tertiäre Amine bei 150° neben Polymeren 1.1-Dichlor-propen-(1) (Ausb. 9.5% d. Th., Sdp.-760 78°).

Anders verhalten sich die Additionsprodukte von Dichlorketen an cyclische Keto-carbonsäure-Derivate. Setzt man Isatine oder 2.3-Dioxo-cumarane in Äther mit Dichlorketen um, so erfolgt bereits bei 0° Decarboxylierung des primär gebildeten  $\beta$ -Lactons **12** unter Bildung der entsprechenden Ketendichloride **13** bzw. **14**.



Eine ähnlich leichte Decarboxylierbarkeit von  $\beta$ -Lactonen findet sich bisher in der Literatur nicht beschrieben. Für die analoge Umsetzung von Diphenylketen mit Oxo-indanen<sup>7)</sup>, Oxo-phosphacyclohexadienen<sup>8)</sup> usw. benötigt man Temperaturen von fast 200°. Da offenkettige Brenztraubensäure-Derivate stabilere  $\beta$ -Lactone ergeben, scheinen für die leichte Decarboxylierbarkeit sterische Effekte maßgebend zu sein.

<sup>7)</sup> H. G. Heller, D. Auld und K. Salisbury, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 682.

<sup>8)</sup> G. Märkl und H. Olbrich, Angew. Chem. **78**, 598 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 589 (1966).

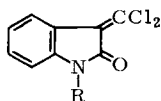
Bei *N*-unsubstituierten Isatinen erfolgt neben der Umwandlung der Keto-Gruppe in die Dichlormethylen-Gruppe außerdem noch Dichloracetylierung des Ringstickstoff-Atoms zu **16**, falls die 7-Stellung im Isatin-Ring unsubstituiert ist. Befindet sich in 7-Stellung jedoch z. B. ein Chloratom, so erfolgt unter Bildung von **26** kein Angriff am Stickstoffatom (sterische Hinderung!).

Dibromacetyl bromid läßt sich analog in Dibromketen überführen, welches sich in gleicher Weise wie das Dichlorketen für die beschriebenen Cycloadditionsreaktionen verwenden läßt (**21**).

### c) Umwandlung der Ketendichloride

*N*-Dichloracetyl-Verbindungen des Typs **16** lassen sich verhältnismäßig leicht unter Erhalt der sonstigen Strukturelemente zu den *N*-unsubstituierten Verbindungen **15** hydrolysieren; man erwärmt zu diesem Zweck eine Suspension von **16** in wäßriger *n* NaOH bis zur beginnenden, leichten Verfärbung.

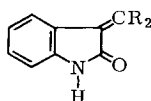
Ketendichloride des Typs **15**, **16** besitzen recht reaktionsfähige Halogenatome, deren nucleophiler Austausch zu anderen Keten-Derivaten führt. So erfolgt beispielsweise mit primären oder sekundären Aminen Bildung von Keten-aminalen (z. B. **18**), mit Aminoalkoholen Bildung von Keten-*N,O*-acetalen (z. B. **23**), mit Mercaptiden Bildung von Keten-mercaptalen (z. B. **19**) und mit Alkoholaten Bildung von Keten-acetalen (z. B. **20**). Brom reagiert primär am Stickstoff-Atom unter Bildung der *N*-Brom-Verbindung **17**.



**15:** R = H

**16:** R = CO-CHCl<sub>2</sub>

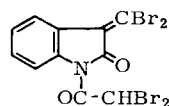
**17:** R = Br



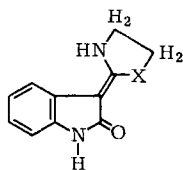
**18:** R = NH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**19:** R = SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**20:** R = OCH<sub>3</sub>

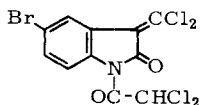


**21**

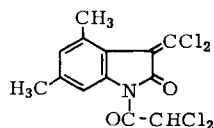


**22:** X = NH

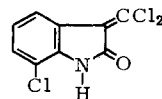
**23:** X = O



**24**



**25**



**26**

Keten-Derivate der Typen **18**, **20**, **23** waren bisher nur über Keten-mercaptale vom Typ **19** zugänglich, die aus 2-Oxo-indolin mit Schwefelkohlenstoff gewonnen werden können<sup>9)</sup>. Tab. 3 gibt eine Übersicht über einige Ketendichloride und die aus ihnen dargestellten anderen Keten-Derivate.

<sup>9)</sup> G. Kobayashi, S. Furukawa und Y. Matsuda, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **86**, 1152 (1966).

Tab. 3. Keten-Derivate aus Isatinen bzw. Cumarandion

Formel-Nr.	Verbindung	% Ausb.	Schmp.
13	2-Oxo-3-dichlormethylen-cumaran	61	98 <sup>a)</sup>
14	2-Oxo-1-methyl-3-dichlormethylen-indolin	69	141 <sup>a)</sup>
15	2-Oxo-3-dichlormethylen-indolin	89	203.3 <sup>c)b)</sup>
16	2-Oxo-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin	80	168 <sup>a)</sup>
17	1-Brom-2-oxo-3-dichlormethylen-indolin *)	97	285 <sup>b)</sup>
18	2-Oxo-3-[bis-butylamino-methylen]-indolin	97	167 <sup>a)</sup>
19	2-Oxo-3-[bis-phenylmercapto-methylen]-indolin	80	201 <sup>a)</sup>
20	2-Oxo-3-dimethoxymethylen-indolin	32	95 <sup>a)</sup>
21	2-Oxo-3-dibrommethylen-1-dibromacetyl-indolin	44	215.7 <sup>b)</sup>
22	2-Oxo-3-[imidazolidinyliden-(2)]-indolin	83	278 <sup>c)</sup>
23	2-Oxo-3-[oxazolidinyliden-(2)]-indolin	77	261.5 <sup>c)b)</sup>
24	5-Brom-2-oxo-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin	67	170 <sup>a)</sup>
25	2-Oxo-4.6-dimethyl-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin	38	152 <sup>a)</sup>
26	7-Chlor-2-oxo-3-dichlormethylen-indolin	61	224 <sup>a)</sup>

a) Schmp.-Mikroskop; b) Schmp.-Apparat Mettler FP 1; c) Verfärbungspunkt; \*) durch Bromieren von 15.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der Keten-aminale **18**, **22** sowie **23** mit pharmakologisch wirksamen Substanzen (verkappte Malonsäure-Derivate, vgl. Barbiturate usw.) ist es nicht verwunderlich, daß man auch mit dieser Verbindungsklasse Hypnose erzeugende Substanzen in der Hand hat.

Für ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen danken wir dem *Institut für Pharmakologie*, für die physikalischen Messungen Herrn Dr. J. Kurz, Farbenfabriken Bayer, Werk Wuppertal-Elberfeld.

### Beschreibung der Versuche

1. *α,α*-Dichlor-*β*-methyl-*β*-propiolacton (**5**): Man gibt nacheinander 44 g (1 Mol) *Acetaldehyd* und 294 g (2 Mol) *Dichloracetylchlorid* zu 1.5 l absol. Äther, tropft bei 10° unter Rühren eine 50proz. ätherische Lösung von 202 g (2 Mol) *Triäthylamin* zu und rührt noch 30 Min. nach. Nach Absaugen des Triäthylamin-hydrochlorids destilliert man das Lösungsmittel ab und extrahiert den Rückstand zur Entfernung von mitentstandenerm Dichlorketen-Dimerem (Sdp.<sub>1.2</sub> ≈ 80°; IR: ν<sub>CO</sub> 1810–1750/cm) mehrmals mit Petroläther; anschließend wird destilliert (vgl. Tab. 1 und 4).

Tab. 4. Analytische Daten hergestellter *α,α*-Dichlor-*β*-propiolactone

Nr.	- <i>β</i> -propiolacton	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Cl	
5	<i>α,α</i> -Dichlor- <i>β</i> -methyl-	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (155.0)	Ber.	31.0	2.6	45.8
			Gef.	31.1	2.7	46.0
6	<i>α,α</i> -Dichlor- <i>β</i> -isopropyl-	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (183.0)	Ber.	39.4	4.4	38.8
			Gef.	38.6	4.0	40.0
7	<i>α,α</i> -Dichlor- <i>β</i> -phenyl-	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (217.1)				
8	<i>α,α</i> -Dichlor- <i>β</i> -[4-chlor-phenyl]-	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (251.5)	Ber.	43.2	2.0	42.4
			Gef.	42.7	2.3	42.9

2. *α,α*-Dichlor-*β,β*-bis-äthoxycarbonyl-*β*-propiolacton (**10**): 27 g (0.15 Mol) *Mesoxalsäure-diäthylester* in 100 ccm absol. Äther werden wie oben mit 45.5 g (0.32 Mol) *Dichloracetylchlorid* und 31.2 g (0.31 Mol) *Triäthylamin* umgesetzt. Nach 1 Stde. wird abgesaugt, der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert (vgl. Tab. 2).

$C_9H_{10}Cl_2O_6$  (285.1) Ber. C 37.9 H 3.8 Cl 24.9

Gef. C 37.5 H 3.6 Cl 25.4

Mol.-Gew. 284 (kryoskop. in Dioxan)

Analog werden dargestellt:

a) Aus *Brenztraubensäure-äthylester*: *α,α*-Dichlor-*β*-methyl-*β*-äthoxycarbonyl-*β*-propiolacton (**9**) (vgl. Tab. 2).

$C_7H_8Cl_2O_4$  (227.0) Ber. C 37.0 H 3.5 Cl 31.2 Gef. C 36.4 H 3.4 Cl 32.0

b) Aus *Benzoylameisensäure-äthylester*: *α,α*-Dichlor-*β*-phenyl-*β*-äthoxycarbonyl-*β*-propiolacton (**11**) (vgl. Tab. 2).

$C_{12}H_{10}Cl_2O_4$  (289.1) Ber. C 49.9 H 3.5 Cl 24.5 Gef. C 49.6 H 3.7 Cl 25.2

3. *2-Oxo-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin* (**16**): 14.7 g (0.1 Mol) *Isatin* in 200 ccm Chloroform werden mit 59 g (0.4 Mol) *Dichloracetylchlorid* versetzt. Unterhalb 20° tropft man 40.4 g (0.4 Mol) *Triäthylamin* zu, rührt noch 1 Stde. bei 20° und engt dann i. Vak. ein. Zur Entfernung von Dichlorketen-Polymerem verrührt man mit 100 ccm Petroläther, dann zur Entfernung des Triäthylamin-hydrochlorids mit 100 ccm Wasser. Der verbleibende Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_5Cl_4NO_2$  (324.9) Ber. C 40.7 H 1.5 Cl 43.7 N 4.3

Gef. C 40.5 H 1.7 Cl 43.3 N 4.2

4. *2-Oxo-3-dichlormethylen-indolin* (**15**): 650 g (2 Mol) **16** werden in 3 l n NaOH suspendiert und unter Rühren vorsichtig bis zur beginnenden Rotfärbung erhitzt. Man kühlt, saugt ab und extrahiert in einem Soxhlet-Apparat mit Methanol, wobei in der Extraktionslösung das reine Produkt auskristallisiert (vgl. Tab. 3).

$C_9H_5Cl_2NO$  (214.0) Ber. C 50.6 H 2.3 Cl 33.2 N 6.5

Gef. C 50.6 H 2.4 Cl 32.8 N 6.5

5. *1-Brom-2-oxo-3-dichlormethylen-indolin* (**17**): Zu 21.4 g (0.1 Mol) **15** in 300 ccm absol. Chloroform werden bei 20° 16 g (0.2 Mol) *Brom* getropft. Sobald die Bromwasserstoff-Entwicklung beendet ist, saugt man ab und kristallisiert aus Tetrahydrofuran/Ligroin um (vgl. Tab. 3).

$C_9H_4BrCl_2NO$  (292.9) Ber. Cl 24.2 Br 27.3 N 4.8 Gef. Cl 23.7 Br 27.9 N 4.9

6. *2-Oxo-3-[bis-butylamino-methylen]-indolin* (**18**): 97 g (0.3 Mol) **16** werden in 1 l absol. Äther suspendiert und unter Kühlung tropfenweise mit 19.5 g (1.5 Mol) *Butylamin* versetzt. Man rührt noch 2 Stdn. bei 20°, saugt ab und kristallisiert aus Essigester/Äthanol um. Butylamin-hydrochlorid bleibt meist als ätherunlösliches Öl in der Mutterlauge oder wird aus dem Keten-aminal mit Wasser herausgewaschen (vgl. Tab. 3).

$C_{17}H_{25}N_3O$  (287.4) Ber. C 71.1 H 8.8 N 14.6 Gef. C 71.1 H 8.6 N 14.5

7. *2-Oxo-3-[bis-phenylmercapto-methylen]-indolin* (**19**): 21.4 g (0.1 Mol) **15** werden in 300 ccm absol. Benzol mit 27.7 g (0.21 Mol) *Natriumthiophenolat* 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, schüttelt mit Wasser aus und trocknet die Benzollösung. Der Eindampf-Rückstand wird aus Benzol/Ligroin umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

$C_{21}H_{15}NOS_2$  (361.5) Ber. N 3.9 S 17.8 Gef. N 4.0 S 17.6

8. *2-Oxo-3-dimethoxymethylen-indolin* (20): Zu 21.4 g (0.1 Mol) **15** in 250 ccm absol. Methanol werden bei 20° unter Rühren 10.8 g (0.2 Mol) *Natriummethylat* in 75 ccm absol. Methanol getropft. Man erhitzt 12 Stdn. unter Rückfluß, kühlt und trennt das Natriumchlorid ab. Der Eindampf-Rückstand wird aus Tetrahydrofuran/Ligroin umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205.2) Ber. N 6.8 2OCH<sub>3</sub> 30.2 Gef. N 6.8 OCH<sub>3</sub> 29.6

9. *2-Oxo-3-dibrommethylen-1-dibromacetyl-indolin* (21): Darstellung analog zu Beispiel 3. aus *Isatin* und *Dibromacetylbromid* (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_5Br_4NO_2$  (502.8) Ber. Br 63.7 N 2.8 Gef. Br 62.0 N 2.7

10. *2-Oxo-3-[imidazolidinyliden-(2)]-indolin* (22): Darstellung analog zu Beispiel 6. aus **16** und *Äthylendiamin* (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_{11}N_3O$  (201.2) Ber. C 65.8 H 5.5 N 20.9 Gef. C 65.3 H 5.6 N 20.6

11. *2-Oxo-3-[oxazolidinyliden-(2)]-indolin* (23): Zu 21.4 g (0.1 Mol) **15** in 250 ccm Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren bei 20° 18.9 g (0.31 Mol) *2-Amino-äthanol*, rührt weitere 14 Stdn., destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, behandelt den verbleibenden Rückstand mit Wasser und kristallisiert aus Tetrahydrofuran/Ligroin um (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_{10}N_2O_2$  (202.2) Ber. C 65.3 H 5.0 N 13.9 Gef. C 64.9 H 5.2 N 14.3

12. *5-Brom-2-oxo-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin* (24): Analog zu Beispiel 3. erfolgt die Darstellung aus *5-Brom-isatin* (vgl. Tab. 3).

$C_{11}H_4BrCl_4NO_2$  (403.9) Ber. Br 19.9 Cl 35.2 N 3.5 Gef. Br 19.4 Cl 35.8 N 3.5

13. *2-Oxo-4.6-dimethyl-3-dichlormethylen-1-dichloracetyl-indolin* (25): Darstellung analog zu Beispiel 3. aus *4.6-Dimethyl-isatin* (vgl. Tab. 3).

$C_{13}H_9Cl_4NO_2$  (353.0) Ber. Cl 40.2 N 4.0 Gef. Cl 40.2 N 4.0

14. *7-Chlor-2-oxo-3-dichlormethylen-indolin* (26): Darstellung analog zu Beispiel 3. aus *7-Chlor-isatin* (vgl. Tab. 3).

$C_9H_4Cl_3NO$  (248.5) Ber. Cl 42.8 N 5.7 Gef. Cl 42.2 N 5.4

15. *2-Oxo-3-dichlormethylen-cumaran* (13): Darstellung analog zu Beispiel 3. aus *2.3-Dioxo-cumaran* (vgl. Tab. 3).

$C_9H_4Cl_2O_2$  (215.0) Ber. C 50.3 H 1.9 Cl 33.0 Gef. C 49.9 H 2.1 Cl 32.7

16. *2-Oxo-1-methyl-3-dichlormethylen-indolin* (14): Darstellung analog zu Beispiel 3. aus *N-Methyl-isatin* (vgl. Tab. 3).

$C_{10}H_7Cl_2NO$  (228.1) Ber. Cl 31.1 N 6.1 Gef. Cl 31.3 N 6.0

[276/68]