

Walter Ried und Helmut Kohl¹⁾

Reaktionen mit Cyclobutendionen, XXI²⁾

Umsetzungen von Phenylcyclobutendion mit C–H-aciden Verbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 10. März 1971)

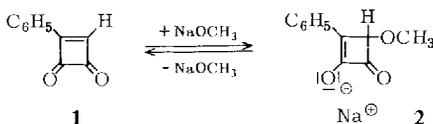
Phenylcyclobutendion (**1**) reagiert mit C–H-aciden Verbindungen in Abhängigkeit von den zugesetzten Basen entweder zu Hydroxy-alkyl-phenyl-cyclobutenonen **3** oder Halbacetalen **4**. In Gegenwart von Lewis-Säuren entstehen nur die Hydroxy-alkyl-phenyl-cyclobutenone **3**.

Reactions of Cyclobutenediones, XXI²⁾

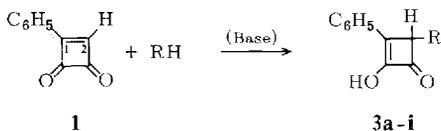
Reaction of Phenylcyclobutenedione with C–H-acidic Compounds

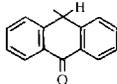
Phenylcyclobutenedione (**1**) reacts with C–H-acidic compounds in the presence of bases to yield either alkyl(hydroxy)phenylcyclobutenones **3** or hemiacetals **4**, depending on the bases used. In the presence of Lewis acids only alkyl(hydroxy)phenylcyclobutenones **3** are formed.

Das elektrophile Phenylcyclobutendion (**1**) liegt nach Skattebøl und Roberts³⁾ bei Anwesenheit von Natriummethylat in Methanol mit **2** im Gleichgewicht vor.



Wir stellten nun fest, daß C–H-acide Verbindungen RH unter dem Einfluß von Basen analog den Angaben von Skattebøl und Roberts³⁾ im Sinne einer Michael-Addition in Position 2 an **1** zu den 4-Hydroxy-alkyl-phenyl-cyclobutenonen **3a–i** anlagern (Tab.).



	R		R
a	CH(CO ₂ CH ₃) ₂	f	CH(CN)(CO ₂ CH ₃)
b	C(C ₆ H ₅)(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂	g	
c	CH(COCH ₃)(CO ₂ C ₂ H ₅)	h	C(C ₂ H ₅)(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂
d	CH(CN) ₂	i	C(C ₆ H ₅)(CN) ₂
e	C(CH ₂ C ₆ H ₅)(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂		

¹⁾ Teil der Dissertation H. Kohl, Univ. Frankfurt a. M. 1971.

²⁾ XX. Mittell.: W. Ried, A. H. Schmidt und W. Kuhn, Chem. Ber. 104, 2622 (1971).

³⁾ L. Skattebøl und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 80, 4085 (1958).

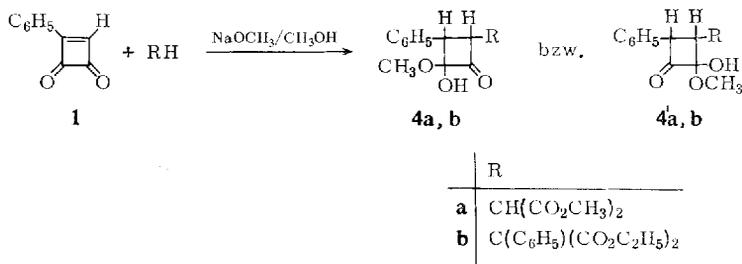
Die Analysen der Verbindungen **3a–i** beweisen, daß 1:1-Addukte vorliegen. Ihre IR-Spektren zeigen große Ähnlichkeit mit denen der Hydroxy-diaryl-cyclobutenone⁴⁾.

Die charakteristischen Absorptionen sind: ν_{OH} zwischen 2800 und 3400/cm, ein breiter „Chelatopff“ mit Maximum bei 3160/cm; $\nu_{\text{C=O}}$ bei 1750–1730 und $\nu_{\text{C=C}}$ bei 1640/cm. Im UV-Spektrum wird bei λ 318 nm die Hauptabsorption beobachtet.

Das NMR-Spektrum von **3a** in Chloroform (TMS innerer Standard, δ 10.5 s; 7.7–7.5 m; 7.5–7.2 m; 4.17 d, $J = 6$ Hz; 3.8 d, $J = 6$ Hz; 3.67 s und 3.6 s im Verhältnis 1 : 2 : 3 : 1 : 1 : 3 : 3) bestätigt die Hydroxycyclobutenon-Struktur. Aufgrund des Asymmetriezentrums in 2-Stellung des Hydroxy-phenyl-cyclobutenons **3a** sind die beiden Methoxyle der Malonester-Gruppierung magnetisch nicht äquivalent und besitzen daher unterschiedliche chemische Verschiebungen. Charakteristisch für die Hydroxy-phenyl-cyclobutenone **3** ist das Signal des in 2-Stellung am Vierring stehenden Methinprotons bei δ 4.1. Werden Phenylcyclobutendion (**1**) und C–H-acide Verbindungen nach Friedel-Crafts umgesetzt, so erhält man ebenfalls die Hydroxy-alkyl-phenyl-cyclobutenone **3a–i**. Diese entstehen auch dann, wenn **1** mit den Na-Salzen der C–H-aciden Verbindungen zur Reaktion gebracht wird.

Auf die durch Basen eingeleiteten Umsetzungen von **1** mit C–H-aciden Verbindungen haben die Reaktionsbedingungen einen großen Einfluß. In polaren Lösungsmitteln werden die besten Ausbeuten an Additionsprodukten erhalten. Da **1** selbst mit Basen reagiert³⁾, müssen die Umsetzungen möglichst bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Umsetzungen hat die zur Katalyse verwandte Base, während die Reaktionsdauer nur eine untergeordnete Rolle spielt. Wird z. B. die Addition von Malonsäure-dimethylester an Phenylcyclobutendion (**1**) in Methanol durch äquimolare Mengen Natriummethylat eingeleitet, so erhält man nach Ansäuern mit Eisessig als Hauptprodukt das Halbacetal **4a** oder **4'a**. Das Hydroxy-phenyl-cyclobutenon **3a** ist nur als Nebenprodukt nachzuweisen. Das Halbacetal **4b** oder **4'b** wird bei der Umsetzung mit Phenylmalonsäure-diäthylester erhalten.



Aus der Analyse und dem Molgewicht (m/e 322) des Halbacetals **4a** bzw. **4'a** folgt, daß zu seiner Bildung **1**, Malonester und Methanol im Verhältnis 1:1:1 reagiert haben müssen.

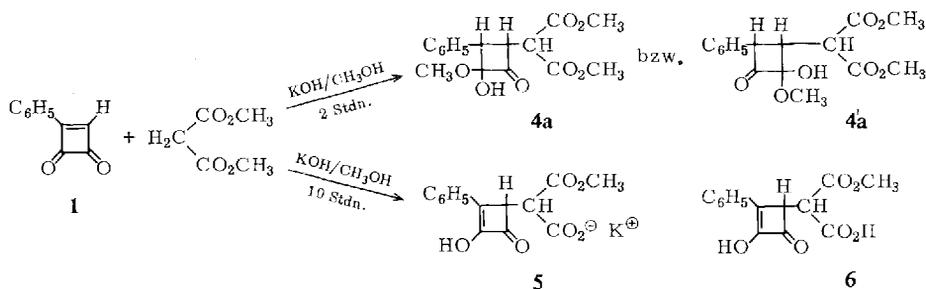
Charakteristische IR-Absorptionsbanden der Halbacetale sind: ν_{OH} 3480; $\nu_{\text{C=O}}$ 1750/cm. Eine aliphatische C=C-Valenzschwingung wird nicht beobachtet.

⁴⁾ W. Ried und D. P. Schäfer, Chem. Ber. **102**, 4193 (1969).

Das NMR-Spektrum von **4b** oder **4'b** zeigt bei δ 3.2 und 3.0 zwei Dubletts ($J = 9$ Hz), die von zwei benachbarten Methinprotonen verursacht werden.

Durch Methanolabspaltung mit kalter verdünnter Salzsäure werden die Halbacetale **4** in die entsprechenden Hydroxy-alkyl-phenyl-cyclobutenone **3a** und **b** übergeführt.

Im Gegensatz zu der mit Na-Methylat induzierten Umsetzung von Phenylcyclobutendion (**1**) mit Malonsäure-dimethylester ist die mit äquimolaren Mengen KOH durchgeführte Reaktion stark von der Reaktionsdauer abhängig. Wird nach 2 Stdn. aufgearbeitet, kann das Halbacetal **4a** bzw. **4'a** isoliert werden. Säuert man dagegen nach 10 Stdn. vorsichtig mit Eisessig an, so isoliert man das Kaliumsalz **5** des Hydroxycyclobutenons **6**.



Wahrscheinlich wurden sowohl die Halbacetal-Gruppe als auch eine Estergruppe des intermediär gebildeten Halbacetals **4a** oder **4'a** hydrolysiert. Eine eindeutige Strukturzuordnung für **5** ist dadurch gegeben, daß es durch verdünnte Salzsäure in **6** übergeführt wird.

Das NMR-Spektrum von **6** zeigt für die Methoxygruppe des Esters bei δ 3.6 und 3.53 zwei Singulets im Verhältnis 2 : 1. In Trifluoressigsäure wird nur noch ein Signal für die Estergruppierung beobachtet.

Bei der durch K-tert.-Butylat katalysierten Umsetzung von **1** mit Malonsäure-dimethylester wird ein Reaktionsprodukt erhalten, zu dessen Bildung aufgrund der Analyse und des Massenspektrums zwei Mol **1** mit einem Mol Malonester reagiert haben müssen. Die Konstitution ist unbekannt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung unserer Arbeiten, den *Farbwerken Hoechst AG* für Chemikalienspenden und die Überlassung eines Autoklaven sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Bereitstellung eines IR-Gitterspektrographen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in KBr (Perkin-Elmer, Modell 337), die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 und H 100, die Massenspektren mit dem Gerät SM 1 B der Firma Varian aufgenommen.

Hydroxy-cyclobutenone 3a–i (s. Tab.)

Variante A: 20 mMol der C–H-aciden Verbindung werden mit 20 mg-Atom Natrium in 50 ccm absol. THF so lange unter Rückfluß gekocht, bis keine Gasentwicklung mehr

festzustellen ist. Zu der abgekühlten Lösung werden unter Rühren 20 mMol *Phenylcyclobutendion*⁵⁾ (**1**) in 30 ccm absol. THF getropft. Der Ansatz bleibt 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen.

Variante B: 20 mMol der *C-H-aciden Verbindung* werden mit 2,5 ccm *Triäthylamin* in 50 ccm absol. THF gelöst. Dazu tropft man unter Kühlung 20 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) in 30 ccm absol. THF und läßt 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen.

Variante C: 20 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) werden mit 40 mMol *Natriummethylat* in 50 ccm absol. Methanol unter Kühlung gelöst. Dann werden 20 mMol der *C-H-aciden Verbindung* in 50 ccm absol. Methanol zuge tropft und 4 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt.

Variante D: 20 mMol der *C-H-aciden Verbindung* werden zusammen mit 20 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) in 100 ccm absol. Äthylchlorid gelöst. Dann wird mit 40 mMol *Aluminiumchlorid* 2,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Die nach den Varianten A–D erhaltenen Reaktionsansätze werden mit Wasser verdünnt, mit 10 ccm verd. *Salzsäure* angesäuert und dann mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers bleiben in der Regel gelbe Öle zurück, die durch Filtrieren über 200 g Kieselgel (Eluiermittel: Chloroform/Benzol 3:1) aufgearbeitet werden. Die erhaltenen *Hydroxycyclobutenone* werden dann wie in der Tab. angegeben umkristallisiert.

Aus **1** dargestellte 4-Hydroxy-2-alkyl-1-phenyl-cyclobuten-(4)-one-(3) **3a–i**
(durchweg farblose Nadeln)

4-Hydroxy- . . . 1-phenyl- cyclobuten-(4)-on-(3)	Dargestellt nach Variante	Schmp. (% Ausb.)	umkristalli- siert aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
3a -2-[bis-methoxycarbonyl-methyl]-	A, B, C, D	149° (54)	Benzol/Benzin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆ (290.3)	Ber. 62.06 4.86 Gef. 62.03 4.90
3b -2-[α,α-bis-äthoxycarbonyl-benzyl]-	D	149° (45)	Chloroform	C ₂₁ H ₂₂ O ₆ (394.4)	Ber. 70.04 5.62 Gef. 69.98 5.58
3c -2-[2-oxo-1-äthoxycarbonyl-propyl]-	D	126–127° (56)	Benzol	C ₁₆ H ₁₆ O ₅ (288.3)	Ber. 66.66 5.59 Gef. 66.72 5.58
3d -2-dicyanmethyl-	D	168° (65)	Chloroform/ Benzol	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₂ (224.2)	Ber. 68.64 3.60 12.50 Gef. 68.65 3.62 12.42
3e -2-[2-phenyl-1,1-bis-äthoxycarbonyl-äthyl]-	A, C	174° (38)	Benzol/Benzin	C ₂₄ H ₂₄ O ₆ (408.4)	Ber. 70.57 5.92 Gef. 70.77 5.82
3f -2-[methoxycarbonyl-cyan-methyl]-	C	176° (14)	Benzol/Benzin	C ₁₄ H ₁₁ (NO ₄) (257.2)	Ber. 65.36 4.31 5.45 Gef. 65.18 4.30 5.50
3g -2-[anthron-(9)-yl-(10)]-	C, D	253° (70)	Benzol/ Essigester	C ₂₄ H ₁₆ O ₃ (352.4)	Ber. 81.80 4.58 Gef. 81.65 4.61
3h -2-[1,1-bis-äthoxycarbonyl-propyl]-	A, C	127° (30)	Benzol/Benzin	C ₁₉ H ₂₂ O ₆ (346.4)	Ber. 65.88 6.40 Gef. 66.12 6.59
3i -2-[α,α-dicyan-benzyl]-	B	121° (33)	Benzol/Benzin	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ (300.3)	Ber. 75.99 4.03 9.33 Gef. 75.99 4.13 9.03

Halbacetale 4a und *4b*: 10 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) werden mit 10 mMol *Natriummethylat* oder 10 mMol *Kaliumhydroxid* in 50 ccm absol. *Methanol* unter Kühlung gelöst. Man tropft 10 mMol *Malonsäure-dimethylester* bzw. *Phenylmalonsäure-diäthylester* in 50 ccm absol. *Methanol* zu, läßt 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und säuert mit 5 ccm *Eisessig* an. Nach Verdünnen mit Wasser wird gründlich mit Äther extrahiert. Das nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl wird in Benzol suspendiert und an einer Kieselgel-Säule chromatographiert:

4-Hydroxy-4-methoxy-2-[bis-methoxycarbonyl-methyl]-1-phenyl-cyclobutanon-(3) (**4a**) oder *3-Hydroxy-3-methoxy-2-[bis-methoxycarbonyl-methyl]-1-phenyl-cyclobutanon-(4)* (**4'a**): Mit Benzol/Chloroform (2:1) werden Verunreinigungen ausgewaschen. Durch Eluieren mit

⁵⁾ E. J. Smutny und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3420 (1955).

Chloroform/Essigester (1 : 1) erhält man **4a**, **4'a**, aus Cyclohexan farblose Nadeln, Ausb. 2.1 g (65%), Schmp. 98–99°.

$C_{16}H_{18}O_7$ (322.3) Ber. C 59.62 H 5.63

Gef. C 59.73 H 5.60 Mol.-Gew. 322 (Massenspektrum)

4-Hydroxy-4-methoxy-1-phenyl-2-[α,α -bis-äthoxycarbonyl-benzyl]-cyclobutanon-(3) (**4b**)
 oder *3-Hydroxy-3-methoxy-1-phenyl-2-[α,α -bis-äthoxycarbonyl-benzyl]-cyclobutanon-(4)* (**4'b**):
 Mit Chloroform/Essigester (2 : 3) werden Verunreinigungen ausgewaschen. Mit Essigester
 wird **4b**, **4'b** eluiert. Aus Cyclohexan farblose Nadeln, Ausb. 2.0 g (47%); Schmp. 104°.

$C_{24}H_{26}O_7$ (426.5) Ber. C 67.59 H 6.15 Gef. C 67.47 H 6.15

Kalium-Salz 5 von 4-Hydroxy-2-[carboxy-methoxycarbonyl-methyl]-1-phenyl-cyclobuten-(4)-on-(3) (**6**): Unter Kühlung werden 10 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) mit 20 mMol *Kaliumhydroxid* in 50 ccm absol. Methanol gelöst. Dann tropft man 10 mMol frisch dest. *Malonsäure-dimethylester* zu, läßt 10 Stdn. bei Raumtemp. stehen und säuert mit 3 ccm Eisessig an. **5** fällt als farbloses Pulver aus, das mit kaltem Methanol ausgewaschen wird. Ausb. 1.1 g (35%); Zers.-P. 176°.

$KC_{14}H_{11}O_6$ (314.3) Ber. C 53.49 H 3.53 K 12.44 Gef. C 51.60 H 3.70 K 12.00

4-Hydroxy-2-[carboxy-methoxycarbonyl-methyl]-1-phenyl-cyclobuten-(4)-on-(3) (**6**): Die Lösung von 80 mMol **5** in 50 ccm verd. *Salzsäure* wird mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers bleibt ein gelbes Öl zurück, das mit Metylenchlorid/Cyclohexan aufgenommen wird. Beim Verdunsten des Metylenchlorids fällt **6** in farblosen Nadeln aus, die aus Chloroform mit wenig Benzin umkristallisiert werden. Ausb. 2.0 g (91%); Schmp. 133°.

$C_{14}H_{12}O_6$ (276.2) Ber. C 60.87 H 4.38 Gef. C 60.52 H 4.35

Reaktionsprodukt aus 1 und Malonsäure-dimethylester (2:1): 10 mMol *Phenylcyclobutendion* (**1**) werden mit 20 mMol *Kalium-tert.-butylat* in 50 ccm absol. Methanol gelöst. Zu dieser Mischung tropft man 10 mMol *Malonester* in 50 ccm Methanol, läßt 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und säuert dann mit 5 ccm Eisessig an. Innerhalb 1 Stde. fallen gelbe quaderförmige Kristalle aus, die aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 1.2 g (54%); Schmp. 249°.

$C_{25}H_{20}O_8$ (448.4) Ber. C 66.96 H 4.50

Gef. C 66.84 H 4.63 Mol.-Gew. 448 (Massenspektrum)

[85/71]