

Enolether, XIII¹⁾

Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäurechloriden

Franz Effenberger*, Roland Maier^{2a)}, Karl-Heinz Schönwälder^{2b)}
und Thomas Ziegler^{2c)}

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 21. Dezember 1981

Enolether **2** lassen sich mit aktivierten Säurechloriden wie den Chloressigsäurechloriden **1a** und **1b**, Cyanacetylchlorid (**6c**) oder Malonylchloriden **6a**, **b** unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten acylieren. Die Abhängigkeit der Produktbildung und der Ausbeuten vom Acylierungspotential der eingesetzten Säurechloride wird aufgezeigt. Die erhaltenen potentiellen β -Ketoaldehyde **4**, **5** bzw. 1,3,5-Tricarbonylverbindungen **8** sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von Heterocyclen.

Enol Ethers, XIII¹⁾

Acylation of Enol Ethers with Reactive Carbonyl Chlorides

Enol ethers **2** are acylated under mild conditions with activated acyl chlorides, e.g. chloroacetyl chlorides **1a**, **b**, cyanoacetyl chloride (**6c**), and malonic acid chlorides **6a**, **b** in good yields. The products formed and the yield depend on the acylation potential of the acyl chlorides. The potential β -keto aldehydes **4**, **5**, and 1,3,5-tricarbonyl compounds **8** obtained are valuable intermediates for heterocyclic synthesis.

Enamine und Enolether haben als Derivate von Carbonylverbindungen besonders bei der gezielten C–C-Verknüpfung große Bedeutung in der Synthese erlangt. In der präparativen Anwendung ergänzen sich die beiden Verbindungsklassen; die nucleophileren Enamine z. B. sind besonders gut Alkylierungen, Acylierungen und Carboxylierungen zugänglich³⁾, während die weniger reaktiven Enolether mit den Acetalen von Aldehyden und Ketonen sowie mit Orthoameisensäureester in guten Ausbeuten unter C–C-Bindungsknüpfung reagieren^{4,5)}. In der präparativen Anwendung ergänzen sich Enolether und Enamine auch insofern vorteilhaft, als sie in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Carbonylverbindungen von sehr unterschiedlicher Stabilität und Zugänglichkeit sind. Ketone lassen sich meist bequem in relativ stabile Enamine überführen, während Aldehydenamine wegen ihrer Empfindlichkeit nur schlecht zu handhaben sind^{6a)}. Enamine des Acetaldehyds z. B. lassen sich nur unter völligem Ausschluß von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff als wenig stabile Verbindungen darstellen^{6b)}. Umgekehrt verhält es sich dagegen mit der Zugänglichkeit und Stabilität von Enolethern. Aldehydenolether sind leichter zugänglich und auch stabiler als Enolether von Ketonen; Vinylother – die Enolether des Acetaldehyds – sind sogar großtechnische Produkte.

Bekanntlich gelingt die Acylierung freier Aldehyde mit Carbonsäurederivaten wegen der bevorzugten Selbstkondensation der Aldehyde – basisch bzw. sauer katalysierte Aldolreaktion –

nicht. Wir haben daher die Möglichkeiten der Acylierung von Enolethern mit Carbonsäurehalogeniden untersucht. Die Schwierigkeiten bei der Acylierung von Enolethern beruhen hauptsächlich auf deren großer Polymerisationsneigung in Gegenwart von Lewis-Säuren, so daß nur in speziellen Fällen, wie z. B. bei Enolethern von Steroiden, Acylierungen unter Verwendung von Friedel-Crafts-Katalysatoren zufriedenstellend verlaufen⁷⁾.

Zu Beginn unserer Untersuchungen war an einfachen Enolethern, insbesondere an den polymerisationsfreudigen Vinylethern – lediglich die Reaktion mit Phosgen beschrieben, die nur bei tiefer Temperatur zu β -Alkoxyacrylsäurechloriden führt^{8a)}, während bei höherer Temperatur Polymerisation erfolgt^{8b)}. Die Umsetzung von Ethylvinylether mit dem ähnlich reaktiven Oxalylchlorid haben wir bereits früher beschrieben⁹⁾; sie führte bei Raumtemperatur nach anschließender Chlorwasserstoffabspaltung mit 70–80% Ausbeute zum 1,4-Bis(ethoxymethylen)-2,3-butandion. Aus diesen Befunden war zu schließen, daß für eine erfolgreiche Acylierung der Enolether vor allem die Reaktivität des Acylierungsgens entscheidend sein muß.

In der vorliegenden Publikation berichten wir über die Enoletheracylierung mit Säurechloriden unterschiedlicher Reaktivität.

Reaktionen von Enolethern 2 mit Chloracetylchloriden 1a, 1b^{4,5)}

Das elektrophile Potential von Säurechloriden kann einmal durch Zugabe von Friedel-Crafts-Katalysatoren und zum anderen durch Einführung von elektronenabziehenden Substituenten in das Substrat erhöht werden. Trotz der bekannten negativen Befunde^{4,5)} haben wir noch einmal die Acylierung von Enolethern mit Säurechloriden in Gegenwart verschiedener Friedel-Crafts-Katalysatoren untersucht, aber in allen Fällen – selbst bei Verwendung so milder Katalysatoren wie Titan-tetrachlorid oder Diethylaluminiumchlorid¹⁰⁾ – nur Polymerisationsprodukte der Enolether erhalten. Carbonsäurehalogenide, deren Reaktivität durch α -ständige Substituenten mit – I-Effekt erhöht ist, erschienen uns deshalb für unsere Untersuchungen am besten geeignet. Eine neuere Arbeit¹¹⁾, in der die Umsetzung von Trihalogenessigsäureanhydriden mit Enolethern beschrieben wird, bestätigt diese Annahme.

Monochloracetylchlorid ergab trotz mannigfaltiger Variation der Reaktionsbedingungen keine definierten Acylierungsprodukte bei den Umsetzungen mit Enolethern. Nach einer gewissen Inkubationszeit polymerisierten die eingesetzten Enolether mehr oder weniger heftig. Auch ein Austausch des Chlorids im Acylierungsgens durch andere Austrittsgruppen (Bromid oder Trifluormethansulfonat) ergab keine besseren Ergebnisse. Mit Trichloracetylchlorid (**1a**) und Dichloracetylchlorid (**1b**) gelang dagegen die Acylierung verschiedener Enolether **2**. Um eine Polymerisation möglichst zurückzudrängen, ließen wir zum vorgelegten Säurechlorid **1** die doppelt molare Menge **2** bei 0°C zutropfen und untersuchten nach 17 h Reaktionszeit bei 0°C das so erhaltene Reaktionsgemisch zunächst ¹H-NMR-spektroskopisch bei 0°C. Wie die in Tab. 1 aufgeführten Ergebnisse zeigen, erfolgt unter den angegebenen Bedingungen eine Acylierung der Enolether zu Gemischen aus Additionsprodukten **3** und den durch HCl-Eliminierung entstehenden Substitutionsprodukten **4** (β -Alkoxyvinylketone), wobei die Produktzusammensetzung keine Abhängigkeit von den eingesetzten Enolethern bzw. Chloracetylchloriden erkennen läßt. Keine Eliminierung wurde nur im Falle der Umsetzungen von Trichloracetylchlorid (**1a**) mit *cis*-Ethylpropenylether (**2b**) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**2d**) beobachtet, bei denen die reinen Additionsprodukte **3c** bzw. **3g** entstanden.

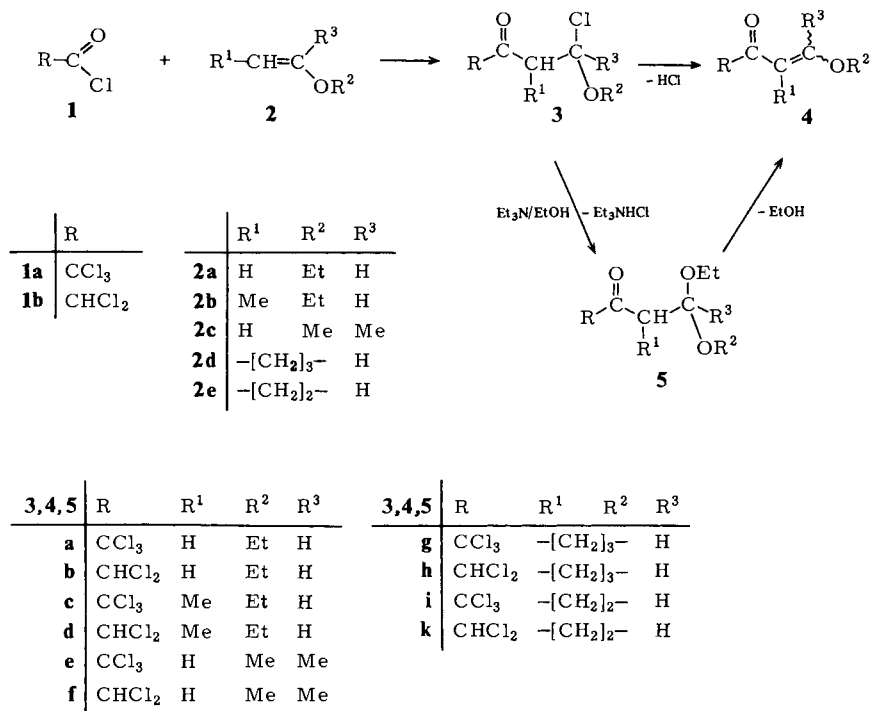
Tab. 1. ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmte Produktzusammensetzung bei der Umsetzung von Trichlor- (1a) und Dichloracetylchlorid (1b) mit Enol-ethern 2 (Molverhältnis 1/2) bei 0°C nach 17 h

1	2	R ¹	R ²	R ³	Produkte	proz. Zusammen- setzung	δ [ppm] a)	Chemical Structure	
1a	2a	H	Et	H	3a 1,1,1,4-Tetrachlor-4-ethoxy- 2-butanon + 4a 1,1,1-Trichlor-4-ethoxy-3- buten-2-on	90	6.02 (t)	$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ -\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
									$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ =\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
1b	2a	H	Et	H	3b 1,1,4-Trichlor-4-ethoxy-2- butanon + 4b 1,1-Dichlor-4-ethoxy-3- buten-2-on	81	5.88 (t)	$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
									$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
1a	2b	Me	Et	H	3c 1,1,1,4-Tetrachlor-4-ethoxy- 3-methyl-2-butanon	100	5.54 (d)	$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ -\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
									$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ =\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
1b	2b	Me	Et	H	3d 1,1,4-Trichlor-4-ethoxy-3- methyl-2-butanon + 4d 1,1-Dichlor-4-ethoxy-3- methyl-3-buten-2-on	93	5.38 (d)	$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ -\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
									$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ =\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
1a	2c	H	Me	Me	3e 1,1,1,4-Tetrachlor-4-methoxy- 2-pentanon + 4e 1,1,1-Trichlor-4-methoxy-3- penten-2-on	70	1.68 (s)	$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
									$\begin{array}{c} \text{OR}^2 \\ \\ =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
									2.37 (s)

Tab. 1 (Fortsetzung)

1	2	R ¹	R ²	R ³	Produkte	proz. Zusammensetzung	δ [ppm] ^{a)}
1b	2c				1,1,4-Trichlor-4-methoxy-2-pentanon + 1,1-Dichlor-4-methoxy-3-penten-2-on	66 34	$\begin{matrix} \text{OR}^2 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{matrix}$ 1.68 (s) $\begin{matrix} \text{OR}^2 \\ \\ \text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{matrix}$ 2.29 (s)
1a	2d	-[CH ₂] ₃ -		H	2-Chlor-3-(trichloracetyl)-tetrahydro-4H-pyran	100	6.52 (d)
1b	2d				2-Chlor-3-(dichloracetyl)-tetrahydro-4H-pyran + 3-(Dichloracetyl)-5,6-dihydro-4H-pyran	64 36	6.51 (d) 7.93 (s)
1a	2e	-[CH ₂] ₂ -		H	2-Chlor-3-(trichloracetyl)-tetrahydrofuran + 3-(Trichloracetyl)-4,5-dihydrofuran	37 63	6.50 (d) 7.75 (t)
1b	2e				2-Chlor-3-(dichloracetyl)-tetrahydrofuran + 3-(Dichloracetyl)-4,5-dihydrofuran	41 59	6.32 (m) 7.65 (t)

a) Für die Auswertung verwendete ¹H-NMR-Signale (CDCl₃).



Zur präparativen Durchführung der Enoletheracylierung haben wir drei Aufarbeitungsmethoden angewendet, die alle eine destillative Trennung der erhaltenen Produkte ermöglichten. Durch Zugabe von Ethanol/Triethylamin zu den erhaltenen Reaktionsgemischen 3/4 lassen sich die Additionsprodukte 3 in die entsprechenden Acetale 5 überführen, die bei destillativer Aufarbeitung zumeist Gemische aus 5 und 4 ergeben (Tab. 2, Methode A). Die Verbindungen 4 können dabei sowohl durch HCl-Eliminierung aus den primären Additionsprodukten 3 als auch durch Alkohol-Eliminierung aus den Acetalen 5 entstehen. Die Konstitution der dargestellten Verbindungen 4 und 5 wurde durch die Elementaranalyse sowie ¹H-NMR-spektroskopisch belegt (Tab. 4, 5).

Als zweites haben wir die Reaktionen nach 17 h bei 0°C durch Zugabe von Triethylamin abgebrochen und destillativ aufgearbeitet (Tab. 2, Methode B). Hierbei entstehen als einzige Acylierungsprodukte die β-Alkoxyvinylketone 4. Die Ausbeuten der unter vergleichbaren Bedingungen ausgeführten Reaktionen zeigen die größere Reaktivität des Trichloracetylchlorids (**1a**) gegenüber der des Dichloracetylchlorids (**1b**).

Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 20°C schließlich lassen sich nach 17 h Reaktionszeit und destillativer Aufarbeitung auch ohne vorherige Zugabe von Triethylamin die β-Alkoxyvinylketone 4 in meist sehr guter Ausbeute isolieren. Bei dieser für die Ausbeuten günstigen höheren Reaktionstemperatur polymerisieren jedoch schon manche Enolether (Tab. 2, Methode C).

Tab. 2. Umsetzung von Trichlor- (**1a**) und Dichloracetylchlorid (**1b**) mit Enolethern **2** zu β -Alkoxyvinylketonen **4** und Acetalen **5** (Reaktionszeit jeweils 17 h)
 Methode A: bei 0°C, Aufarbeitung mit EtOH/Et₃N und Destillation
 Methode B: bei 0°C, Aufarbeitung mit Et₃N und Destillation
 Methode C: bei 20°C und anschließender Destillation

1	2	-ether	Produkte nach Methode					
			A	Ausb. %	B	Ausb. %	C	Ausb. %
1a	2a	Ethylvinyl-	5a/4a (59/41) ^{a)}	51	4a	49	4a	92
1b	2a	Ethylvinyl-	5b	24	4b	22	4b	65
1a	2b	<i>cis</i> -Ethylpropenyl-	5c	23	4c	22	4c	86
1a	2b'	<i>trans</i> -Ethylpropenyl-	5c	5.4	4c	8.6		
1b	2b	<i>cis</i> -Ethylpropenyl-	5d/4d (85/15) ^{a)}	22	4d	18	4d	71
1a	2c	Methylisopropenyl-	4e/4e' ^{b)} (30/70) ^{a)}	54	4e	74	Polymerisation	
1b	2c	Methylisopropenyl-	4f/4f' ^{c)} (62/38) ^{a)}	56	4f	31	4f	66
1a	2d	5,6-Dihydro-4 <i>H</i> -pyran	5g/4g (32/68) ^{a)}	31	4g	37	4g	83
1b	2d	5,6-Dihydro-4- <i>H</i> -pyran	4h	8	4h	15	4h	46
1a	2e	4,5-Dihydrofuran	5i/4i (60/40) ^{a)}	40	4i	75	4i	76
1b	2e	4,5-Dihydrofuran	5k/4k (13/87) ^{a)}	14	4k	19	Polymerisation	

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – b) **4e'** = 1,1,1-Trichlor-4-ethoxy-3-penten-2-on. – c) **4f'** = 1,1-Dichlor-4-ethoxy-3-penten-2-on.

Reaktionen von Enolethern **2** mit Malonylchloriden **6**

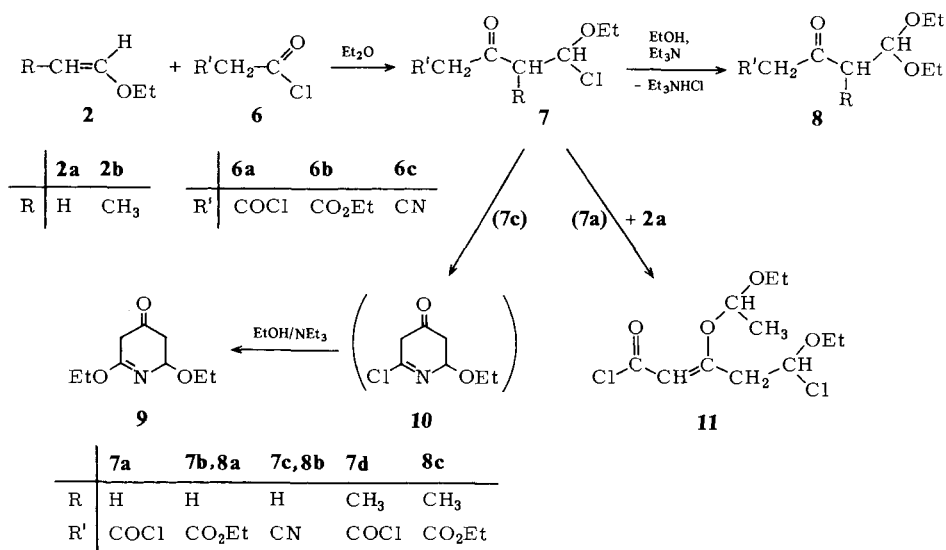
Aus den Ergebnissen der vorstehend beschriebenen Umsetzungen chloresubstituierter Acetylchloride **1** mit Enolethern **2** war zu vermuten, daß Acetylchlorid durch α -ständige Chlorcarbonyl-, Ester- oder Cyan-Gruppen für die Umsetzung mit **2** ausreichend aktiviert wird. Wir haben deshalb die Acylierung von **2** mit den entsprechenden Derivaten der Malonsäure untersucht. Die hierbei zu erwartenden 1,3,5-Tricarbonyl-Verbindungen sind als Ausgangsprodukte – insbesondere zur Synthese von Heterocyclen – von Interesse.

Wir setzten zunächst den Ethylvinylether (**2a**) jeweils mit Malonylchlorid (**6a**), Malonsäure-ethylester-chlorid (**6b**) und Cyanacetylchlorid (**6c**) in Ether als Lösungsmittel bei 0–25°C um und überführten die primär entstehenden instabilen Additionsprodukte **7** ohne vorherige Isolierung in die Acetale **8**.

Auch bei diesen Versuchen kann man aus den Ausbeuten an Acylierungsprodukten unter Berücksichtigung der angewandten Reaktionsbedingungen auf die relative Reaktivität schließen, wonach sich folgende Abstufung ergibt: **6a** > **6b** \approx **6c**.

Im Falle der Umsetzung von **2a** mit **6c** erhielten wir neben dem üblichen Acylierungsprodukt **8b** noch das Dihydropyridinon **9**, dessen Bildung über eine intramolekulare Alkylierung der Cyangruppe in **7c** zu **10** und dessen Weiterreaktion mit Ethanol zu er-

klären ist. Eine Auftrennung des Gemisches durch Destillation oder Gaschromatographie gelang nicht, dagegen führte eine Verlängerung der Reaktionszeit zur abschließlichen Bildung von **9**, allerdings unter Verringerung der Ausbeute (Tab. 3).



Tab. 3. Umsetzung von Ethylvinylether (**2a**) mit Malonylchlorid (**6a**), Malonsäure-ethylesterchlorid (**6b**) und Cyanacetylchlorid (**6c**) und Aufarbeiten mit Ethanol/Triethylamin

Acylierungsagens	Reaktionszeit	Reaktions-temp. °C	Produkte	Ausb. %
6a	1 h	0	8a 5,5-Diethoxy-3-oxo-pentansäure-ethylester	98
6b	20 h	30 – 35	8a	78 ^{a)}
6b	2 d	5	8a	36
6c	5 h	0	8b } 5,5-Diethoxy-3-oxo-pentannitril	53
			9 } + 2,6-Diethoxy-5,6-dihydro-4(3 <i>H</i>)-pyridinon	
6c	50 h	0	9	32

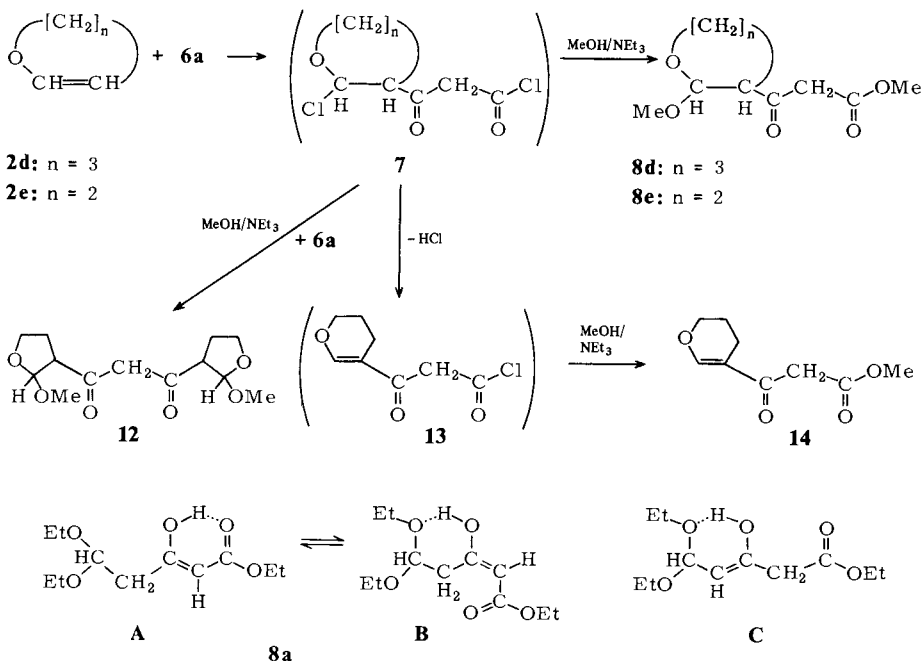
a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Die primäre Bildung der Additionsprodukte **7** kann einmal durch ihre Folgereaktionen mit Ethanol zu den Acetalen **8** als gesichert angesehen werden, zum anderen spricht die Umsetzung von **2a** mit **6a** bei -20°C , ohne Aufarbeitung mit Ethanol/Triethylamin, für den postulierten Reaktionsablauf. Hierbei erfolgt offensichtlich eine weitere Addition der Enolform des primär gebildeten Anlagerungsproduktes **7a** an den überschüssi-

gen Enolether **2a** zu **11** – einem rot-orangen zähviskosen Öl, dessen Elementaranalyse zwar einen etwas zu geringen Chlorwert zeigte (-1.61%), dessen $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Tiefemperatur-Spektren jedoch für das Vorliegen der formulierten Verbindung **11** sprechen.

Weitere Umsetzungen des reaktiven Malonylchlorids (**6a**) mit dem Ethylpropenylether (**2b**) in etherischer Lösung führten bei Temperaturen zwischen -25 und 0°C in quantitativer Ausbeute ebenfalls zu dem entsprechenden Additionsprodukt **7d**, das wir als Acetal **8c** isolierten.

Bei der Umsetzung von **6a** mit den cyclischen Enolethern **2d** und **2e** hängt die Produktbildung sehr stark von der Reaktivität des Substrats und damit auch von der Reaktionstemperatur ab. So isolierten wir bei der Umsetzung mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**2d**) bei -25°C nach Zugabe von Methanol/Triethylamin mit 85% Ausbeute das Additionsprodukt als Acetal **8d**, während bei 0°C ein Gemisch aus etwa gleichen Anteilen Additionsprodukt **8d** und Substitutionsprodukt **14** resultierte. Die Bildung von **14** wird durch eine HCl-Eliminierung aus dem primären Additionsprodukt **7** über das nicht isolierte Säurechlorid **13** plausibel. Die Umsetzung mit 2,3-Dihydrofuran (**2e**) führte dagegen bereits bei -20°C zur Polymerisation und erst bei -50°C nach Aufarbeiten mit Methanol/Triethylamin zu einem Gemisch, das 50% Monoadditionsprodukt **8e** und 5.7% Diadditionsprodukt **12** enthält. Dieses Ergebnis kann durch eine im Vergleich zu den anderen Enolethern erhöhte Reaktivität von **2e** erklärt werden, wodurch die Konkurrenzreaktion mit dem Malonylchlorid (**6a**) und dem primären Monoadditionsprodukt **7** möglich wird.



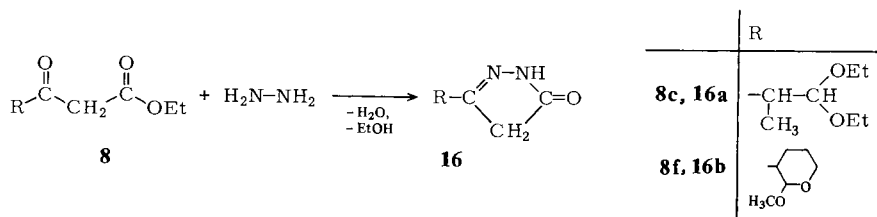
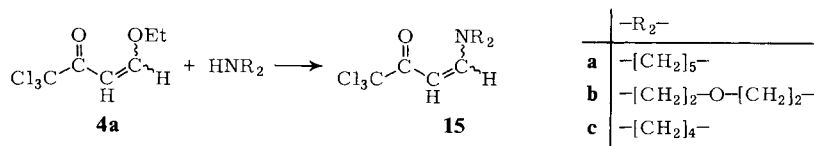
Ein Problem bei der destillativen Aufarbeitung einiger der dargestellten Verbindungen ist die Bildung stabiler tautomerer Formen, die bei keinem exakten Siedepunkt überdestillieren, sondern nur innerhalb eines Siedebereichs, der sich je nach der Destillationsgeschwindigkeit verändert. Bei der Verbindung **8a** z. B. konnten wir ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch die Tautomeren **A** (*cis*-) und **B** (*trans*-) nachweisen, erwartungsgemäß jedoch kein Tautomeres **C**.

Ein Vergleich mit den relativ einfachen Tautomerieverhältnissen beim Acetessigester¹²⁾ zeigt, daß dort eine energetisch günstige H-Brückenbindung nur bei der mit **A** vergleichbaren *cis*-Form möglich ist.

Umsetzungen acylierter Enolether mit Aminen und Hydrazinen

Die vorstehend beschriebenen β -Alkoxyvinylketone **4** reagieren als vinyloge Ester mit sekundären Aminen in einer stark exothermen Reaktion zu den entsprechenden vinylogenen Säureamiden **15**, wie wir am Beispiel der Umsetzung von **4a** mit Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin zeigen konnten. Mit Hydrazinhydrat und Phenylhydrazin verlief die Umsetzung so heftig, daß Zersetzung erfolgte.

Dagegen gelang es, die mit Malonylchlorid acylierten Enolether nach Überführung in die Acetale **8** mit Hydrazinhydrat umzusetzen. Hierbei erfolgte die erwartete Reaktion der Verbindungen **8** zu den Pyrazolonen **16**.



Über weitere Reaktionen acylierter Enolether zu Heterocyclen werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Gaschromatographie: Gaschromatograph Hewlett-Packard, Modell 5700, 2.3-m-Säulen, \varnothing 2 mm, gefüllt mit 5% OV 101 auf Gaschrom Q, Trägergas 30 ml N₂/min. – ¹H-NMR-Spektren: Geräte EM 360 bzw. T 60 der Fa. Varian. – ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren: Gerät HX 90-E (15"-Magnet) der Fa. Bruker.

Umsetzung von Trichloracetylchlorid (1a) und Dichloracetylchlorid (1b) mit Enolethern 2

Allgemeines: Bei 0 °C läßt man zum vorgelegten **1** (100 mmol) die doppelt molare Menge Enolether (**2**) innerhalb von 30 min zutropfen, rührt noch 17 h bei 0 °C nach und bestimmt die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches ¹H-NMR-spektroskopisch (s. Tab. 1).

Präparative Aufarbeitungsmethoden (zu Tab. 2 und 3)

Nach A: Das nach 17 h bei 0 °C erhaltene Reaktionsgemisch wird mit überschüssigem Ethanol versetzt, nach 15 min Rühren bei 0 °C mit 100 ml Diethylether verdünnt und mit Triethylamin neutralisiert. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wird abgesaugt, das Filtrat dreimal mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. bei 0.01 Torr destilliert.

Nach B: Wie vorstehend, jedoch ohne Zugabe von Ethanol.

Nach C: Nach Zugabe des Enolethers **2** zu **1** bei 0 °C wird 17 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend i. Wasserstrahlvak. (12 Torr) destilliert.

Umsetzungen von Enolethern 2 mit Malonylchloriden 6

Alle Umsetzungen erfolgen unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß.

Allgemeine Aufarbeitung: Man tropft zu der erhaltenen Reaktionslösung bei –20 °C den absol. Alkohol unter Rühren langsam zu, rührt 15 min, tropft dann die Lösung von Triethylamin in absol. Ether zu, rührt nochmals 15 min, läßt auf Raumtemp. erwärmen, saugt das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid ab, wäscht es mit Ether, bis es farblos ist, wäscht dann die etherische Lösung mit demselben Volumen Wasser, extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknet die vereinigten etherischen Lösungen über Natriumsulfat, zieht im Rotationsverdampfer den Ether ab und destilliert den Rückstand i. Vak.

5,5-Diethoxy-3-oxopentansäure-ethylester (8a): a) Man tropft bei 0 °C zu der Lösung von 3.6 g (50.0 mmol) Ethylvinylether (**2a**) in 3 ml Ether die Lösung von 1.41 g (10.0 mmol) Malonylchlorid (**6a**) in 3 ml Ether, rührt 1 h bei 0 °C und arbeitet mit 5 ml absol. Ethanol und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin in 3 ml Ether auf. Ausb. 2.29 g (98%) analysenreines **8a**, Sdp. 80–85 °C/0.005 Torr.

C₁₁H₂₀O₅ (232.3) Ber. C 56.88 H 8.68 Gef. C 57.15 H 8.47

b) 2.16 g (30.0 mmol) **2a** und 1.50 g (10.0 mmol) Malonsäure-ethylester-chlorid (**6b**) werden bei Raumtemp. zusammengegeben und in 5 ml Ether gelöst. Nach 20 h Rühren bei 30–35 °C tropft man 5 ml absol. Ethanol bei Raumtemp. zu, gibt dann 10 ml Ether zu, tropft die Lösung von 1.01 g (10.0 mmol) Triethylamin in 10 ml Ether zu und arbeitet auf. Ausb. 78% **8a** (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt).

c) 7.21 g (100.0 mmol) **2a** und 7.5 g (50.0 mmol) **6b** werden bei 0 °C zusammengegeben, 2 Tage bei 5 °C aufbewahrt, mit 50 ml Ether aufgenommen und mit 20 ml absol. Ethanol und 5.1 g (50.0 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Ether aufgearbeitet. Ausb. 4.18 g (36%) **8a**, Sdp. 76–82 °C/0.05 Torr.

Tab. 4. Umsetzung von 18.18 g (100.0 mmol) Trichloracetylchlorid (**1a**) bzw. 14.72 g (100.0 mmol) ketonen **4**

1	2	(g)		A	Ausb. g	B	Produkte Ausb. g
1a	2a	(14.42)	5a + 4a	1,1,1-Trichlor-4,4-diethoxy-2-butanon (59/41) ^{a)}	12.5	4a	10.7
1b	2a	(14.42)	5b	1,1-Dichlor-4,4-diethoxy-2-butanon	5.5	4b	4.0
1a	2b	(16.2)	5c	1,1,1-Trichlor-4,4-diethoxy-3-methyl-2-butanon	6.3	4c	5.0
1a	2b'	(16.2)	5c		1.5	4c	2.0
1b	2b	(16.2)	5d + 4d	1,1-Dichlor-4,4-diethoxy-3-methyl-2-butanon (85/15) ^{a)}	5.3	4d	3.5
1a	2c	(14.42)	4e + 4e'	(30/70) ^{a)}	9.8	4e	16.0
1b	2c	(14.42)	4f + 4f'	(62/38) ^{a)}	10.5	4f	2.8 ^{b)}
1a	2d	(16.86)	5g + 4g	2-Ethoxy-3-(trichloracetyl)tetrahydro-4H-pyran (32/68) ^{a)}	7.5	4g	8.5
1b	2d	(16.86)	4h		1.6	4h	6.0
1a	2e	(14.0)	5i + 4i	2-Ethoxy-3-(trichloracetyl)tetrahydrofuran (60/40) ^{a)}	5.0 ^{c)}	4i	16.2
1b^{d)}	2e	(7.0) ^{d)}	5k + 4k	2-Ethoxy-3-(dichloracetyl)tetrahydrofuran (13/87) ^{a)}	1.6	4k	1.7

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. — b) Aus 7.35 g (50.0 mmol) **1b** und 7.2 g (100.0 mmol) **2c**. — c) Aus 9.1 g (50.0 mmol) **1a** und 7.0 g (100.0 mmol) **2e**. — d) Aus 7.35 g (50.0 mmol) **1b** und 7.0 g (100.0 mmol) **2e**.

Gemisch aus 5,5-Diethoxy-3-oxopentannitril (**8b**) und 2,6-Diethoxy-5,6-dihydro-4(3H)-pyridinon (**9**): Zu 18.0 g (250.0 mmol) **2a** läßt man bei 0 °C die Lösung von 5.17 g (50.0 mmol) Cyanacetylchlorid (**6c**) in 200 ml Ether innerhalb 2 h zutropfen und arbeitet nach 24 h mit 20 ml absol. Ethanol und 5.1 g (50.0 mmol) Triethylamin in 20 ml Ether auf. Ausb. 4.82 g (53%), Sdp. 85–90 °C/0.005 Torr.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.17 H 8.45 N 7.31

Dichloracetylchlorid (**1b**) mit jeweils 200 mmol Enolether **2** zu Acetalen **5** und β -Alkoxyvinyl- (Ausb. in % siehe Tab. 2)

nach Methode C	Ausb. g	Sdp. °C/Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
				C	H	Cl	
4a	20.0	5a/4a: 55/0.01	4a: C ₆ H ₇ Cl ₃ O ₂ (217.5)	Ber.	33.13	3.24	48.90
		4a: 60.5/0.01 115–116/12		Gef.	33.73	3.35	48.11
4b	11.8	5b: 52/0.01	5b: C ₈ H ₁₄ Cl ₂ O ₃ (229.1)	Ber.	41.94	6.16	30.95
		4b: 61–63/0.01 109/12		Gef.	41.86	6.00	31.20
4c	20.0	5c: 54.5/0.01	5c: C ₉ H ₁₅ Cl ₃ O ₃ (277.6)	Ber.	38.95	5.45	38.32
		4c: 81/0.01 118–121/12		Gef.	39.21	5.52	38.17
nicht durchgeführt		5c: 60.0/0.01	4c: C ₇ H ₉ Cl ₃ O ₂ (231.5)	Ber.	36.60	4.14	45.13
		4c: 68/0.01		Gef.	36.60	4.14	45.13
4d	14.0	5d/4d: 57–59/0.01 4d: 78/0.01 116–120/12	4d: C ₇ H ₁₀ Cl ₂ O ₂ (197.1)	Ber.	42.66	5.12	35.98
				Gef.	43.11	5.20	35.25
Polymeri- sation		4e/4e': 47–50/0.01 4e: 68/0.01	4e: C ₆ H ₇ Cl ₃ O ₂ (217.5)	Ber.	33.14	3.24	48.90
				Gef.	35.38	3.36	48.14
4f	6.0	4f/4f': 50–52/0.01 4f: 53/0.01	4f: C ₆ H ₈ Cl ₂ O ₂ (182.0)	Ber.	39.37	4.41	38.74
				Gef.	40.58	4.60	37.87
4g	19.1	5g/4g: 68/0.01 4g: 91/0.01 136/12	4g: C ₇ H ₇ Cl ₃ O ₂ (229.5)	Ber.	36.63	3.07	46.34
				Gef.	36.92	3.15	46.44
4h	9.0	4h: 70–75/0.01 Schmp. 61°C (tiefs. Petrolether)	4h: C ₇ H ₈ Cl ₂ O ₂ (195.0)	Ber.	43.10	4.13	36.35
				Gef.	43.22	4.14	36.20
4i	16.5	5i/4i: 50–52/0.01 4i: 59–60/0.01 120/12	4i: C ₆ H ₅ Cl ₃ O ₂ (215.5)	Ber.	33.45	2.34	49.36
				Gef.	33.22	2.63	46.64
Polymeri- sation		5k/4k: 63/0.01 4k: 70/0.01	4k: C ₆ H ₆ Cl ₂ O ₂ (181.0)	Ber.	39.81	3.34	39.17
				Gef.	39.39	3.38	38.07

2,6-Diethoxy-5,6-dihydro-4(3H)-4-pyridinon (**9**): Aus 14.4 g (200.0 mmol) **2a**, 4.14 g (40.0 mmol) **6c** in 150 ml Ether nach 50 h bei 0°C wie vorstehend und Aufarbeiten mit 20 ml absol. Ethanol und 4.05 g (40.0 mmol) Triethylamin in 20 ml Ether. Ausb. 2.37 g (32%) **9** (nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung), Sdp. 84–86°C/0.002 Torr.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Gef. C 58.51 H 8.34 N 7.58

Tab. 5. ¹H-NMR-Daten (δ[ppm]) (CDCl₃) der Acetale **5** und β-Alkoxyvinylketone **4**

Verbindung	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
4a 	7,95d	6,20d	4,17q	1,37t	-	-	-	-
5b 	3,09d	4,95t	3,3- 3,9m	1,17t	5,95s	-	-	-
4b 	7,88d	6,04d	4,13q	1,37t	5,95s	-	-	-
5c 	3,3- 3,9m	4,65d	3,3- 3,9m	1,0- 1,5m	-	1,0- 1,5m	-	-
4c 	-	7,98s	4,20q	1,36t	-	1,88s	-	-
4d 	-	7,76s	4,24q	1,38t	6,45s	1,80s	-	-
4e 	5,99s	-	3,84s	-	-	-	2,40s	-
4e' 	5,95s	-	4,0q	1,40t	-	-	2,40s	-
4f 	5,92s	-	3,82s	-	5,84s	-	2,38s	-
4f' 	5,84s	-	4,08q	1,4t	5,84s	-	2,38s	-
4g 	-	8,30s	4,23t	1,8- 2,2m	-	-	-	2,45t
4h 	-	7,94s	4,20t	1,8- 2,2m	6,35s	-	-	2,2- 2,55m
4i 	-	7,83t	4,62t	3,04dt	-	-	-	-
4k 	-	7,78t	4,65	2,95dt	6,17s	-	-	-

5-Chlor-5-ethoxy-3-(1-ethoxyethoxy)-2-pentenylchlorid (11): Man tropft bei -20°C zu 2,88 g (40,0 mmol) **2a** in 3 ml Ether die Lösung von 2,82 g (20,0 mmol) **6a** in 3 ml Ether, entfernt nach 2 h die flüchtigen Anteile unter Rühren bei 0,005 Torr und bestimmt die Konstitution des zurückbleibenden rot-orangen zähen Öles elementaranalytisch und spektroskopisch.

C₁₁H₁₈Cl₂O₄ (285,2) Ber. C 46,33 H 6,36 Cl 24,86 Gef. C 46,17 H 6,01 Cl 23,25

5,5-Diethoxy-4-methyl-3-oxopentansäure-ethylester (8c): a) Aus 172 g (20 mmol) Ethylpropenylether (2b) in 3 ml Ether und 1.41 g (10.0 mmol) 6a in 3 ml Ether nach 24 h bei -25 °C und Aufarbeiten mit 5 ml aethyl. Ethanol und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin in 3 ml Ether. Ausb. nach Entfernen der flüchtigen Anteile bei Raumtemp. und 0.005 Torr: 2.43 g (98%) 8c.

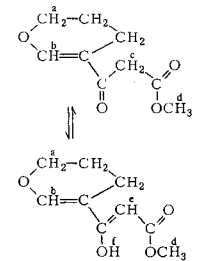
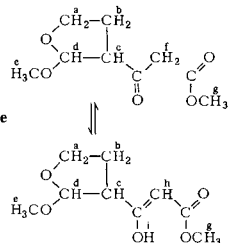
C₁₂H₂₂O₅ (246.3) Ber. C 58.52 H 9.00 Gef. C 58.86 H 9.19

nach Destillation bei 75 - 80 °C/0.001 Torr: Gef. C 58.54 H 8.79

Tab. 6. Spektroskopische Daten (δ [ppm]) der mit Malonylchloriden 6 acylierten Enolether 2

Verbindung	¹ H-NMR (CDCl ₃) [¹³ C-NMR (CDCl ₃)]
<p>8a</p>	<p>3,4-3,9 (m, H^a)^b 4,88 (t, H^b), 2,84 (d, H^c), 3,49 (s, H^d) 4,19 (q, H^e) [167.3 (C-1), 200.07 (C-2)]</p>
<p>A</p>	<p>3,4-3,9 (m, H^a)^b 4,89,4,84 (t, H^b), 2,56,2,52 (d, H^c) 4,15,4,11 (s, H^e), 12,11 (s, H^f) 4,93,4,91 (s, H^g) [173,96, 172,65, 171,01 (C-1, C-3)]</p>
<p>B</p>	
<p>8b</p>	<p>1,20 (t, H^a), 3,4-3,8 (m, H^b)^d 4,88 (t, H^c), 2,89 (d, H^d), 3,80 (s, H^e)</p>
<p>9</p>	<p>1,21 (t, H^a), 1,28 (t, H^a), 3,63 (q, H^b) 3,93, 4,00 (t, H^c), 4,19 (q, H^d), 2,6-2,8 (m, H^e)</p>
<p>11</p>	<p>bei -30 °C: 3,5 (m, H^b), 5,27 (t, H^c), 2,98 (d, H^d) 3,9 (m, H^b), 5,73 (q, H^e), 1,81 (d, H^f) [192,6 (Signal bei tiefstem Feld)]</p>
<p>8c</p>	<p>3,3-3,9 (m, H^a)^d, 4,49 (d, H^b), 2,8-3,3 (m, H^c) 3,57 (s, H^d), 4,22 (q, H^e), 5,03 (s, H^f) 12,27 (s, H^g)</p>
<p>8d</p>	<p>4,07 (t, H^a), 3,33,3,40 (s, H^b), 4,97 (d, H^c) 2,5-2,9 (m, H^d), 3,60 (s, H^e), 3,75 (s, H^f) 5,07 (s, H^g), 12,10 (s, H^h)</p>

Tab. 6 (Fortsetzung)

Verbindung	¹ H-NMR (CDCl ₃)
<p>14</p> 	<p>4.12 (t, H^a), 7.70 (s, H^b), 3.63 (s, H^c) 3.75 (s, H^d), 5.12 (s, H^e), 12.17 (s, H^f)</p>
<p>8e</p> 	<p>3.97, 4.00 (t, H^a), 1.8-2.6 (m, H^b, H^c), 5.17, 5.23 (d, H^d) 3.33, 3.40 (s, H^e), 3.53, 3.58 (s, H^f), 3.77 (s, H^g) 5.12 (s, H^h), 12.17 (s, Hⁱ)</p>

a) Methylenprotonen von Acetalen sind magnetisch nicht äquivalent¹³⁾.

b) Wie vorstehend, jedoch nach 2 h bei 0°C. Ausb. 2.43 g (98%) gaschromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch reines **8c**.

3-(2-Methoxytetrahydro-4H-pyran-3-yl)-3-oxopropansäure-methylester (8d): Man tropft bei -25°C zu 1.68 g (20.0 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran (**2d**) in 3 ml Ether 1.41 g (10.0 mmol) **6a** in 3 ml Ether und arbeitet nach 24 h mit 10 ml absol. Methanol und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin in 3 ml Ether – nach 30 min – auf. Ausb. nach Entfernen der flüchtigen Anteile bei 0.005 Torr und Raumtemp. 1.84 g (85%) **8d**.

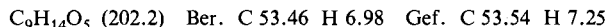
C₁₀H₁₆O₅ (216.2) Ber. C 55.55 H 7.46 Gef. C 56.79 H 7.52

nach Destillation bei 94–102°C/0.003 Torr: Gef. C 55.88 H 7.35

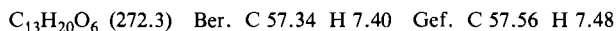
Gemisch aus 8d und 3-(3,4-Dihydro-2H-pyran-5-yl)-3-oxopropansäure-methylester (14): Wie vorstehend, jedoch nach 2 h bei 0°C. Ausb. 1.79 g. Die Zusammensetzung des Gemisches wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Gemisch aus 3-(2-Methoxytetrahydrofuran-3-yl)-3-oxopropansäure-methylester (8e) und 1,3-Bis(2-methoxytetrahydrofuran-3-yl)-1,3-propandion (12): Man tropft zu der Lösung von 7.01 g (100.0 mmol) 2,3-Dihydrofuran (**2e**) in 10 ml Ether bei -50°C unter Rühren 7.05 g (50.0 mmol) **6a** in 10 ml Ether. Hierbei entsteht ein gelbgrünes Reaktionsgemisch, das sich nach ca. 15 min unter Wärmetönung plötzlich orange färbt. Nach 45 min Rühren bei -50°C gibt man 20 ml Methanol zu und anschließend 10.2 g (100.0 mmol) Triethylamin in 20 ml Ether, läßt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen, saugt Triethylammoniumchlorid ab (wäscht nicht mit Wasser

nach) und destilliert nach Abziehen des Ethers den Rückstand i. Vak. Ausb. 5.06 g (50%) **8e**, Sdp. 85 – 87 °C/0.005 Torr;

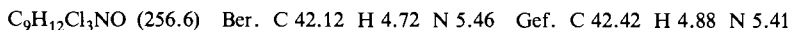


und 0.78 g (5.7%) **12**, Sdp. 135 – 140 °C/0.005 Torr.

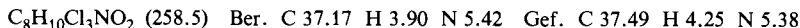


Umsetzungen von 1,1,1-Trichlor-4-ethoxy-3-buten-2-on (4a) mit Aminin: Allgemeines: Äquimolare Mengen an **4a** und sek. Amin – jeweils gelöst in 5 ccm absol. Ether – werden bei 0 °C zusammengegeben. Nach 2 h werden die Niederschläge abgesaugt und umkristallisiert.

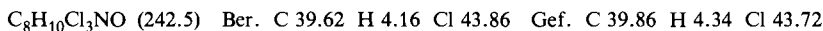
1,1,1-Trichlor-4-piperidino-3-buten-2-on (15a): Aus 1.08 g (5.0 mmol) **4a** und 0.43 g (5.0 mmol) Piperidin. Rohausb. 0.95 g, Schmp. 108 – 109 °C, nach Umkristallisieren aus Benzol/Petrolether (1/1) 0.65 g (51%), Schmp. 113 – 114 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.76 (d, 1H, –CH=C=O), 5.68 (d, 1H, =CH–N<), 3.42 (m, 4H, –CH₂–N–CH₂) und 1.70 (m, –[CH₂]₃–).



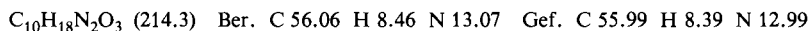
1,1,1-Trichlor-4-morpholino-3-buten-2-on (15b): Aus 1.08 g (5.0 mmol) **4a** und 0.49 g (5.0 mmol) Morpholin. Rohausb. 1.0 g, Schmp. 140 – 142 °C, nach Umkristallisieren aus Benzol/Petrolether (1/1) 0.7 g (55%), Schmp. 146 – 147 °C.



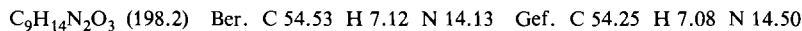
1,1,1-Trichlor-4-pyrrolidino-3-buten-2-on (15c): Aus 2.17 g (10.0 mmol) **4a** und 0.7 g (10.0 mmol) Pyrrolidin. Rohausb. 2.1 g, Schmp. 98 – 100 °C, nach Umkristallisieren aus hochsiedendem Petrolether 1.7 g (71%) bräunliche Nadelchen, Schmp. 103 – 104 °C.



3-(β,β-Diethoxyisopropyl)-5-pyrazolon (16a): 2.46 g (10.0 mmol) 5,5-Diethoxy-4-methyl-3-oxopentansäure-ethylester (**8c**) und 0.5 g (10.0 mmol) Hydrazinhydrat werden bei Raumtemp. zusammengegeben. Nach 12 h Stehenlassen wird abfiltriert, Ausb. nach Umkristallisieren aus Ethanol 0.7 g (33%), Schmp. 119 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.0–10.2 (2H, OH, NH), 5.56 (s, 1H, –CH=C<N<), 4.41 (d, –CH<N<), 3.3–3.9 (m, 4H, –O–CH₂), 3.02 (m, CH₃–CH<) und 1.28 (m, 3H, CH₃–CH<).



3-[2-Methoxytetrahydro-4H-pyran-3-yl]-5-pyrazolon (16b): 2.16 g 3-(2-Methoxytetrahydro-4H-pyran-3-yl)-3-oxopropansäure-methylester (**8f**) und 0.5 g (10.0 mmol) Hydrazinhydrat werden bei Raumtemp. zusammengegeben. Nach heftiger exothermer Reaktion wird das erstarrte Reaktionsprodukt aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1.54 g (77%) beige Blättchen. Schmp. 196 °C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 5.35, 5.30 (s, 1H, –CH=C<N<), 3.28, 3.34 (s, 3H, OCH₃) und 1.4–2.0 (m, 4H, –CH–[CH₂]₂–CH₂O).



- 1) XII. Mittell.: O. Gerlach, P. L. Reiter und F. Effenberger, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1895.
 2) ^{2a}) R. Maier, Diplomarbeit Univ. Stuttgart 1964. – ^{2b}) K.-H. Schönwälder, Diplomarbeit Univ. Stuttgart 1979. – ^{2c}) T. Ziegler, Forschungspraktikum Univ. Stuttgart 1981.
 3) ^{3a}) A. G. Cook, Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions, Marcel Dekker, New York and London 1969. – ^{3b}) S. F. Dyke, The Chemistry of Enamines, Cambridge University Press, London 1973.

- 4) F. Effenberger, *Angew. Chem.* **81**, 374 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 295 (1969).
- 5) P. Fischer, *Enolethers – Structure, Synthesis, and Reactions* in S. Patai, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 2*, S. 761, Wiley-Interscience, Chichester 1980.
- 6) ^{6a)} G. Opitz und A. Mildenerger, *Liebigs Ann. Chem.* **649**, 26 (1961). – ^{6b)} D. Müller, Dissertation Univ. Stuttgart 1977.
- 7) D. Steff und R. D. Youssefyeh, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3901 (1963).
- 8) ^{8a)} Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc (Erf. R. E. Paul und S. Tchelitcheff), US-Pat. 2768174 (Oct. 23, 1956) [*Chem. Abstr.* **51**, 5818 (1957)]. – ^{8b)} General Aniline + Film Corp. (Erf. F. Grosser), US-Pat. 2464747 (Mar. 15, 1949) [*Chem. Abstr.* **43**, 4051c (1949)].
- 9) F. Effenberger, *Chem. Ber.* **98**, 2260 (1965).
- 10) B. B. Snider und I. J. Rodini, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1815.
- 11) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda und S. Matsuo, *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- 12) R. Matusch, *Angew. Chem.* **87**, 283 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 260 (1975).
- 13) M. von Gorkom und G. E. Hall, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **22**, 14 (1968).

[442/81]