

Synthesen von Heterocyclen, 115. Mitt.:

Ketene aus gemischten Anhydriden der Phenylmalonsäure

Von

Helga Wittmann, V. Illi, H. Sterk und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 20. Mai 1968)

Bei der Einwirkung von Ac_2O auf Phenylmalonsäure entsteht über die Dimerisationsprodukte **7** bzw. **8**, welche aus Phenylketen bzw. Phenylketencarbonsäure gebildet werden, 1,6-Diacetoxy-2,5-diphenyl-3*H*-naphtho[2,1-*b*]pyran-3-on (**1**). Diese komplex verlaufende und unerwartete Reaktion ist in allen Einzelheiten aufgeklärt worden.

The reaction of acetic anhydride with phenylmalonic acid via phenylketene, carboxy phenylketene and the dimeric compounds **7** and **8** yields 1,6-diacetoxy-2,5-diphenyl-3*H*-naphtho[2,1-*b*]pyran-3-one (**1**). This complex and unexpected result has been studied in detail.

In der 94. Mitt. dieser Reihe¹ ist gezeigt worden, daß bei der Reaktion von Benzylmalonsäure mit Essigsäureanhydrid über intermediär entstehende Ketene Derivate des Phloroglucins sowie Pyronone gebildet werden. Die Auffindung dieser Produkte läßt den Schluß zu, daß primär gemischte Anhydride zwischen Benzylmalonsäure, Hydrozimtsäure und Essigsäure auftreten. Diese Anhydride zerfallen im weiteren Reaktionsverlauf unter Bildung von Benzylketen, Benzylketencarbonsäure sowie Keten, welche sich durch Di- bzw. Trimerisierung zu den genannten Verbindungen stabilisieren. Diese Befunde sind deshalb besonders bemerkenswert, weil hier erstmals auf die Entstehung einer Ketencarbonsäure aus monosubstituierten Malonsäuren geschlossen werden muß, wie durch die im folgenden beschriebenen Versuchsergebnisse bei der Ein-

¹ H. Wittmann, V. Illi und E. Ziegler, *Mh. Chem.* **98**, 1108 (1967).

wirkung von Essigsäureanhydrid auf Phenylmalonsäure erhärtet werden kann.

Erhitzt man Phenylmalonsäure mit überschüssigem Essigsäureanhydrid längere Zeit (8—9 Stdn.) unter Rückfluß, so erhält man ein langsam erstarrendes Öl, welches zum Großteil aus Phenylessigsäure und ihrem Anhydrid besteht. Daneben kann man aber noch eine weitere Verbindung **1** isolieren, welche nach wiederholter Reinigung aus Äthanol konstant bei 239—240° schmilzt und im UV-Licht starke blaue Fluoreszenz zeigt. **1** gibt keine FeCl₃-Reaktion, ist in wäbr. NaHCO₃ unlöslich und löst sich in verd. NaOH allmählich in der Hitze mit tiefdunkelroter Farbe. Hydrolyseversuche an **1** ergeben je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte, so daß vorerst kein Strukturhinweis gegeben war. Allein das NMR-Spektrum von **1** hat brauchbare Anhaltspunkte für die Konstitution dieser Verbindung erbracht, denn es weist Signale für 14 aromatische und 6 aliphatische Protonen auf. Daraus ergibt sich in Übereinstimmung mit der Elementaranalyse für **1** eine Bruttozusammensetzung C₂₉H₂₀O₆. Es liegt also eine Verbindung vor, die drei Phenylkerne enthält, von denen einer mit einem vollkommen substituierten Benzolkern kondensiert ist. Somit muß **1** die Struktur eines 1,6-Diacetoxy-2,5-diphenyl-3*H*-naphtho[2,1-*b*]-3-pyrons zugeschrieben werden. Diese zunächst hypothetische Struktur wird durch die Ergebnisse verschiedener Hydrolyseversuche bewiesen. Bei der Verseifung von **1** mit methanol. KOH erhält man das Naphthopyron **2** (C₂₅H₁₆O₄) vom Schmp. 149—150°. Dagegen führt kurzfristige Behandlung mit 50proz. H₂SO₄ zu dem Monoacetylderivat **3**, welches erst nach längerem Erhitzen in **2** übergeht. Die Struktur von **2** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum, welches das völlige Verschwinden der aliphatischen Protonen anzeigt, und aus der Tatsache, daß sich **2** mit Essigsäureanhydrid/Pyridin wieder in **1** rückverwandeln läßt. Erhitzt man das Dihydroxynaphthopyron **2** kurze Zeit über seinen Schmelzpunkt, so findet Umlagerung in das entsprechende Phenalenderivat **6**, dessen Struktur durch Analyse, IR- und NMR-Spektrum gesichert ist, statt. Solche Isomerisierungen sind kürzlich am hiesigen Institut an ähnlich gebauten Verbindungen beobachtet worden².

Bei der Hydrolyse von **1** mit wäbr. KOH entsteht dagegen ein gelber Körper **5** vom Schmp. 145°, welcher eine positive FeCl₃-Reaktion zeigt. Auf Grund des NMR-Spektrums und der Elementaranalyse ergibt sich für **5** die Struktur des bekannten 2-Hydroxy-3-phenyl-1,4-naphthochinons, welches mit einem auf anderem Wege dargestellten Produkt^{3, 4} identisch ist.

² Th. Kappe, unveröffentlicht.

³ J. Volhard, Ann. Chem. **296**, 18 (1897).

⁴ H. Scheibler und A. Z. Mahboub, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 566 (1927).

Wie man sieht, führt die Reaktion zwischen Phenylmalonsäure und Ac_2O nicht zu Pyronen oder Phloroglucinderivaten, wie es in Analogie zu den Beobachtungen bei der Benzylmalonsäure¹ zu erwarten gewesen wäre. Der Grund für dieses andersartige Verhalten muß wohl im besonderen Reaktionsvermögen des Phenylketens zu suchen sein, welches *Staudinger*⁵ erstmals beschrieben hat. Zum Unterschied von anderen Ketenen stabilisiert sich Phenylketen vorwiegend zu Dimerisationsprodukten. Spätere Untersuchungen von *Farnum*⁶ et al. haben ergeben, daß aliphatische Aldoketene je nach den Reaktionsbedingungen zu Cyclobutenolonen, β -Lactonen oder Pyronen reagieren, beim Phenylketen aber primär ausschließlich Dimerisierung zum β -Lacton stattfindet.

Wenn man annimmt, daß der maßgebliche Schritt der Reaktion von Phenylmalonsäure mit Essigsäureanhydrid die Ausbildung gemischter Anhydride darstellt, die im weiteren Verlauf in Phenylketen bzw. Phenylketencarbonsäure zerfallen, so müßte es möglich sein, die Phenylketendimeren **7** und **8** unter analogen Bedingungen in ein Naphthalinderivat überzuführen. Tatsächlich erhält man beim Erhitzen von nach *Farnum*⁶ et al. hergestellten 4-Benzal-3-phenyl-2-oxetanon (**7**) bzw. 2,4-Diphenyl-3-hydroxy-2-cyclobuten-1-on (**8**) mit überschüssigem Essigsäureanhydrid in 70proz. Ausbeute 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-naphthalin³ (**9**), welches beim Erhitzen mit verd. NaOH unter Bildung des Naphthochinons **5** hydrolysiert wird. Das auf diesem Wege erhaltene Produkt **5** ist mit dem durch Verseifung mit wäßr. KOH aus **1** isolierten Körper **5** in Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum identisch.

Die Reaktion von Phenylmalonsäure mit Essigsäureanhydrid verläuft also über ein dimeres Phenylketen als Zwischenstufe, wobei sowohl das Oxetanon **7** als auch das Cyclobutenon **8** durch nachfolgende Decarboxylierung aus Phenylketencarbonsäure entstanden sein könnte. **7** bzw. **8** spalten dann bei den herrschenden Reaktionsbedingungen unter Ausbildung einer weiteren Ketenfunktion auf, welche sich anschließend zu 2,4-Dihydroxy-3-phenyl-naphthalin (**4**) stabilisiert. Danach greift Phenylketencarbonsäure an der enolischen OH-Gruppe von **4** in 2-Stellung nach Art einer *Ziegler—Junekschen*⁷ Pyronsynthese an, wobei das Naphthopyron **2** entsteht, welches infolge der Anwesenheit von überschüssigem Ac_2O in das Diacetat **1** übergeht.

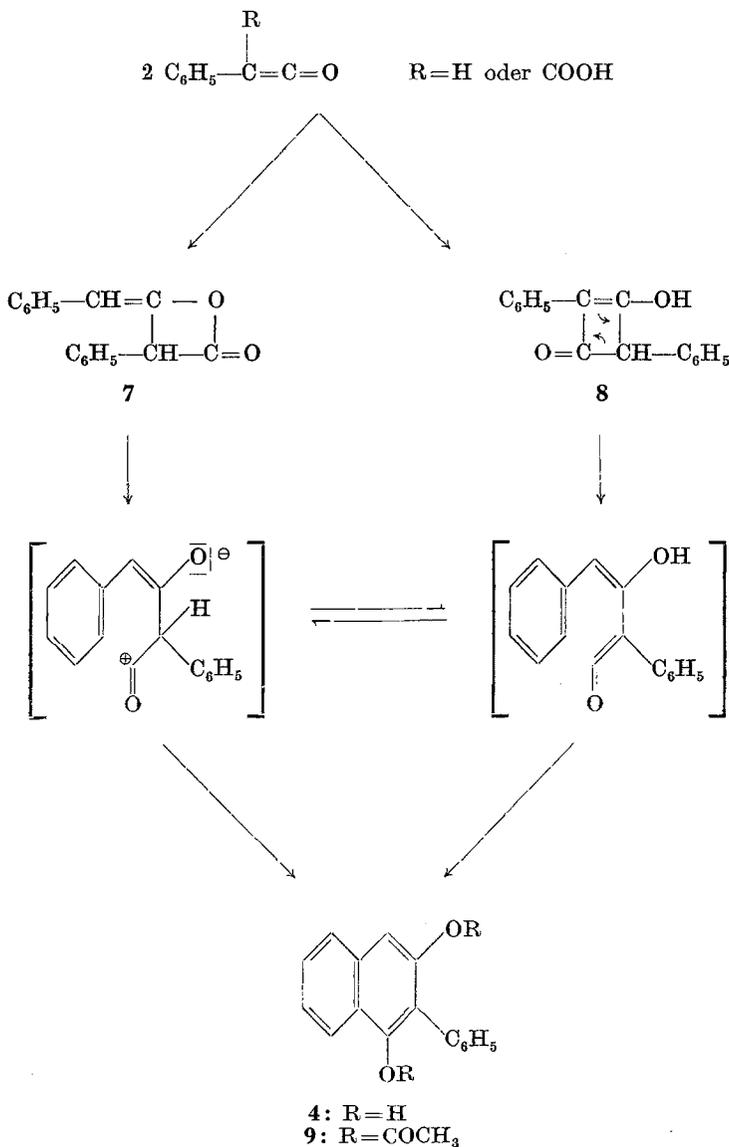
Aus den hier beschriebenen Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß gemischte Anhydride aus Phenylmalonsäure und Essigsäure Ketenspender darstellen, wobei vor allem intermediär Phenylketencarbonsäure auftritt, wie die Cyclisierung von 2,4-Dihydroxy-3-phenyl-naphthalin (**4**)

⁵ H. *Staudinger* und S. *Bereza*, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 533 (1911).

⁶ D. G. *Farnum*, J. R. *Johnson*, R. E. *Hess*, T. B. *Marshall* und B. *Webster*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5191 (1965).

⁷ E. *Ziegler* und H. *Junek*, Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

zum Naphthopyron **1** beweist. Geht man vom Phenylketen allein aus, so läuft dieselbe Reaktion nur bis zum 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-naphthalin (**9**) ab. Einen weiteren Beweis für die Bildung von Ketenderivaten aus Phenylmalonsäure in Gegenwart von Ac_2O ergibt die Tatsache, daß Phenyllessigsäure unter analogen Bedingungen mit Ac_2O nicht zur Reaktion gebracht werden kann.



IR-Spektrum in KBr

1780 bzw. 1760 cm ⁻¹	O · CO · CH ₃
1720 cm ⁻¹	α-Pyron
1620 bzw. 1600 cm ⁻¹	Aromat
1550 cm ⁻¹	C=C konj.
1200 bzw. 1180 cm ⁻¹	C—O—C st./Ester

NMR-Spektrum (in DMSO)

7,9 und 7,8 τ	2 CH ₃	
2,4 τ (Multipllett)		Phenylkerne
2,0 τ		} Signale vom Naphthalinkern
1,8 τ		
1,0 τ (Quadruplett)		

2. *Hydrolyse von 1*a) *1,6-Dihydroxy-2,5-diphenyl-3H-naphtho-[2,1-b]-3-pyron (2)*

Beim Erhitzen von **1** mit 20proz. methanol. KOH bzw. 50proz. H₂SO₄ erhält man nach 1 Stde. **2**. Gelbe Nadeln aus Benzol, Schmp. 149—150°.

C₂₅H₁₆O₄. Ber. C 78,94, H 4,23. Gef. C 79,44, H 4,22.

IR-Spektrum in KBr

3500 cm ⁻¹	OH frei
3000 cm ⁻¹	OH assoz.
1680 cm ⁻¹	C=O (α-Pyron)
1620 und 1600 cm ⁻¹	Aromat
1550 cm ⁻¹	C=C konj.
1200 cm ⁻¹	OH bend.

NMR-Spektrum in CDCl₃

3,5 und 2,7 τ	OH	
2,5 τ (Multipllett)		Phenylkerne
1,8 τ		} Signale vom Naphthalin
0,9 τ (Quadruplett)		

Nach Zusatz von D₂O treten die Signale bei 3,5 und 2,7 τ nicht mehr auf.

b) *Monoacetat 3*

1 wird durch kurzzeitiges Verseifen mit 50proz. H₂SO₄ in **3** übergeführt. Farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 197—199°.

C₂₇H₁₈O₅. Ber. C 76,77, H 4,29. Gef. C 76,94, H 4,35.

c) *2-Hydroxy-3-phenyl-1,4-naphthochinon³ (5)*

Hydrolysiert man **1** mit 20proz. wäbr. KOH 1 Stde. lang, so resultiert nach dem Ansäuern mit verd. HCl eine braune Masse, aus der **5** mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl

(Laufmittel: Essigester/Methanol 98 : 2) gewonnen wird. Gelbe Nadelbüschel aus verd. Methanol vom Schmp. 145°.

$C_{16}H_{10}O_3$. Ber. C 76,79, H 4,03. Gef. C 77,00, H 4,13.

NMR-Spektrum in $CDCl_3$

2,4 τ (Multipllett) Phenyl- und arom. Protonen des Naphthalins

2,1 τ (Multipllett) H in 8-Stellung des Naphthalinkernes

0,8 τ (Multipllett) H in 5-Stellung des Naphthalinkernes

Die OH-Gruppe in 2-Stellung ist durch den Aromatenanteil verdeckt, kann jedoch durch Integration nachgewiesen und mit D_2O abgetauscht werden.

3. 3,7,9-Trihydroxy-2,8-diphenyl-phenalen-1-on (6)

Erhitzt man das Naphthopyron 2 kurze Zeit über den Schmelzpunkt, so resultieren nach Anreiben mit Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 235—236° (aus Alkohol).

$C_{25}H_{16}O_4$. Ber. C 78,94, H 4,24. Gef. C 78,65, H 4,31.

IR-Spektrum in KBr

3400 cm^{-1}	OH
1630 cm^{-1}	C=O assoz.
1580 cm^{-1}	} Aromat und C=C konj.
1570 cm^{-1}	

NMR-Spektrum in DMSO

3,4 τ 2 OH-Gruppen (am C_3 bzw. C_7)

2,4 τ 12 H (11 arom. und 1 OH am C_9)

1,4 τ 2 H (am C_4 und C_6 mit 8 c/s Kopplung)

4. 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-naphthalin³ (9)

1 g 4-Benzal-3-phenyl-2-oxetanon⁶ (7) bzw. 0,4 g 2,4-Diphenyl-3-hydroxy-2-cyclobuten-1-on⁶ (8) werden mit 3 g bzw. 1,2 g Ac_2O 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Ac_2O im Vak. und reibt den Rückstand mit Äthanol an. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 139—141°. Ausb. 1 g aus 7 bzw. 0,4 g aus 8 (71% d. Th.).

Bei der Verseifung von 9 mit 20proz. NaOH erhält man 2-Hydroxy-3-phenyl-1,4-naphthochinon³ (5), Schmp. 145°.