

Synthesen von Heterocyclen, 137. Mitt.:

Zur Chemie der Ketencarbonsäuren

Von

E. Ziegler, Helga Wittmann und V. Illi

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. Juli 1969)

Äthylketencarbonsäure-äthylester (**1**) vermag mit 1,3-H-aktiven Verbindungen Cyclisierungsreaktionen einzugehen. Dafür eignen sich u. a. Cyclohexanon, Cyclohexanon-anil, Acetophenon und Acetylacetonimin.

Syntheses of Heterocycles, CXXXVII: Chemistry of Ketene-carboxylic Acids

Ethoxycarbonyl ethylketene (**1**) gives cyclization reactions with 1.3-H active compounds, for instance with cyclohexanone, cyclohexanone anil, acetophenone and acetylacetone imine.

Die von *Staudinger*¹ entdeckten Ketene zeigen, wie allgemein bekannt, eine besondere Reaktivität, die sich vor allem in Additionsreaktionen zu erkennen gibt. Neben den klassischen Methoden der Herstellung ist auch ihre Bildung bei der Thermolyse gewisser Malonsäurechloride besonders zu erwähnen. So ist durch *Ziegler* und *Sterk*² IR-spektroskopisch eindeutig festgestellt worden, daß vor allem Malonylchlorid und monosubstit. Malonsäurechloride in Lösung bei 80—100° unter Abspaltung von HCl zu Ketencarbonsäurechloriden reagieren.

Nach einer von *Ziegler* und *Junek*³ schon 1955 geäußerten Ansicht sollen auch Phenolester der erwähnten Malonsäuren beim Erhitzen vorerst unter Verlust von Phenol in Ketencarbonsäurephenolester übergehen, die sich dann zu Derivaten des 4-Hydroxy-cumarins cyclisieren; das gleiche gilt für Malonsäure-anilide⁴.

¹ *H. Staudinger*, „Die Ketene“, Enke, Stuttgart 1912.

² *E. Ziegler* und *H. Sterk*, Mh. Chem. **98**, 1104 (1967).

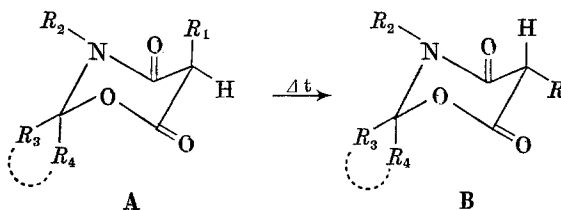
³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955); **87**, 212 (1956).

⁴ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

Auch gemischte Anhydride von Malonsäuren neigen bei höheren Temperaturen zur Bildung von Ketencarbonsäuren, wie aus den Versuchen von *Wittmann* und Mitarb.⁵ mit dem gemischten Anhydrid der Phenylmalonsäure mit Essigsäure hervorgeht. In dieser Arbeit wird indirekt, aber eindeutig bewiesen, daß beim Behandeln der genannten Malonsäure mit Ac_2O vorerst über die Phenylketencarbonsäure dimere Diphenylketene (4-Benzal-3-phenyl-2-oxetanon bzw. 2,4-Diphenyl-3-hydroxy-2-cyclobuten-1-on) gebildet werden, die sich dann durch das überschüssige Ac_2O zum Diacetat des 2,4-Dihydroxy-3-phenyl-naphthalins stabilisieren.

Einen weiteren Beweis für das zwischenzeitliche Auftreten von Ketencarbonsäuren aus gemischten Anhydriden bringen Versuche mit Cyclanonanilen. So wird z. B. aus Cyclohexanonanil und Äthylmalonsäure in Ac_2O bei 50–60° die Spiro-Verbindung⁶ **A** in guter Ausbeute gebildet.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung von **A** und analog gebauten Verbindungen hat nämlich ergeben, daß bei solchen Substanzen nur ein Signal (37°) für das Proton am C-5 (4,0 ppm, quasi äquatorial, bezogen auf H) auftritt, womit an dieser Stelle nur eine bestimmte räumliche Anordnung festgelegt ist. Erst bei etwa 60° beginnt eine Konformationsinversion zu **B** (3,3 ppm, quasi axial). Das ursprüngliche Nichtauftreten unterschiedlicher Konformationen bestätigt den von *Ziegler* und Mitarb.⁶ postulierten Angriff einer Ketencarbonsäure auf die C=N-Doppelbindung, während die zu zwei Konformeren (**A** + **B**) führende bimolekulare Addition einer Malonsäure als Erklärung des Reaktionsweges ausscheidet.



Im Zusammenhang mit dem geschilderten Problem ist nun untersucht worden, ob der erstmals von *Staudinger*⁷ dargestellte Äthylketencarbonsäure-äthylester (**1**) analoge Cyclisierungsreaktionen einzugehen vermag.

Staudinger hat **1** aus Äthylbrommalonsäure-chlorid und Zink synthetisiert, während *Hurd* und Mitarb.⁸ diesen Ketenester aus Äthylmalonsäure-monoäthylester und P_2O_5 herzustellen vermochten (34% d. Th.). Eigene Versuche haben ergeben, daß **1** auch aus Äthylmalonsäureäthyl-

⁵ *Helga Wittman, V. Illi, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. 99, 1982 (1968).*

⁶ *E. Ziegler, K. Beleggrais und G. Brus, Mh. Chem. 98, 555 (1967).*

⁷ *H. Staudinger und S. Bereza, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 4909 (1909).*

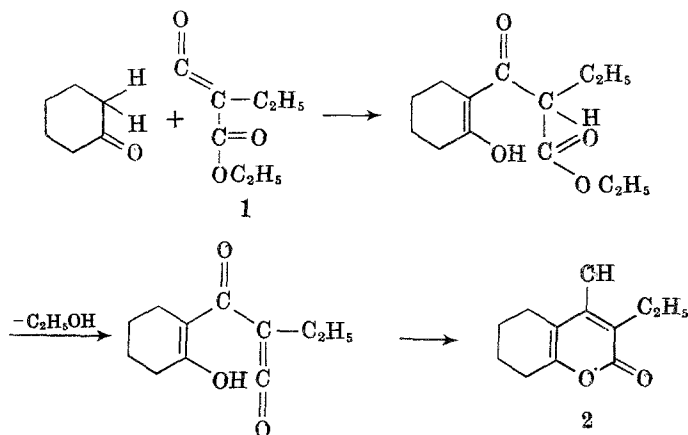
⁸ *Ch. D. Hurd, R. N. Jones und F. H. Blunck, J. Amer. Chem. Soc. 57, 2033 (1935).*

esterchlorid in äther. oder benzol. Lösung mittels Triäthylamin darstellbar ist (41% d. Th.).

Dieser, nur bei tiefen Temperaturen kurzzeitig haltbare Ester **1** ist mit einigen 1,3-H-aktiven Verbindungen auf etwa 200° erhitzt worden, wobei sich tatsächlich die zu erwartenden Heterocyclen bildeten.

So entsteht aus Cyclohexanon und **1** in einer Ausbeute von 18% d. Th. 3-Äthyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (**2**), welches auch nach der konventionellen Methode von *Ziegler* und Mitarb.⁹ aus Cyclohexanon und Äthylmalonsäure-bis-(trichlorphenol)-ester erhalten werden kann (58% d. Th.).

Als Primärschritt solcher Reaktionen kommt prinzipiell eine C- bzw. O-Acylierung in Frage. Beim Einsatz von Cyclanonen ist wohl die C-Acylierung wahrscheinlicher, weil dadurch intermediär ein β -Diketon entsteht, welches naturgemäß leichter enolisierbar sein muß.



Cyclohexanon-anil und **1** reagieren nach 30 Min. bei 220° zum 3-Äthyl-4-hydroxy-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl⁶ (30% d. Th.).

Beim Erhitzen von Acetophenon mit **1** durch 2 Stdn. auf 200° entsteht 3-Äthyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron (23% d. Th.), welches auch aus dem genannten Keton und dem sehr reaktiven Äthylmalonsäure-bis-(trichlorphenol)-ester darstellbar ist (27% d. Th.).

Besonders gut verläuft die Umsetzung zwischen Acetylacetonimin und **1** zum 5-Acetyl-3-äthyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon (51% d. Th.), welches in geringerer Ausbeute (38% d. Th.) auch aus dem Enamin und Äthylmalonsäure in Ac_2O (5 Min. bei 100°) erhältlich ist.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß der Ketencarbonsäureester **1** sehr reaktiv und zu Cyclisierungsreaktionen befähigt ist. Eine gesteigerte

⁹ E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

Reaktivität ist wohl vom noch nicht dargestellten Ketencarbonsäurephenylester zu erwarten, dessen Esterbindung schon Anhydridcharakter zeigen sollte. Versuche in dieser Richtung werden angestellt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. Äthylketencarbonsäure-äthylester^{7, 8} (1)

Zu einer eisgekühlten, gut gerührten Lösung von 5 g Triäthylamin in Benzol werden innerhalb von 30 Min. unter N₂-Atmosphäre 9 g Äthylmalonsäure-esterchlorid zugetropft. Nach Entfernen des Benzols destilliert man fraktioniert in eine mit flüssigem N₂ gekühlte Vorlage. Ausb. 3 g, Sdp.₂₆ 63—64°.

IR-Spektrum: 2102 und 2060 K (Keten), 1760 K (Ester).

2. 3-Äthyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (2)

a) 2 g Cyclohexanon und 4 g **1** werden 1 Stde. auf 220° erhitzt und das entstehende Öl mit Benzol behandelt. Aus Chlorbenzol Platten vom Schmp. 183,5°, Ausb. 0,7 g.

b) Aus 1,5 g Cyclohexanon und 3 g Äthylmalonsäure-bis-(trichlorphenol)-ester entstehen nach 1 Stde. bei 250—260° 1,7 g **2**.

C₁₁H₁₄O₃. Ber. C 68,03, H 7,26. Gef. C 68,25, H 6,95.

3. 3-Äthyl-4-hydroxy-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyril⁸

1,7 g Cyclohexanon-anil und 1,5 g **1** werden 30 Min. auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisieren 0,7 g aus; Kristalle aus Äthanol, Schmp. 228°.

4. 3-Äthyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron

a) 1,2 g Acetophenon und 2 g **1** geben nach 2 Stdn. bei 200° ein Öl, das sich mit Petroläther anreiben läßt. Ausb. 0,5 g. Aus Essigester oder Tetrachloräthan Nadeln vom Schmp. 238—240°.

b) Analog aus 5 g Acetophenon und 10 g Äthylmalonsäure-bis-(trichlorphenol)-ester durch 2½ Stdn. bei 240—250°; Ausb. 2,4 g.

C₁₃H₁₂O₂. Ber. C 72,19, H 5,59. Gef. C 72,33, H 5,47.

5. 5-Acetyl-3-äthyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon

a) Aus 1 g Acetylacetonimin und 2 g **1** entstehen nach 30 Min. bei 210—220° Nadeln vom Schmp. 197°; Ausb. 1 g.

b) 1 g Acetylacetonimin und 1,32 g Äthylmalonsäure werden in 10 ml Ac₂O 5 Min. auf 100° erhitzt und anschließend noch einige Stdn. bei 20° belassen. Nach Entfernen des Ac₂O kristallisiert man aus Äthanol. Ausb. 0,75 g, Schmp. 197°.

C₁₀H₁₃NO₃. Ber. C 61,53, H 6,71, N 7,17.
Gef. C 61,75, H 6,50, N 7,24.