

Zur Chemie der Ketencarbonsäure-Derivate

Von

E. Ziegler, H. Sterk und W. Steiger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

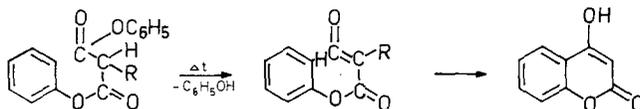
(Eingegangen am 8. Januar 1970)

Es werden an drei partiell deuterierten Systemen (Phenylmalonsäure-dianilid, 2-Amino-pyridin und Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenolester) weitere experimentelle Befunde erbracht, die beweisen, daß bei verschiedenen Cyclisierungsreaktionen mit reaktiven Malonsäure-derivaten intermediär Ketencarbonsäure-abkömmlinge gebildet werden.

The Chemistry of the Derivatives of Ketene Carboxylic Acid

With three partially deuterated systems (phenylmalonic dianilide, 2-aminopyridine, and 2.4.6-trichlorophenyl benzylmalonate) further experimental proof is given for the intermediate appearance of ketene carboxylic acid derivatives in cyclisation reactions with malonic acid derivatives.

Im Jahre 1955 haben Ziegler und Junek¹ im Rahmen der von ihnen entdeckten 4-Hydroxy-cumarin-Synthese die „Ketencarbonsäure-Theorie“ postuliert:*



Für die damals geprägte Anschauung über das zwischenzeitliche Auftreten von besonders reaktiven Ketencarbonsäure-phenylestern ließen sich im Laufe der Zeit eine Reihe von Argumenten beibringen, die anschließend kurz aufgezeigt werden sollen.

1. Phenolester disubstit. Malonsäuren gehen bei höheren Temperaturen keine Cyclisierungsreaktion im Sinne der obigen Formulierung

* In der Formel des Hydroxycumarins ergänze man in Stellung 3 ein R.

¹ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

ein, da eine intermediäre Ausbildung von Ketenabkömmlingen gar nicht möglich ist.

2. Am gemischten Anhydrid der Phenylmalonsäure mit Essigsäure läßt sich indirekt, aber eindeutig beweisen, daß bei erhöhten Temperaturen vorerst über die Phenylketencarbonsäure dimere Diphenylketene gebildet werden, die sich dann durch das überschüss. Ac_2O zum Diacetat des 2,4-Dihydroxy-3-phenyl-naphthalins² stabilisieren.

3. Einen weiteren Beweis für das zwischenzeitliche Auftreten von Ketencarbonsäuren aus gemischten Anhydriden bringen Versuche mit Cyclohexanonanil und Äthylmalonsäure in Ac_2O bei 50–60°. Hierbei wird eine Spiro-Verbindung³, * in guter Ausbeute gebildet, bei der für das Proton am C-5 nur *ein* Signal (4,4 ppm) auftritt, was darauf hinweist, daß an dieser Stelle nur eine bestimmte räumliche Anordnung festgelegt ist. Diese Tatsache wird nur durch einen 1,4-dipolaren Angriff der Ketencarbonsäure an die aktivierte C=N-Doppelbindung erklärbar, da jedweder andere Reaktionsablauf zu zwei Konformeren führen müßte.

4. Ferner ist bekannt, daß Malonylchlorid sowie monosubstit. Malonylchloride in Lösung schon bei Temp. zwischen 80–100° unter Abgabe von HCl in die entsprechenden Ketencarbonsäure-chloride⁴ übergehen.

5. Schließlich sei darauf verwiesen, daß der erstmalig von *Staudinger*⁵ isolierte Äthylketencarbonsäure-äthylester mit 1,3-H-aktiven Substanzen⁶ (z. B. Cyclohexanon, Cyclohexanonanil, Acetophenon oder Acetylacetonimin) relativ leicht Cyclisierungsreaktionen eingeht, welcher Umstand auf die besondere Reaktivität solcher Keten-Derivate hinweist.

In der vorliegenden Abhandlung werden an drei deuterierten Systemen weitere experimentelle Beweise erbracht, die eindeutig zeigen, daß bei den verschiedensten Cyclisierungsreaktionen mit gewissen Malonsäure-Derivaten intermediär Ketencarbonsäure-Abkömmlinge gebildet werden.

A. Zum Mechanismus der 4-Hydroxy-carbostyryl-Synthese

4-Hydroxy-carbostyryl⁷ und seine Derivate lassen sich bekanntlich aus Malonsäureaniliden synthetisieren, wobei das jeweils ursprünglich

* Berichtigung: In ³ sind die Konformeren A und B vertauscht worden.

² *Helga Wittmann, V. Illi, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem.* **99**, 1982 (1968).

³ *H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem.* **100**, 739 (1969).

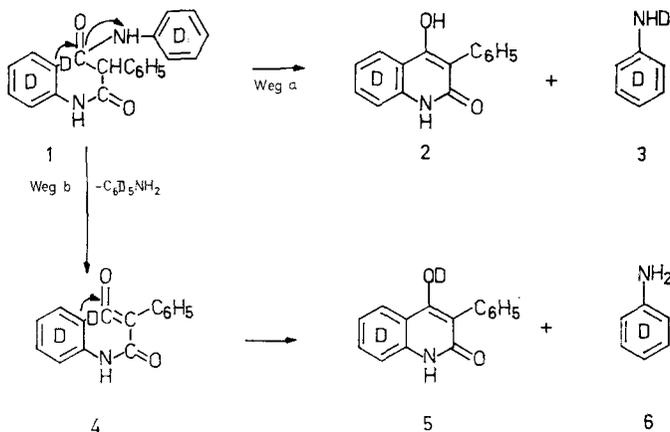
⁴ *E. Ziegler und H. Sterk, Mh. Chem.* **98**, 1104 (1967).

⁵ *H. Staudinger und S. Bereza, Ber. dtsch. chem. Ges.* **42**, 4909 (1909).

⁶ *E. Ziegler, Helga Wittmann und V. Illi, Mh. Chem.* **100**, 1741 (1969).

⁷ *E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem.* **87**, 503 (1956).

eingesetzte Anilin als Nebenprodukt anfällt. Auf Grund dieser Tatsache müßte sich bei Einsatz eines an den Anilinkernen deuterierten Malonsäureanilides aus der Natur der entstehenden Folgeprodukte eindeutig der Reaktionsmechanismus ableiten lassen. Erhitzt man nun entsprechend deuteriertes Phenylmalonsäuredianilid (**1**) kurze Zeit auf 300° , so tritt Ringschluß ein, welcher Vorgang im Prinzip nach Weg **a** oder **b** erfolgt sein kann.



Der skizzierte Versuch muß in einem auf 1 mm evakuierten Reaktionsgefäß durchgeführt werden, um eine allfällige Verfälschung der Ergebnisse durch Deuteriumaustausch hintanzuhalten. Bei dieser Versuchsanordnung kann das entstehende Anilin sehr rasch aus dem Reaktionsgemisch entfernt und in einer Kühlfalle kondensiert werden.

Sowohl das Destillat als auch der Rückstand sind nun IR- und auch NMR-spektroskopisch eindeutig identifizierbar. Reihenversuche haben ergeben, daß bei dieser Cyclisierungsreaktion im Durchschnitt je 93% d. Th. an Verbindungen **5** und **6** gebildet werden, womit nur ein Reaktionsablauf über das Ketencarbonsäure-anilid **4** nach Weg **b** in Frage kommt.

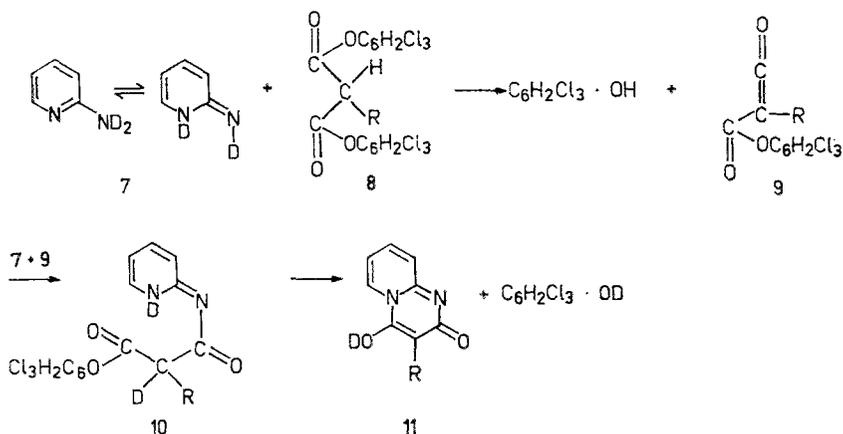
B. Zur Synthese des 3-Benzyl-4-hydroxy-2H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-2-ons

Nach *Tschitschibabin*⁸ kann α -Aminopyridin durch Erhitzen mit Malonsäurediäthylester zum 4-Hydroxy-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-on kondensiert werden. Das gleiche Produkt entsteht auch bei der Einwirkung von Kohlenstoffdioxid⁹ bei -70° auf α -Aminopyridin.

⁸ A. E. *Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1168 (1924).

⁹ E. *Ziegler* und R. *Wolf*, Mh. Chem. **93**, 1441 (1962).

Um in diesem Falle den Ablauf der Reaktion klarzustellen, ist 2-Deuteroamino-pyridin (7) mit Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenolester (8) bei 250° umgesetzt und diese Umsetzung spektroskopisch verfolgt worden.



Zu diesem Zweck ist in kurzen Zeitabständen (etwa alle 10 Sek.) mit Hilfe eines Kühlfingers aus dem Dampfraum das entstehende Trichlorphenol entnommen und IR-spektroskopisch untersucht worden. Es hat sich nun gezeigt, daß diese Proben vorerst überwiegend aus nicht deuteriertem Phenol (etwa 85% d. Th.) zusammengesetzt sind. Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß der Primärschritt in einer Abspaltung von C₆H₂Cl₃OH unter gleichzeitiger Bildung des Ketencarbonsäure-phenolesters (9) besteht. Dieser Ketene 9 muß nun anschließend mit dem Aminopyridin 7 zum Esteramid 10 zusammentreten. Unterbricht man den Versuch rechtzeitig, so können in der Schmelze die für die Verbindung 10 charakteristischen C=O-Gruppen bei 1720 K (Ester) und 1680 K (Amid) IR-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen werden. Der letzte Schritt der Reaktion besteht nun in der Abspaltung von C₆H₂Cl₃OD aus 10 unter Bildung eines weiteren Ketens, welches zu dem Pyrido-pyrimidin 11 Ring schließt. Dieser Vorgang folgt aus der raschen Konzentrationszunahme an Deutero-trichlorphenol, welches in der letzten Phase der Reaktion praktisch als einziges Destillat anfällt.

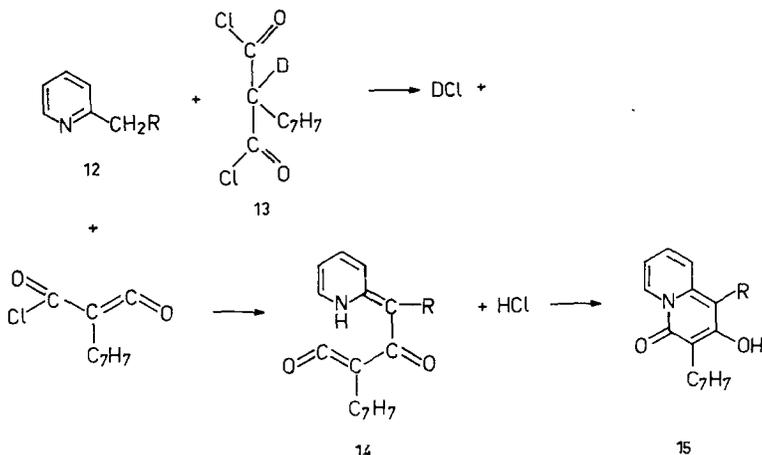
C. Zur Synthese des 2-Hydroxy-4-chinolinon

2-Pyridylessigsäure-methylester läßt sich nach *Kappe* mit Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenolester zum 3-Benzyl-2-hydroxy-4-chinolinon¹⁰ umsetzen. Anstelle des Phenolesters kann Benzylmalonylchlorid¹⁰ mit Erfolg eingesetzt werden.

Da monosubstit. Malonsäurechloride, wie schon bekannt, bei relativ niedrigen Temperaturen (80—100°) unter Abgabe von HCl in sehr reaktive

¹⁰ *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).

Ketencarbonsäure-chloride⁴ übergehen, ist die Synthese des erwähnten Chinolizinons mit C-2-Deutero-benzylmalonylchlorid als Cyclisierungs-komponente durch Erhitzen in Xylol untersucht worden.



Die sich bei diesem Prozeß bildenden Gase sind direkt in eine Gasküvette geleitet und IR-spektroskopisch untersucht worden. Die fortlaufende Registrierung hat 80% d. Th. des auf Grund des Kettenmechanismus zu erwartenden *DCl* bei 2130 K und 2070 K ergeben. Eine doppelte Acylierung durch **13**, wie sie im Prinzip auch möglich wäre, ist auf Grund dieser Ergebnisse auszuschließen.

Die spektroskopischen Untersuchungen an partiell deuterierten, reaktiven Malonsäurederivaten haben nun weitere Beweise für das intermediäre Auftreten von Ketencarbonsäure-Abkömmlingen bei Cyclisierungsreaktionen erbracht und somit die von Ziegler und Junek¹ im Jahre 1955 postulierte „Ketencarbonsäure-Theorie“ vollinhaltlich bestätigt.

Zur Vermessung der jeweiligen Reaktionsprodukte dienten ein Varian A-60-A-Kernresonanzspektrometer und ein Perkin-Elmer 421-Spektralphotometer.

Für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.