

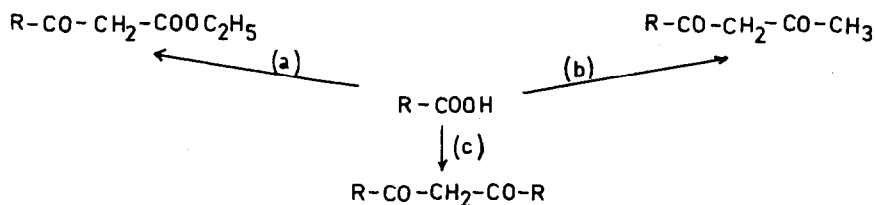
## $\beta$ -POLYCARBONYLVERBINDUNGEN II

SYNTHESEN MIT DEN TRIMETHYLSILYL-ESTERN DER ACETESSIGSÄURE UND MALONSÄURE. EINE NEUE METHODE ZUR HERSTELLUNG VON DIACYLMETHANEN,  $\beta$ -KETOESTERN UND DIACYLESSIGSÄURE-ESTERN

Ulrich Schmidt und M. Schwachau  
Chemisches Laboratorium  
der Universität Freiburg/Br.

(Received 19 November 1966)

Lineare  $\beta, \delta, \xi \dots$  Polyketomethylenverbindungen der allgemeinen Formel  $R-(CO-CH_2)_n-CO-R$  werden vielfach als Zwischenprodukte bei der Biosynthese der Acetogenine angenommen<sup>1)</sup>. Einfache Tetracarbonylverbindungen sind nur in der aromatischen Reihe  $Ph-CO-(CH_2-CO)_3-Ph$  leicht zugänglich<sup>2)</sup>. Leider versagt die originelle Methode von Hauser bei der Herstellung aliphatischer Polyketone. Die Reihe der einfachen aliphatischen Polycarbonylverbindungen findet so schon bei den aus Pyronen leicht zugänglichen Tricarbonylverbindungen ihr Ende. Im Rahmen von Versuchen zur Synthese linearer aliphatischer Polycarbonylverbindungen suchten wir nach Wegen, um empfindliche Carbonsäuren, die Carbonyl- und Hemithioaketal-Gruppen<sup>3)</sup> enthalten, zum homologen Acylessigester (a) und Acyl-acetyl-methan (b) umzusetzen sowie über eine Methylengruppe zum symmetrischen Diacylmethan (c) zu verknüpfen:



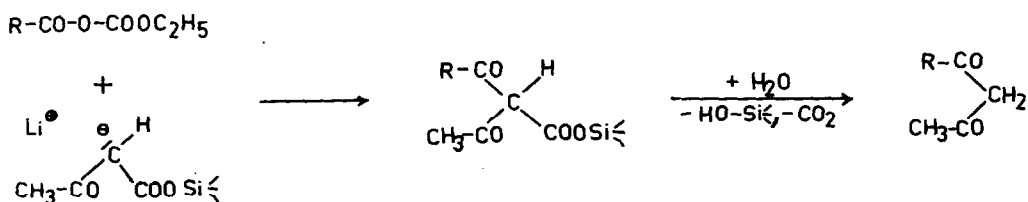
Moderne Varianten der klassischen Acylierung von Acetessigestern und Malonestern - wie die Verwendung von *t*-Butyl- und Benzyl-estern - sind für die Umsetzung (a) und (b) ungeeignet: Die Äthylenhemithioethergruppe übersteht nicht die sauer katalysierte Abspaltung von Isobutylen aus den Acylacetessigsäure-*t*-butylestern und verbietet die Hydrogenolyse entsprechender Benzylester mit Nickel oder Edelmetallen. Einfache Wege, die unter sehr milden Bedingungen von Carbonsäuren zu symmetrischen Diacylmethanen führen (c), sind bisher unbekannt.

Geeignete Methoden für die Synthesen (a), (b) und (c) sind jedoch Acylierungsreaktionen an den Metallverbindungen der Trimethylsilylester<sup>†)</sup> der Acetessigsäure und Malonsäure. Eine Bereicherung der organisch-präparativen Methoden bringen besonders die Acylierungen des Malonsäure-äthyl-silylesters und des Malonsäure-disilylesters, die beide einfach herzustellen sind.

Zur Acylierung werden die entsprechenden Carbonsäuren als gemischte Anhydride mit Äthylkohlenensäure eingesetzt. Diese lassen sich auch aus empfindlichen Carbonsäuren mit Triäthylamin und Chlorkohlenensäureäthylester in der Kälte (je nach Stabilität bei -10° bis -40°) leicht darstellen und werden durch Filtration unter Druck und Kühlung vom Triäthylammoniumchlorid befreit. Die Lösung dieser Anhydride wird mit der ätherischen Lösung der Lithium-Verbindungen des Acetessigsäure-silylesters bzw. der Malonsäure-silylester versetzt. - Der Einsatz der Magnesium-Verbindungen führt oft zu Komplikationen, da die Magnesiumhalogenide der zur Metallisierung benutzten Grignardlösungen aus den Silyleestern leicht Trimethylhalogensilan abspalten. - Nach der Acylierungsreaktion wird durch kurzes Schütteln mit Wasser verseift und decarboxyliert. Die Reaktionsprodukte werden destilliert (Ausbeute 50 bis 70% d.Th.).

#### Acyl-acetyl-methane

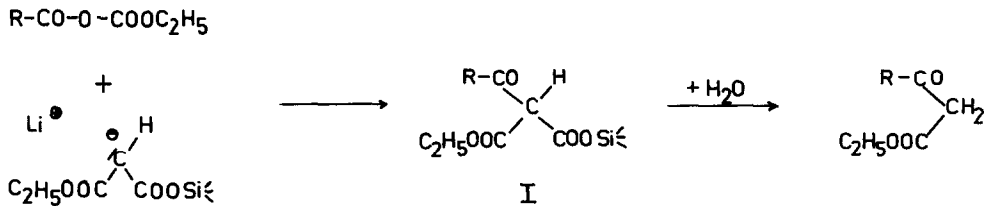
Zum Aufbau von Acyl-acetyl-methanen läßt man das in Petroläther gelöste Carbonsäure-kohlenensäureäthylesteranhydrid mit dem Lithium-Salz des Acetessigsäuresilylesters bei Zimmertemp. reagieren. Das Diketon wird nach kurzem Schütteln des Reaktionsgemisches mit Wasser durch Destillation in 50 bis 70% d.Th. Ausbeute gewonnen:



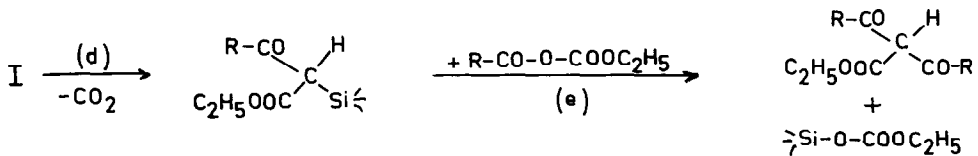
†) Im folgenden kurz als Silylester (-Si $\zeta$ ) bezeichnet

β-Ketosäureäthylester und Diacylessigsäureäthylester

Die Acylierung des Lithium-malonsäure-äthyl-silylesters mit Carbonsäure-kohlensäureäthylester-anhydrid bei 0° ergibt nach kurzer Reaktionsdauer und Schütteln mit Wasser bei der Destillation in Ausbeuten von 50 bis 70% d.Th. den Acylessigsäure-äthylester:



Längere Reaktionsdauer führt dagegen zum Diacylessigsäure-äthylester. Bei der Umsetzung von 2 Molen Anhydrid mit 1 Mol Lithium-malonester und eintägiger Reaktionsdauer wird die Diacylverbindung als Hauptprodukt isoliert (60 bis 70% d.Th.). Da im Verlauf der Acylierungsreaktion eine starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung einsetzt und mehr Acylierungskomponente umgesetzt wird, als dem eingesetzten Metalläquivalent entspricht, deuten wir diese Reaktion mit einem Zerfall des primär gebildeten Acyl-malonsäure-äthyl-silylesters (I) zur siliciumorganischen Verbindung (d) und weiterer Acylierung unter Abspaltung von Silanolester (e):

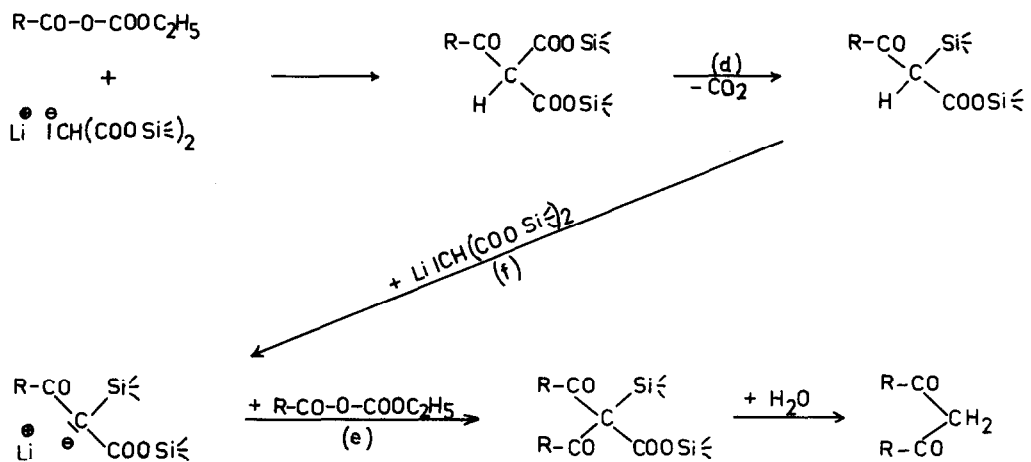


Zwei Beobachtungen weisen auf diesen Mechanismus hin: Aus dem Reaktionsgemisch bei der Umsetzung zweier Mole Acetanhydrid mit einem Mol Lithium-malonsäure-äthyl-silylester läßt sich Trimethylsilanol-acetat abdestillieren, und aus Malonsäure-äthyl-trimethylsilylester läßt sich thermisch CO<sub>2</sub> (25 Stdn., 150°) zum Trimethylsilyl-essigsäureäthylester abspalten.

Symmetrische Diacylmethane

Zum Aufbau symmetrischer Diacylmethane nach (c) eignet sich die zweifache Acylierung des Malonsäure-disilylesters. Jedoch ergeben die Reaktionsbedingungen der Synthese von Diacylessigestern [(d) und (e); 2 Mole Anhydrid und 1 Mol Lithium-malonester] beim Malonsäure-disilylester nur mäßige Ausbeuten (20 bis 25 d.Th.) an Diacylmethan.

Wesentlich mehr Diacylmethan erhält man (60 bis 70% d.Th. bezogen auf eingesetzte Säure), wenn man Lithium-malonsäure-disilylester und Anhydrid im Verhältnis 1 : 1 umsetzt und die Reaktion in konzentrierter Lösung bei 0° ablaufen läßt. Vermutlich ist bei dieser Reaktion der zweiten Acylierung eine Ummetallierung zwischen Lithium-malonester und Siliciumverbindung vorgelagert (f) :



Weder bei dieser Reaktion noch bei der Diacylierung des Malonsäure-äthyl-silylesters zum Diacylessigester treten O-Acylierungen auf.

In Tabelle I sind als Beispiele die Reaktionsprodukte und Ausbeuten aus den Umsetzungen von Valeriansäure-kohlensäure-äthylester-anhydrid (A) mit den Silylestern der Acetessigsäure und Malonsäure aufgeführt:

Tabelle I

Acylierter Ester (B) als Lithiumsalz	Molverhältnis A : B	Reaktionsprodukt	Ausbeute %
Acetessigsäuresilylester	1 : 1	Valeroyl-acetyl-methan	70
Malonsäure-äthyl- silylester	1 : 1	Valeroylelessigsäureäthyl- ester	65
" " "	2 : 1	Divaleroylelessigsäure- äthylester	70
Malonsäure-disilylester	1 : 1	Divaleroylmethan	66

Als typisches Beispiel sei die Herstellung von Divaleroylmethan beschrieben:

Zu dem salz- und lösungsmittelfreien Kohlen säure äthylestervaleriansäure-anhydrid wird bei 0° ein Äquivalent einer 0.5 molaren Lösung von Lithium-malonsäure-disilylester in Äther gegeben, die durch Metallierung von Malonsäure-disilylester mit Phenyllithium bei -50° erhalten wurde. Nach 30 Min. Rühren wird ein weiteres Äquivalent Lithium-malonester langsam zugetropft. Es wird noch 12 Stdn. bei 0° gehalten und dann für 30 Min. auf 40° erwärmt. Anschließend wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, eingengt und der Rückstand destilliert. Man erhält ein Rohprodukt, aus dem sich nach Reinigung über das Kupferchelat reines Divaleroylmethan vom Sdp.<sub>12</sub> 107° und  $n_D^{20}$  1.4762 in 66 proz. Ausbeute gewinnen läßt.

Eine ausführliche experimentelle Beschreibung der Versuche erscheint in den Monatsheften für Chemie.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma E.Merck A.G., Darmstadt, für finanzielle Unterstützung.

#### Literatur

- 1) J.H. Richards und J.B. Hendrickson, The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins, W.A. Benjamin, Inc. New York - Amsterdam (1964)
- 2) M.L. Miles, T.M. Harris und Ch.R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 85, 3884 (1963)
- 3) U.Schmidt und M.Schwochau, Chem. Ber. 97, 1653 (1964)