

Synthesen von Heterocyclen, 94. Mitt.:

Ketene aus gemischten Anhydriden der Benzylmalonsäure

Von

Helga Wittmann*, V. Illi und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 11. März 1967)

Bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf Benzylmalonsäure entstehen über Ketene Pyronone sowie Derivate des Phloroglucins.

Pyrones and derivatives of phloroglucinol are obtained via ketenes by the action of acetic anhydride on benzylmalonic acid.

Schon im Jahre 1885 hat *v. Baeyer*¹ beobachtet, daß beim Erwärmen von Malonsäureester mit Natrium Trimerisierung zum Na-Salz des Phloroglucin-tricarbonsäureesters eintritt. Einige Zeit später hat *Wedekind*² dieselbe Trimerisierung beim Behandeln von Säurechloriden mit tert. Basen zu Phloroglucinderivaten festgestellt. Durch Weiterführung dieser Versuchsreihe ist dieser Autor³ jedoch zu dem Schluß gekommen, daß die Trimeren aus Phenyllessigsäurechlorid nicht symmetrische Arylderivate des Phloroglucins, sondern Pyronone seien. Die bei der Einwirkung von tert. Basen auf Säurechloride intermediär gebildeten Ketene stabilisieren sich also zu Trimerisationsprodukten. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von *Staudinger*⁴, wonach aus Phenylketen nur das dimere Cyclobutandionderivat erhalten wird. Jahre später haben allerdings

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *A. v. Baeyer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 3457 (1885).

² *E. Wedekind*, Chemiker-Ztg. **1901**, 841.

³ *E. Wedekind*, Ann. Chem. **323**, 246 (1902).

⁴ *H. Staudinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 1735 (1905); **44**, 533 (1911).

Farnum u. Mitarb.⁵ gezeigt, daß Aldoketene je nach den Reaktionsbedingungen sowohl Cyclobutandione als auch Pyrononderivate geben können.

Vor kurzem ist es *Ziegler* und *Sterk*⁶ gelungen, die Entstehung von Ketenen aus substituierten Malonsäurechloriden bzw. -estern IR-spektroskopisch nachzuweisen. Damit konnte einerseits die schon lange vertretene Hypothese über die intermediäre Ausbildung von Ketenen bei der Cycloaddition von Malonsäuren und Malonsäurechloriden an aktivierte C=N-Doppelbindungen erhärtet werden, andererseits hat diese Versuchsreihe gezeigt, daß vor allem die monosubstituierten Malonsäurechloride befähigt sind, durch HCl-Abspaltung in Ketensäurechloride überzugehen. Da nun Säureanhydride in ihrer Reaktionsfähigkeit mit den Säurechloriden durchaus gleichwertig sind, scheint es interessant, zu untersuchen, ob auch solche Anhydride unter bestimmten Bedingungen zur Bildung von Ketenen geeignet sind.

Beläßt man eine Lösung von Benzylmalonsäure in überschüssigem Acetanhydrid unter Zusatz von Na-Acetat mehrere Tage bei 100°, so verbleibt nach Einengen im Vakuum ein gelbes Öl, welches sich in der Hauptsache aus Hydrozimtsäureanhydrid und Hydrozimtsäure zusammensetzt. Beim Anreiben dieses Öles mit Alkohol fällt eine kleine Menge einer farblosen Substanz kristallin an, die auf Grund spektroskopischer Eigenschaften, der Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung als Tribenzyl-triacetyl-phloroglucin (4) identifiziert worden ist. Erhitzt man das nach Abtrennen von 4 verbleibende Öl mit Anilin, so läßt sich ein anderer, farbloser, kristalliner Körper (C₂₆H₂₃NO₂) isolieren und mit Hilfe des IR-Spektrums als N-Phenyl-5-benzyl-6-phenäthyl-4-hydroxypyridon-(2) (6) erkennen. Dieses Pyridon 6 kann nur aus dem entsprechenden 5-Benzyl-6-phenäthyl-4-hydroxypyranon-(2) entstanden sein.

Etwas anders verläuft die Reaktion, wenn man Benzylmalonsäure mit einem Überschuß an Acetanhydrid ohne Zusatz von Na-Acetat kurze Zeit (15—20 Min.) im Sieden hält. Zur Abtrennung von Hydrozimtsäure wird das nach dem Einengen verbleibende Öl mit NaHCO₃-Lösung behandelt und ausgeäthert. Aus der wäßrigen Phase läßt sich neben Hydrozimtsäure noch eine weitere Carbonsäure vom Schmp. 130° gewinnen, deren Konstitution durch Verseifen und Decarboxylieren zum Dibenzylaceton und Überführen in Dibenzylaceton-oxim⁷ als Enolacetat der Dicarbonsäure 7 bewiesen worden ist. Die Ätherphase enthält eine laugenlösliche Substanz 8 (C₂₈H₂₄O₅), welche beim Schmelzen durch CO₂-Abgabe in das bekannte 3,5-Dibenzyl-6-phenäthyl-4-hydroxypyranon-(2)⁸ (9)

⁵ D. G. Farnum, J. R. Johnson, R. E. Hess, T. B. Marshall und B. Webster, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 5191 (1965).

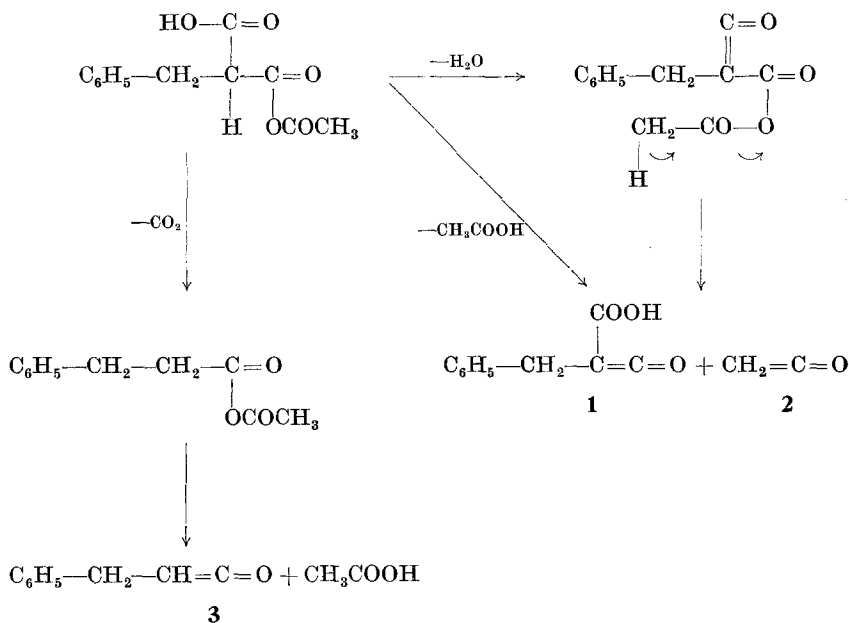
⁶ E. Ziegler und H. Sterk, Mh. Chem. **98**, 1104 (1967).

⁷ M. Dünschmann und H. v. Pechmann, Ann. Chem. **261**, 187 (1891).

⁸ E. Wedekind, Ann. Chem. **378**, 261 (1910).

übergeht. Verbindung **9** erhält man auch durch Erhitzen von **8** mit methanolischer KOH. Auf Grund der Elementaranalyse und des IR-Spektrums ist die Struktur von **8** als 3,5-Dibenzyl-6-phenäthyl-pyran-2,4-dion-3-carbonsäure erwiesen.

Die Frage nach der Entstehung dieser verschiedenen Reaktionsprodukte läßt sich am besten durch die Ausbildung gemischter Anhydride⁹ zwischen Benzylmalonsäure, Hydrozimtsäure und Essigsäure beantworten, wie im folgenden Formelbild gezeigt wird:

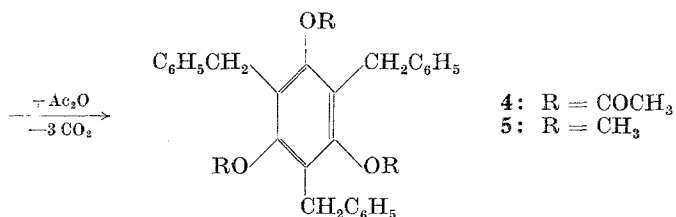
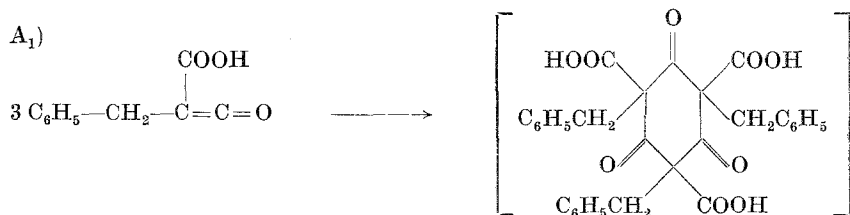
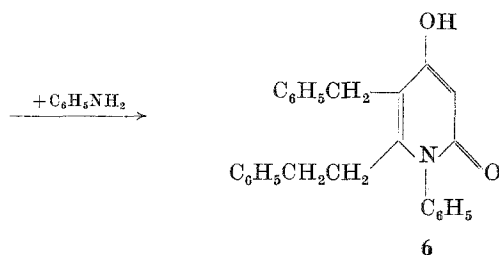
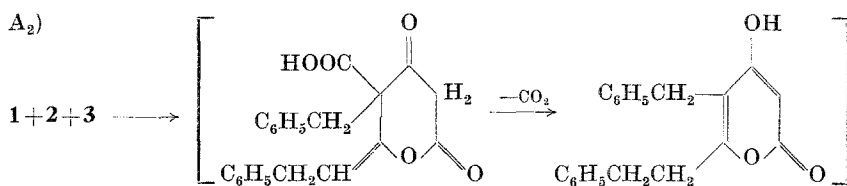


Da das gemischte Anhydrid aus Benzylmalonsäure und Essigsäure noch Malonsäurecharakter besitzt, ist das Proton zwischen den Carbonylfunktionen so beweglich, daß Wasserabspaltung zum Ketencarbonsäureanhydrid stattfinden kann, welches unter Ausbildung von Ketencarbonsäure (**1**) und von Keten (**2**) zerfällt. Andererseits entsteht die Ketencarbonsäure **1** nach demselben Mechanismus schon aus dem gemischten Anhydrid durch Abgabe von Essigsäure. Das Benzylketen (**3**) geht aus dem gemischten Anhydrid der Hydrozimtsäure und Essigsäure hervor, wie aus der heftigen CO₂-Entwicklung während der Reaktion abzuleiten ist.

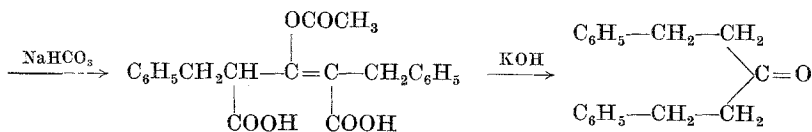
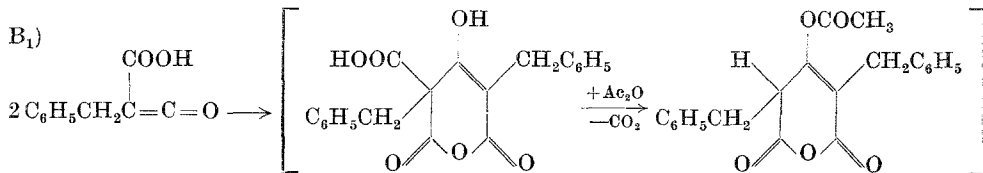
Diese Keten-derivate stabilisieren sich nun durch Di- oder Trimerisierung zu den beschriebenen Produkten.

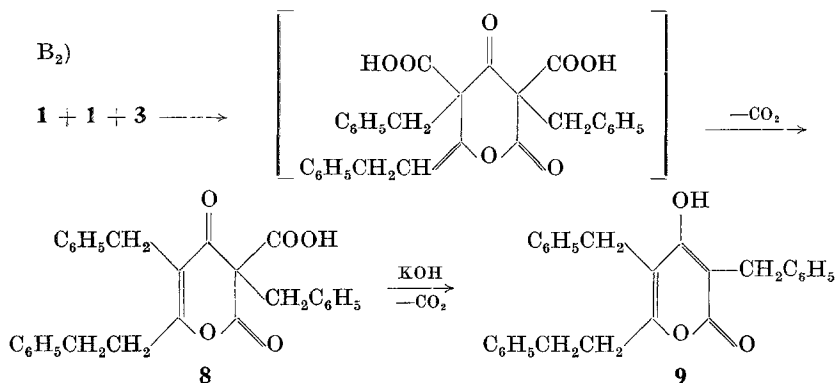
⁹ N. S. Wulffson, J. obschtsch. Chim. **19**, 1908 (1949); Chem. Abstr. **1950**, 1901.

A. In Gegenwart von Na-Acetat

A₁)A₂)

B. Ohne Na-Acetat

B₁)



Die Ketencarbonsäure **1** trimerisiert sich in Gegenwart von Na-Acetat (Schema A₁) zur Phloroglucin-tricarbonsäure, welche als β -Ketocarbonsäure leicht CO₂ abspaltet und mit dem überschüssigen Acetanhydrid das Triacetat des Tribenzylphloroglucins **4** bildet. Dieses läßt sich durch Behandeln mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung in das Trimethoxytribenzylphloroglucin **5** überführen.

Die Auffindung des Pyridons **6** (Schema A₂) läßt darauf schließen, daß je ein Mol Ketencarbonsäure **1**, Keten **2** und Benzylketen **3** unter Ringschluß zur 5-Benzyl-6-phenäthyliden-pyran-2,4-dion-5-carbonsäure reagiert, welche ebenfalls CO₂ abspaltet. Die Isolierung des Trimerisationsproduktes aus dem Reaktionsgemisch gelingt nur durch Überführen in das Pyridon **6**.

In Abwesenheit von Na-Acetat findet lediglich eine Dimerisierung der Ketencarbonsäure **1** (Schema B₁) statt, wie sich aus der Auffindung der Dicarbonsäure **7** ableiten läßt. Diese Reaktion könnte über das im Formelbild gezeigte cyclische Anhydrid verlaufen, welches bei der Aufarbeitung mit NaHCO₃-Lösung zur Dicarbonsäure **7** hydrolysiert wird.

Die Pyrononcarbonsäure **8** muß wohl durch Ringschluß aus 2 Molekülen **1** und einem Keten **3** über eine Pyronondicarbonsäure (Weg B₂) entstanden sein. **8** kann durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt oder mittels methanolischer KOH zum Pyronon **9** decarboxyliert werden. **9** ist identisch mit dem von Wedekind⁸ aus Hydrozimtsäurechlorid erhaltenen Produkt. Seine Struktur ist auch von uns durch Synthese aus Dibenzylaceton und Benzylmalonsäure-2,4-dichlorphenolester bewiesen worden.

Die Ausbeuten an den einzelnen Produkten sind sehr gering; sie betragen durchschnittlich etwa 0,2 g beim Einsatz von 5 g Benzylmalonsäure. Da die Malonsäuren durchwegs thermolabile Verbindungen darstellen, tritt auch in diesem Fall Decarboxylierung ein, wie auf Grund der aufgefundenen Hydrozimtsäure und ihres Anhydrids feststellbar ist. Die dünnschichtchromatographische Auswertung der als Rohprodukt anfallenden Öle zeigt, daß außer den erhaltenen Körpern noch andere Verbindungen in geringer Menge ent-

standen sind, die jedoch infolge ihrer Ähnlichkeit mit den gewonnenen Produkten nicht mehr isoliert werden konnten.

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

Experimenteller Teil

1. Umsetzung von Benzylmalonsäure mit Acetanhydrid in Gegenwart von Na-Acetat

Man beläßt ein Gemisch von 5 g Benzylmalonsäure, 12 ml Ac_2O und 150 mg wasserfr. Na-Acetat unter Feuchtigkeitsausschluß 96 Stdn. bei 100°. Nach dieser Zeit wird am Rotavapor eingengt und das erhaltene braune Öl unter Rühren in 50 ml H_2O gegossen. Danach neutralisiert man mit $NaHCO_3$ und äthert 3mal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden wiederholt mit 5proz. NaOH ausgeschüttelt (Fraktion 1) und nach Entwässern über Na_2SO_4 zur Trockene gebracht (Fraktion 2).

A. Aus der Na-bicarbonatlösung fallen nach Ansäuern mit verd. HCl 0,15 g Hydrozimtsäure vom Schmp. 48° an.

B. *Fraktion 1*: Beim Ansäuern der natronalkalischen Lösung erhält man weitere 0,5 g Hydrozimtsäure.

C. *Fraktion 2*

a) *Tribenzylphloroglucin-triacetat* (4)

Das nach dem Abtreiben des Äthers verbleibende Öl wird mit Alkohol angerieben, wobei sich farblose Kristalle (4) abscheiden, die nach Reinigung aus Äthanol einen Schmp. von 175° zeigen; Ausb. 0,3 g.

$C_{33}H_{30}O_6$. Ber. C 76,12, H 5,80. Gef. C 75,83, H 5,88.

Mol.-Gew. (osmometrisch in Benzol): Ber. 524. Gef. 520.

IR-Spektrum in KBr 1745 K $O \cdot CO \cdot CH_3$ α, β -ungesättigt,
1190 K Ester.

Das Phloroglucintriacetat 4 läßt sich durch Behandeln mit Dimethylsulfat und 50proz. methanol. KOH in den *Trimethyläther* 5 überführen. Farblose Nadeln aus Methanol vom Schmp. 101°.

$C_{30}H_{30}O_3$. Ber. C 82,15, H 6,90. Gef. C 82,19, H 7,21.

b) *5-Benzyl-6-phenäthyl-4-hydroxypyridon*-(2) (6)

Die alkohol. Mutterlauge von 4 wird im Vak. zur Trockene gebracht und anschließend 3 g des verbleibenden Öles mit 6 g Anilin 2 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Der erkaltete Ansatz wird mit Alkohol angerieben und 0,3 g 6 gewonnen. Aus Äthanol Platten vom Schmp. 220°.

$C_{26}H_{23}NO_2$. Ber. C 81,86, H 6,07, N 3,67. Gef. C 81,78, H 6,08, N 3,54.

IR-Spektrum in KBr 3100–2900 K OH assoz.

1620 K

$C=C$

1600 K

Aromat

1530 K

$C-O$ Streck-Schwingung

c) *Hydrozimtsäureanhydrid*

Verzichtet man auf die Isolierung des Pyridons 6 aus dem nach a) verbleibenden Öl, so lassen sich durch Destillation im Vak. etwa 1,5 g Hydro-

zimtsäureanhydrid vom Sdp.₁₀ 220° gewinnen, welches durch Verseifen zu Hydrozimtsäure oder als *Anilid*¹⁰ (Schmp. 96°) identifiziert werden kann.

2. Umsetzung von Benzylmalonsäure mit Acetanhydrid ohne Na-Acetat

5 g Benzylmalonsäure in 12 ml Ac_2O werden 20 Min. im Sieden gehalten und danach wie unter 1. aufgearbeitet.

A. Dicarbonsäure 7

Aus der Natriumbicarbonatlösung fallen beim Ansäuern mit verd. HCl innerhalb von 2 Tagen farblose Kristalle an. Diese geben nach Umkristallisieren aus Benzol 0,2 g Dicarbonsäure 7 vom Schmp. 130°.

$C_{21}H_{20}O_6$. Ber. C 68,47, H 5,47. Gef. C 68,57, H 5,68.

IR-Spektrum in KBr 3100—2700 K OH assoz.
 1760 K O · CO · CH₃ α,β-unges.
 1730 K } COOH
 1690 K }
 1630 K C = C

Äquiv. Gew. (potentiometrisch): Ber. 368. Gef. 350 (für 2 Stufen).

7 läßt sich beim Verseifen mit alkohol. KOH in Dibenzylaceton überführen, welches als *Oxim*⁷ vom Schmp. 92° identifiziert worden ist.

Aus der benzol. Mutterlauge von 7 fallen noch 2 g Hydrozimtsäure vom Schmp. 48° an.

B. Fraktion 1

3,5-Dibenzyl-6-phenäthyl-pyran-2,4-dion-3-carbonsäure (8)

Die alkal. Phase wird mit verd. HCl angesäuert und wiederum ausgeäthert. Nach Vertreiben des Äthers verbleibt ein Öl, woraus nach Anreiben mit Benzol/*PÄ* 3:2 farblose Kristalle anfallen. Nadeln aus Benzol oder Äthanol vom Schmp. 156° (u. Zers.). Ausb. 0,2 g.

$C_{28}H_{24}O_5$. Ber. C 76,34, H 5,49. Gef. C 76,61, H 5,61.

IR-Spektrum in KBr 2900 } COOH, OH assoz.
 2500 }
 1720 C = O, α-Pyron
 1660 COOH und C = O, γ-Pyron

8 geht beim Erhitzen auf den Schmp. oder Behandeln mit methanol. KOH in das 3,5-Dibenzyl-6-phenäthyl-4-hydroxypyranon-2 (9)⁸ vom Schmp. 167° über, welches mit einem aus Dibenzylaceton und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester hergestellten Produkt identisch ist. Hierzu erhitzt man die Komponenten im Molverhältnis 1:2 2 Stdn. auf 240°, reibt mit Äthanol an und reinigt aus demselben Lösungsmittel (Ausb. 54% d. Th.). Schmp. und Mischschmp. mit 9 167°.

C. Fraktion 2

Die Ätherphase gibt nach Einengen ein dunkles Öl, aus welchem durch Destillation ca. 1,5 g Hydrozimtsäureanhydrid gewonnen werden können.

¹⁰ W. Dieckmann, J. Hoppe und R. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4633 (1905).