

Synthesen von Heterocyclen, 98. Mitt.:

Zur Chemie der Ketenimine

Von

E. Ziegler*, R. W. Schmid, Helga Wittmann und K. Petritsch

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

und den Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG, Basel

(Eingegangen am 12. Mai 1967)

Diaryl-ketenimine reagieren mit monosubstit. Malonsäurechloriden unter Abgabe von 2 HCl zu 2-Oxo-chromeno-[3,2-*b*]pyrrolen (1—7), Dialkyl-ketenimine dagegen zu 4,5-Dihydro-5-oxo-2*H*-furo[3,2-*b*]pyrrolen (11—12).

Diaryl ketenimines react with monosubstituted malonyl chlorides to 2-oxo-chromeno[3.2-*b*]pyrroles (1—7), and dialkyl ketenimines to 4.5-dihydro-5-oxo-2*H*-furo[3.2-*b*]pyrroles (11—12).

In einer Reihe von Mitteilungen haben *E. Ziegler* und Mitarb. über die Cycloaddition von monosubst. Malonsäurechloriden an CN-Mehrfachbindungssysteme, wie Nitrile¹, Isocyanate¹, Carbodiimide² u. a. m., berichtet. Zu untersuchen waren noch die Ketenimine, worüber hier geschrieben werden soll.

Nach *Stevens* und Mitarb.^{3, 4} lassen sich diese von *Staudinger* und *Meyer*⁵ entdeckten Stickstoffanalogen der Ketene heute leicht synthetisieren. Die Ketenimine sind allerdings, wie schon *Staudinger* und *Hauser*⁶ feststellen konnten, relativ stabile Verbindungen und nicht so reaktiv wie die Ketene.

* Herrn Prof. Dr. *F. Asinger* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ *E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl*, Mh. Chem. **94**, 544 (1963); **97**, 10 (1966).

² *G. Kleineberg und E. Ziegler*, Mh. Chem. **96**, 1352 (1965).

³ *C. L. Stevens und J. C. French*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 657 (1953); **76**, 4398 (1954).

⁴ *C. L. Stevens und G. H. Singhal*, J. Org. Chem. **29**, 34 (1964).

⁵ *H. Staudinger und J. Meyer*, Helv. Chim. Acta **2**, 635 (1919).

⁶ *H. Staudinger und E. Hauser*, Helv. Chim. Acta **4**, 887 (1921).

Aus den bisherigen Untersuchungen ist zu ersehen, daß die meisten Additionen an der C=C-Doppelbindung der Ketenimine erfolgen. Ihre saure Hydrolyse wird jedoch nach *Dijkstra* und *Backer*⁷ mit einem Angriff des Protons am Stickstoff eingeleitet. *Stevens* und *Gasser*⁸ zeigten, daß LiAlH₄ bzw. metallorganische Verbindungen primär an die C=N-Doppelbindung dieser interessanten Systeme herantreten. o-Chinone und Chinondiazide aber gehen nach *Ried* und Mitarb.^{9, 10} mit Ketenimininen eine Cycloaddition an die C=C-Doppelbindung ein.

Setzt man nun, um ein Beispiel zu erwähnen, Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und Phenylmalonylchlorid als solche oder in Lösung (Xylol) miteinander um, so fällt ein Produkt der Zusammensetzung C₃₀H₂₁NO₂ an. Das osmometrisch in Benzol gefundene Molekulargew. von 418 stimmt mit der angegebenen Molekülgröße (ber. 427) recht gut überein.

Aus diesen Werten geht hervor, daß während der Reaktion 2 Moleküle HCl abgespalten worden sind, wovon das eine sicher aus der Malonylkomponente stammt. Die Frage nach der Herkunft des zweiten H-Atoms ist nicht ohne weiteres zu beantworten, da eine Reihe von Möglichkeiten besteht. Somit ergeben sich Schwierigkeiten bei der Aufklärung der Struktur, zumal in der Literatur keine Hinweise über analoge Reaktionen zu finden sind. Um nun irgendwelche Anhaltspunkte zu bekommen, ist versucht worden, mit Hilfe spektroskopischer Methoden charakteristische Strukturelemente zu finden. Ferner sind sowohl die Ketimin- als auch die Malonsäurechlorid-Komponente variiert und so eine Reihe von Präparaten gewonnen worden, die offensichtlich demselben Verbindungstyp angehören, da sie im UV ähnlich absorbieren.

[In Methanol Maxima bei 225—230 m μ (log ϵ ca. 4,5) und bei 330—350 m μ (log ϵ ca. 4,3).

Eine Ausnahme bildet hier Verbindung **4**, die einen weiteren Phenylkern (R₂) direkt am Ringsystem aufweist, wodurch eine Verschiebung in den längerwelligen Bereich gegeben ist: $\lambda_{\max}$ bei 235 m μ (log ϵ 4,68), 340 m μ (4,19) und 381 m μ (4,23).

Die Substanzen **1—7** zeigen auch im IR-Bereich zwischen 1690 K und 1625 K jeweils drei Absorptionsbanden ähnlicher Lage*. Die Absorption bei 1650—1680 K kann einem 5-Ring-Lactam-Carbonyl und die sehr starke Bande zwischen 1660 und 1630 K einem konjugierten Doppelbindungssystem zugeordnet werden.

Das NMR-Spektrum von **5** zeigt einen intakten n-Butylrest, das von **6** eine unveränderte Isopropylgruppe an, woraus hervorgeht, daß das Proton

* Alle IR-Daten dieser Arbeit beziehen sich auf etwa 3proz. Lösungen in Methylenchlorid.

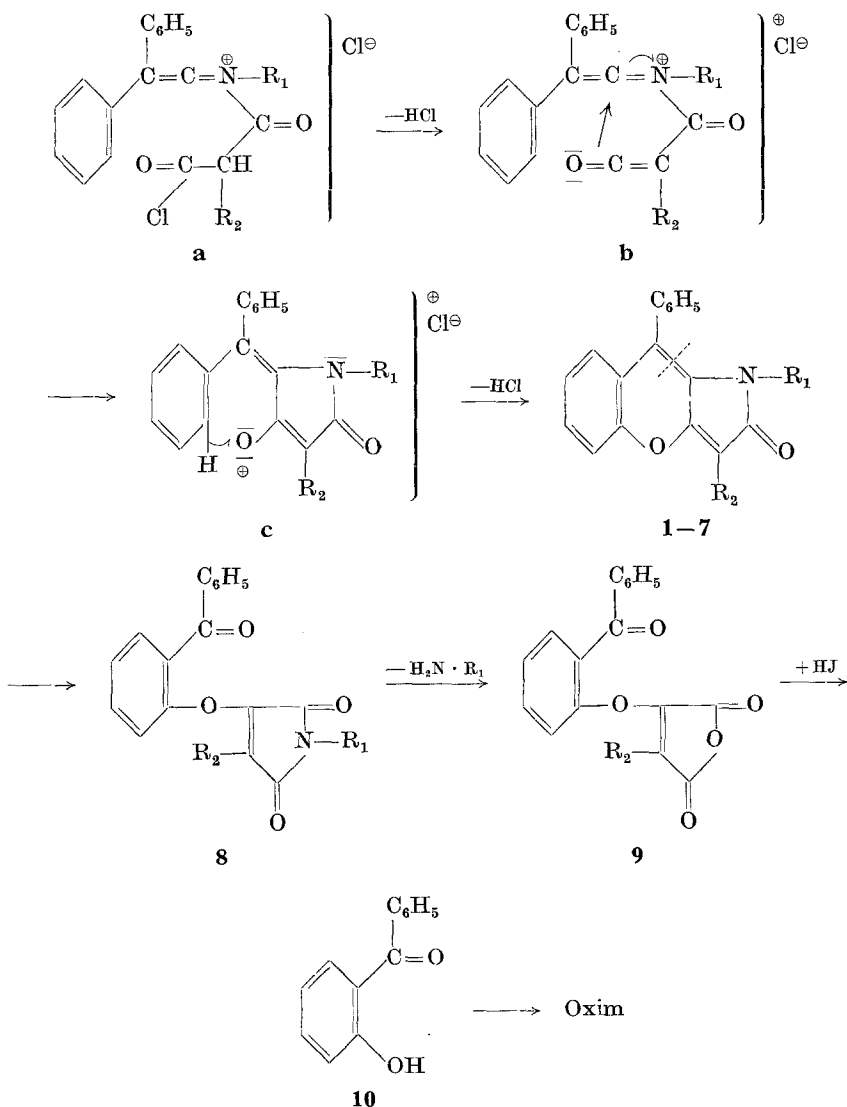
⁷ R. *Dijkstra* und H. J. *Backer*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **73**, 575 (1954).

⁸ C. L. *Stevens* und R. J. *Gasser*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6057 (1957).

⁹ W. *Ried* und W. *Radt*, Ann. Chem. **688**, 174 (1965).

¹⁰ W. *Ried* und R. *Junker*, Ann. Chem. **696**, 101 (1966).

für die HCl-Bildung nicht aus diesen Substituenten stammt. Außerdem weist die Integration der Aromatensignale auf die Eliminierung eines Phenylprotons hin. Auf Grund dieser Befunde sind für die Verbindungen 1—7 die Strukturen von 1,3,9-trisubstit. 1,2-Dihydro-2-oxo-chromeno-[3,2-*b*]pyrrolen in die engere Wahl gezogen worden. Die Ergebnisse der anschließend durchgeführten Abbauprobversuche haben diese Annahme eindeutig bestätigt, und für die Entstehung der neuen Ringsysteme kann daher folgender Mechanismus in Betracht kommen:



Als erster Schritt wird vorerst ein elektrophiler Angriff des Malonsäurechlorids zu **a** (eventuell des Ketensäurechlorides gleich zu **b**) am Stickstoff erfolgen, analog dem Mechanismus, wie in *Dijkstra* und *Backer*⁷ bei der *Friedel—Crafts*-Reaktion der Ketenimine postulieren. Durch die Quartärisierung des Stickstoffs müßte ein starker Elektronenzug auf das ganze System wirken, und so wäre nach Bildung des Pyrrolringes (**c**) ein elektrophiler Angriff des Sauerstoffs der ursprünglichen Ketenkomponente, der nun positiviert ist, denkbar.

Natürlich könnte auch das ketenartige Zwischenprodukt **b** durch Addition der C=O-Doppelbindung nach Art einer *Diels—Alder*-Reaktion unter Einbezug des aromatischen Doppelbindungssystems direkt einen Ringschluß erfahren. Dieser Vorgang würde in gewisser Analogie zu der von *Blatter* und *Lukaszewski*¹¹ beobachteten Dimerisierung des 2-Pyridylisothiocyanats zum 3-(2-Pyridyl)-pyrido[1,2-*a*]-s-triazin-2,4-dithion stehen.

Die Verbindungen **1—7** sind gelbliche bis intensiv gelb gefärbte (z. B. **4**), kristalline Stoffe, die gegenüber Laugen und Säuren außerordentlich resistent sind. Die gleiche Passivität zeigen diese Benzpyrano-pyrrole gegenüber katalytisch angeregtem Wasserstoff (etwa Pt bei 100° und 120 Atm.). Nur starke Oxydationsmittel rufen an ihnen Veränderungen hervor.

Die Modellverbindung **4**, die leicht und in sehr guter Ausbeute (85% d. Th.) darstellbar ist, läßt sich in Eisessig mit Chromsäure zum Maleinimid-Derivat **8** oxydieren. Daraus entsteht durch Einwirkung von 50proz. H₂SO₄ (o-Benzoylphenoxy)-phenylmaleinsäureanhydrid (**9**) und p-Tolidin (R-Schlüssel: s. Tab. 1), welches in Form seines Hydrochlorides isoliert werden kann. Diese Verbindung **9** läßt sich nun mit HJ in Eisessig zum o-Hydroxy-benzophenon (**10**) verseifen, welches leicht als Oxim identifizierbar ist.

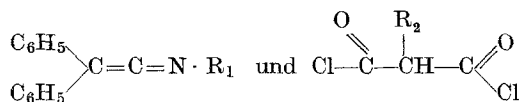
Durch das Auffinden von **10** ist eindeutig festgelegt, daß das Proton für die Bildung des zweiten HCl-Moleküls aus einem Phenylkern des Diphenylketenimins stammt und der Sauerstoff des phenol. OH in **10** aus der Malonsäurekomponente an diese Stelle kommt.

Die für Maleinimide charakteristischen Banden bei 1780 K (schwach) und 1720 K (stark) im IR-Spektrum von **8**, sowie die für Maleinsäureanhydride spezifische Carbonylabsorption bei 1850 K (schwach) und 1780 K (stark) in **9** sind zusätzliche Beweismittel für diese Molekülteile.

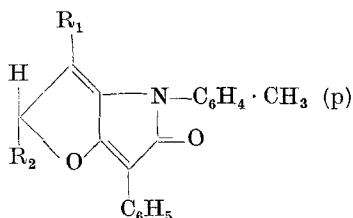
Unterwirft man an Stelle der genannten Diphenylketenimine Dimethyl- bzw. Diäthylketen-N-(p-tolyl)-imin einer analogen Cyclisierungsreaktion, so entstehen, gleichfalls unter Abspaltung von zwei Molekülen HCl, Derivate des Furo[3,2-*b*]pyrrols (**11** und **12**), welche in ihrem Verhalten sehr den Benzpyrano-pyrrolen **1—7** ähneln.

¹¹ H. M. Blatter und H. Lukaszewski, Tetrahedron Letters **1964**, 1087.

Tabelle 1. Umsetzung von Verbindungen des Typs



Produkt	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C
1	o-Tolyl	Benzyl	31	178
2	p-Tolyl	Benzyl	23	210
3	p-Tolyl	Äthyl	11	171
4	p-Tolyl	Phenyl	85	233
5	n-Butyl	Benzyl	58	126
6	p-Tolyl	Isopropyl	21	163
7	p-Tolyl	Methyl	11	198



- 11:** R₁ = CH₃, R₂ = H
12: R₁ = C₂H₅, R₂ = CH₃

Die Struktur des Furo-pyrrolsystems ist durch das IR-Spektrum und die NMR-Aufnahme bestätigt worden. Im Infrarotbereich treten charakteristische Banden bei 1695 K (C=O) sowie bei 1658 K (konjugierte C=C) auf. Die Signale des NMR-Spektrums von Verbindung **11** sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

τ, ppm *	Anzahl H	Zuordnung
1,8—3,0	9	aromat. gebunden
4,85	2	O—CH ₂ ;
8,29	3	CH ₃ an C=C; Kopplung mit J = 1,4 Hertz ¹²
7,66	3	Aryl-CH ₃

* In CDCl₃, Tetramethylsilan als Standard.

¹² Eine derartige „long-range“-Kopplung ist etwas ungewöhnlich. Ein ähnlicher Fall wird von E. Galanthay, A. Szabo und J. Fried beschrieben; Tetrahedron Letters **1963**, 415.

Experimenteller Teil

1. 3-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-9-phenyl-1-o-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol (1)

1,2 g Diphenylketen-N-(o-tolyl)-imin und 1 g Benzylmalonylchlorid werden 15 Min. auf 170—180° erhitzt, wobei unter Dunkelfärbung starke HCl-Entwicklung einsetzt. Dann nimmt man die Schmelze in Äthanol auf, entfernt die unlöslichen Anteile und engt ein. Aus Äthanol hellgrüne Prismen, Ausb. 0,6 g.

$C_{31}H_{23}NO_2$. Ber. C 84,33, H 5,25, N 3,17.
Gef. C 84,10, H 5,02, N 3,23.

Molgew. (osmometrisch in Benzol) Ber. 441, Gef. 434.

2. 3-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-9-phenyl-1-p-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol (2)

Man erhitzt eine Lösung von 2,5 g Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und 2 g Benzylmalonylchlorid in 20 ml Xylol 2 Stdn. zum Sieden. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. behandelt man den Rückstand noch 3 Stdn. mit heißem Äthanol. Nach dem Abkühlen scheiden sich 0,9 g gelbliche Kristalle ab.

$C_{31}H_{23}NO_2$. Ber. C 84,33, H 5,25, N 3,17.
Gef. C 84,43, H 5,18, N 3,23.

3. 3-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-9-phenyl-1-p-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol (3)

Eine Lösung von 1,4 g Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und 0,8 g Äthylmalonylchlorid in 20 ml Xylol wird 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Zur Gewinnung von 3 muß das amorphe Reaktionsgut an Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl, Schichtdicke 1,5 mm, dünnschichtchromatographisch (Benzol/Essigester 8:2) aufgetrennt werden. Die unter UV-Bestrahlung hellgelb fluoreszierende Zone vom R_f -Wert ca. 0,8 wird mit Äthanol eluiert. Aus verd. Äthanol hellgrüne Stäbchen; Ausb. 0,2 g.

$C_{26}H_{21}NO_2$. Ber. C 82,29, H 5,58, N 3,69.
Gef. C 82,41, H 5,51, N 3,67.

4. 2-Oxo-3,9-diphenyl-1-p-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol (4)

5,6 g Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und 4,4 g Phenylmalonylchlorid in 60 ml Xylol geben nach 6 Stdn. 7,3 g 4. Aufarbeitung analog Versuch 2. Aus CCl₄ oder Äthanol gelbe Stäbchen.

$C_{30}H_{21}NO_2$. Ber. C 84,26, H 4,95, N 3,28.
Gef. C 84,46, H 4,96, N 3,39.

Molgew. (osmometrisch in Benzol) Ber. 427, Gef. 418.

5. 3-Benzyl-1-n-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-9-phenyl-chromeno[3,2-b]pyrrol (5)

Ein Gemisch von 1,25 g Diphenylketen-N-(n-butyl)-imin und 1,2 g Benzylmalonylchlorid in 20 ml Xylol wird 3 Stdn. erhitzt. Aufarbeitung analog Vers. 2. Aus Äthanol Nadeln; Ausb. 1 g.

$C_{28}H_{25}NO_2$. Ber. C 82,53, H 6,18, N 3,44.
Gef. C 82,73, H 6,29, N 3,39.

6. *1,2-Dihydro-2-oxo-9-phenyl-3-isopropyl-1-p-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol* (6)

Analog aus 1,4 g Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und 0,85 g Isopropylmalonylchlorid in 20 ml Xylol (6 Stdn.). Aus verd. Methanol blaßgrüne Nadeln; 0,4 g.

$C_{27}H_{23}NO_2$. Ber. C 82,42, H 5,89, N 3,56.

Gef. C 82,22, H 5,87, N 3,71.

7. *1,2-Dihydro-3-methyl-2-oxo-9-phenyl-1-p-tolyl-chromeno[3,2-b]pyrrol* (7)

Aus 1,4 g Diphenylketen-N-(p-tolyl)-imin und 0,8 g Methylmalonylchlorid in Toluol entstehen nach 1 Stde. 0,2 g 7. Das Rohprodukt muß dünn-schicht-chromatographisch, wie unter Vers. 3. beschrieben, aufgearbeitet werden. Aus Methanol hellgrüne Kristalle.

$C_{25}H_{19}NO_2$. Ber. N 3,83. Gef. N 3,71.

8. *(o-Benzoyl-phenoxy)-phenyl-N-(p-tolyl)-maleinimid* (8)

1 g 4 wird in 30 ml Eisessig gelöst und 1 g $H_2Cr_2O_7$ in 10 ml Eisessig bei 70–80° in kleinen Portionen zugegeben. Dann verdünnt man mit 300 ml H_2O ; der Niederschlag wird in 30 ml heißem Butanol gelöst und die Lösung 10 Stdn. zwecks Abscheidung eines amorphen Anteiles sich selbst überlassen. Nach Entfernung desselben reibt man an. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 135°. Ausb. 0,25 g (23% d. Th.).

$C_{30}H_{21}NO_4$. Ber. C 78,42, H 4,61, N 3,05.

Gef. C 78,10, H 4,55, N 3,24.

9. *(o-Benzoyl-phenoxy)-phenyl-maleinsäureanhydrid* (9)

1 g 8 wird in einem Gemisch von 125 ml Eisessig und 125 ml 50proz. H_2SO_4 aufgeschlämmt, 20 Stdn. auf 95° erhitzt und nach Abkühlen der kristalline Niederschlag abgesaugt. Aus Cyclohexan grünliche Nadeln vom Schmp. 154°. Ausb. 0,7 g (87% d. Th.).

$C_{23}H_{14}O_5$. Ber. C 74,59, H 3,81. Gef. C 74,59, H 3,79.

Aus der Mutterlauge kann nach Zugabe von NaOH und konz. HCl *p-Toluidin* als Hydrochlorid gefaßt werden (0,15 g).

10. *o-Hydroxy-benzophenon* (10)

Eine Lösung von 0,9 g 9 in 30 ml Eisessig wird mit 30 ml 57proz. HJ 3 Stdn. erhitzt und die noch heiße Lösung in 200 ml warmes Wasser gegossen. Das harzartige Rohprodukt unterwirft man einer H_2O -Dampfdestillation. Das Destillationsgut wird ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Lauge behandelt und dieser Auszug angesäuert. Durch nochmalige Aufnahme in Äther und nach Entfernen desselben erhält man in geringer Menge *o-Hydroxy-benzophenon*, das in Form seines *Oxims* mittels eines Vergleichspräparates identifiziert worden ist.

11. *4,5-Dihydro-3-methyl-5-oxo-6-phenyl-4-p-tolyl-2H-furo[3,2-b]pyrrol* (11)

2,4 g Dimethylketen-N-(p-tolyl)-imin und 3,3 g Phenylmalonylchlorid werden in 25 ml Xylol gelöst und 15 Min. erhitzt, wobei starke HCl-Entwicklung zu beobachten ist. Nach dem Abkühlen fügt man 50 ml Petroläther zu,

wonach ein flaumiger Niederschlag anfällt. Durch Zugabe von wenig Äthanol kommt es zur Kristallisation. Aus Äthanol rosa Prismen vom Schmp. 198 bis 200°; Ausb. 0,3 g (13% d. Th.).

$C_{20}H_{17}NO_2$. Ber. C 79,18, H 5,65, N 4,62.

Gef. C 78,80, H 5,66, N 4,61.

Molgew. (osmometrisch in Benzol) Ber. 303, Gef. 299.

12. 3-Äthyl-4,5-dihydro-5-oxo-6-phenyl-4-p-tolyl-2H-furo[3,2-b]pyrrol (12)

5,5 g Diäthylketen-N-(p-tolyl)-imin (in Analogie zur Vorschrift von Stevens³ dargestellt) löst man in etwas Xylol und fügt 5,7 g Phenylmalonylchlorid zu. Nach dem Erhitzen (30 Min.) wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit Äthanol behandelt. Aus Methanol gelb-orange Stäbchen vom Schmp. 136—138°. Ausb. 3,5 g (42% d. Th.).

$C_{22}H_{21}NO_2$. Ber. C 79,73, H 6,39, N 4,23.

Gef. C 79,40, H 6,45, N 4,27.