

Zur Chemie der Ketene*

Von E. ZIEGLER**

Institut für Organische Chemie der Universität Graz

Summary

A number of examples shows that reactive malonic acid derivatives (i.e. chlorides, mixed anhydrides, phenyl esters, and anilides of the unsubstituted or monosubstituted malonic acid) react on the one hand with CO- and CN-multiple bond systems and on the other hand with 1,3-H-active systems sometimes surprisingly easy to yield heterocyclic compounds. Intermediates in these reactions are derivatives of "ketene carboxylic acid" as proofed with different systems.

Das normale Reaktionsverhalten der Ketene entspricht dem von inneren Carbonsäureanhydriden, dennoch gibt es eine Reihe von Umsetzungen, die in Analogie zur Keton-Chemie nach Angriff an der Carbonyl-Gruppe¹ der Ketene ablaufen.

Das kumulierte Doppelbindungssystem verleiht dieser Substanzklasse eine besondere Reaktionsfähigkeit und reiz geradewegs dazu, Ketene als Cycloadditionskomponenten zu verwenden. So sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von neuen Iso- und Heterozyklen mit Hilfe von Ketenen² synthetisiert worden.

Wie allgemein bekannt, entdeckte STAUDINGER³ im Jahre 1905 als ersten Vertreter der Ketene das Diphenylketen, zwei Jahre später fand dann WILSMORE⁴ den Grundkörper, das Methylenketen selbst.

Da «monomere Ketene» aufgrund des erwähnten Strukturelementes charakteristische, kurzweilige Carbonyl-Infrarotabsorptionen bei 4,65 bis 4,74 μ aufweisen⁵, lassen sich Ketene in Lösungen leicht nachweisen.

1. Über Ketene-Synthesen

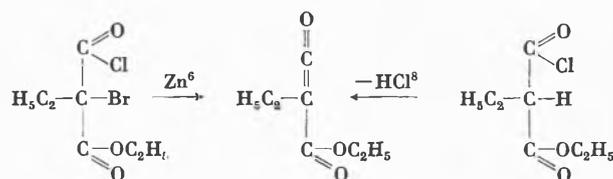
Das gewöhnliche Keten kann pyrolytisch aus Aceton, Essigsäure oder Acetanhydrid – meist in sehr komplexer Reaktion – hergestellt werden.

Eine interessante Bereicherung für die Darstellung von Ketenen besteht in der N₂-Eliminierung aus α -Diazoketonen unter thermischen, photolytischen oder katalytischen Bedingungen.

Erwähnt sei noch die Dehalogenierung von α -Halogen-carbonsäurehalogeniden nach STAUDINGER und die Dehydrohalogenierung von Carbonsäurehalogeniden.

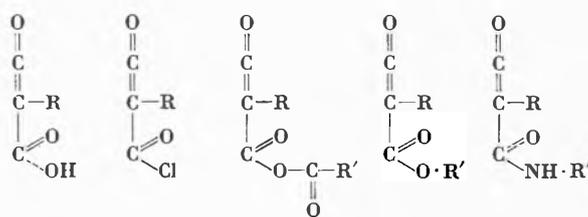
Schließlich sei noch das Verfahren der Ketendarstellung aus gemischten, disubstituierten Malonsäureanhydriden angeführt. Auch in diesem Fall hat uns STAUDINGER den Weg gewiesen.

Während nach den angeführten Methoden prinzipiell Aldo- bzw. Keto-Ketene erhalten werden, müßten aus Malonsäure- bzw. monosubstituierten Malonsäure-Derivaten durch Abspaltung von HX (X = OH, Cl, O · C₆H₅, NH · C₆H₅ usw.) Abkömmlinge der «Ketencarbonsäure» entstehen. Von dieser speziellen Verbindungsklasse konnten bislang lediglich einige Ketencarbonsäure-ester¹ synthetisiert werden. Als erstes Derivat dieser Reihe hat STAUDINGER Äthylketencarbonsäure-äthylester in Substanz dargestellt.



Dieser Ketencarbonsäure-ester⁶ ist außerordentlich reaktiv und verhält sich nach Angaben von STAUDINGER interessanterweise eher wie ein Aldo- als ein Keto-Keten. So reagiert er bei erhöhter Temperatur mit Benzalanilin zum 3-Äthoxycarbonyl-3-äthyl-2-oxo-1,4-diphenyl-azetid⁷, während beim Umsatz desselben mit z. B. Cyclohexanon 3-Äthyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin⁸ gebildet wird.

Von der bislang noch nicht bekannten Ketencarbonsäure könnte man sich nun eine Reihe von Abkömmlingen vorstellen, wie aus dem folgenden Formelbild zu ersehen ist.



R = H, Alkyl, Aralkyl, Aryl

Am reaktivsten sollten die Ketencarbonsäure-chloride und die gemischten Anhydride sein, gefolgt von den Ketencarbonsäure-estern, davon im besonderen die Phenol- und Thiophenolester, und schließlich die Ketencarbonsäure-anilide.

* Nach einem am 20. Oktober 1969 an der Universität Basel gehaltenen Vortrag.

** Herrn Prof. Dr. R. TSCHESCHE, Bonn, mit freundschaftlichen Grüßen und besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ H. STAUDINGER, *Die Ketene*, Verlag Enke, Stuttgart 1912.

² HOUBEN-WEYL, Band VII/4: *Sauerstoff-Verbindungen II*, Teil 4, S. 53, Verlag Thieme, Stuttgart 1968.

³ H. STAUDINGER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 38 (1905) 1735.

⁴ N. T. M. WILSMORE, *J. Chem. Soc.* 91 (1907) 1938.

⁵ L. J. BELLAMY, *The IR-Spectra of Complex Molecules*, 8. Auflage, S. 62, John Wiley & Sons, New York 1960.

⁶ H. STAUDINGER und S. BEREZA, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 42 (1909) 4916.

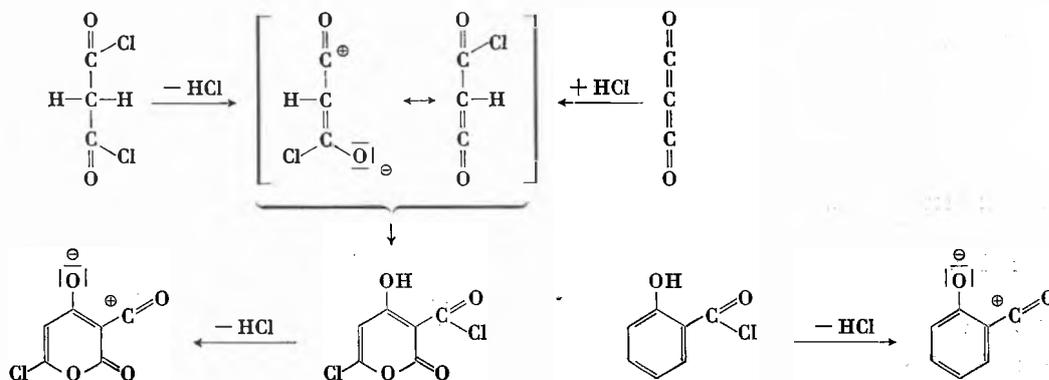
⁷ H. STAUDINGER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 50 (1917) 1035.

⁸ E. ZIEGLER, H. WITTMANN und V. ILLI, *Mh. Chem.* 137. Mitt.

⁹ E. ZIEGLER und H. STERK, *Mh. Chem.* 98 (1967) 1104.

A) Über Ketencarbonsäure-chloride

Es läßt sich IR-spektroskopisch eindeutig zeigen, daß Malonylchlorid und auch monosubstituierte Malonsäurechloride in Lösung zwischen 80 bis 100° unter Abgabe von HCl in Ketencarbonsäure-chloride⁹ zerfallen. Dieser Prozeß kann durch Zugabe von Protonenfängern (z. B. Hünigsche Base) wesentlich beschleunigt werden. Ketencarbonsäure-chlorid⁹ entsteht aber auch dann, wenn Kohlenstoffdioxid knapp vor der Küvette mit HCl-Gas in Berührung kommt.



Aus Malonylchlorid entsteht über das reaktive Ketensäure-chlorid nach Art einer 1,4-Cycloaddition relativ leicht ein dimeres Produkt, dem nach DAVIS und ELVIDGE¹⁰ die Struktur eines 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-pyran-3-carbonsäurechlorides zukommt. Dieses Dimere vermag durch nochmalige Abgabe von HCl ebenfalls eine 1,4-dipolare Struktur auszubilden und sich an Nitrile^{11,12}, Isocyanate bzw. Isothiocyanate¹¹⁻¹³ und Carbodiimide¹⁴ zu addieren.

Damit steht dieses Hydroxy-pyranon in Analogie mit dem Salicylsäurechlorid, welches ebenfalls, wie IR-spektroskopisch nachweisbar ist, schon bei relativ niedrigen Temperaturen in ein β -Oxo-keten⁹ übergeht und als solches an C=O- bzw. C=N-Doppelbindungssysteme^{15,16} addierbar ist.

Die Existenz solcher Ketencarbonsäure-chloride läßt sich *in situ* nachweisen. Diese instabilen Intermediärprodukte kann man nämlich zur Synthese verschiedener Heterozyklen verwenden, wie an einigen markanten Beispielen dargetan werden soll. So eignen sich für Abfangreaktionen vor allem Systeme mit aktiviertem CN-Mehrfachbindungscharakter, wie dies bei Nitrilen¹²,

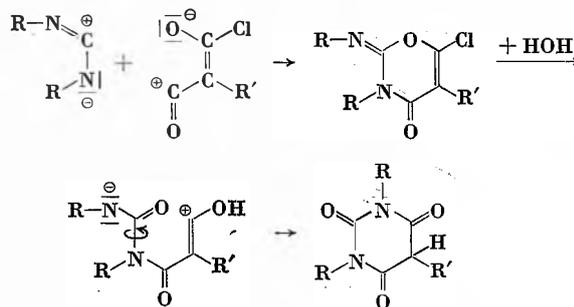
Isocyanaten¹², Carbodiimiden¹⁷, Oximäthern¹⁸, asym. disubstituierten Hydrazonen¹⁹, Ketenimininen²⁰ usw. der Fall ist.

Solche Zyklisierungsreaktionen können, soweit bisher feststeht, ihrem Ablauf nach in zwei Typen eingeteilt werden:

- Nach Art einer 1,4-Cycloaddition unter Ausbildung von 6-Ringheterozyklen.
- Nach primärer Adduktbildung mit den Malonsäuredichloriden zu Immonium-Komplexen, die über

kompliziert gebaute Ketencarbonsäure-Derivate zu Heterozyklen verschiedener Ringgröße zyklisieren können.

ad a) Als Beispiel einer Cycloaddition sei im folgenden Formelschema die Reaktion zwischen Diphenylcarbodiimid und Ketensäure-chlorid angeführt. Das vorerst entstehende 2-Phenylimino-6-chlor-oxazin-(1,3)-Derivat lagert sich in saurem Medium leicht in die entsprechende Barbitursäure um.



Analog wären die Umsetzungen mit Nitrilen, Isocyanaten und Isothiocyanaten zu formulieren.

ad b) Die beobachtbare Adduktbildung und nachfolgende Zyklisierung soll an der Reaktion zwischen disubstituierten Hydrazonen zyklischer Ketone¹⁹ mit monosubstituierten Malonsäurechloriden aufgezeigt werden.

¹⁰ S. J. DAVIS und J. A. ELVIDGE, *J. Chem. Soc.* [London] 1952, 4109; 1953, 2251.

¹¹ S. J. DAVIS und J. A. ELVIDGE, *J. Chem. Soc.* [London] 1962, 3553.

¹² E. ZIEGLER, G. KLEINEBERG und H. MEINDL, *Mh. Chem.* 94 (1963) 544, 97 (1966) 10.

¹³ M. A. BUTT, J. A. ELVIDGE und A. B. FOSTER, *J. Chem. Soc.* [London] 1963, 3069.

¹⁴ E. ZIEGLER, H. JUNEK und H. BUDSCHEDL, *Mh. Chem.* 98 (1967) 2238.

¹⁵ E. ZIEGLER und H. D. Hanus, *Mh. Chem.* 95 (1964) 1054.

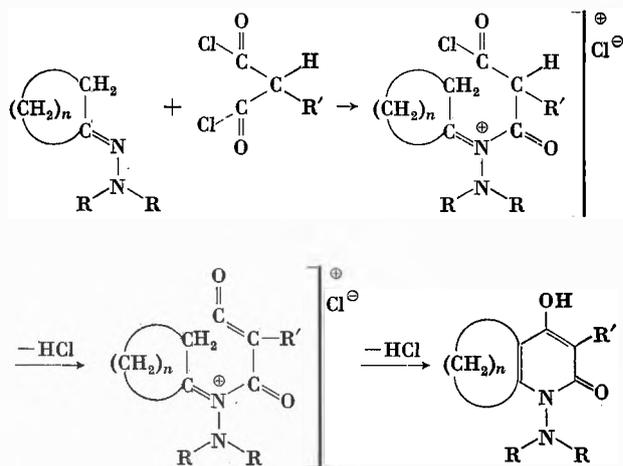
¹⁶ E. ZIEGLER, G. KOLLENZ und Th. Kappe, *Mh. Chem.* 100 (1969) 540; s. d. weitere Literatur.

¹⁷ G. KLEINEBERG und E. ZIEGLER, *Mh. Chem.* 94 (1963) 502, 96 (1965) 1352.

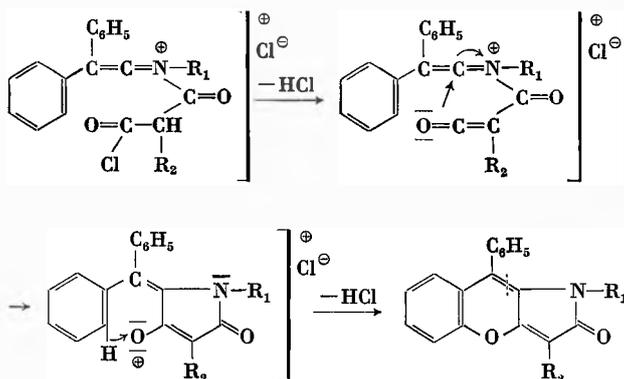
¹⁸ E. ZIEGLER und K. BELEGRATIS, *Mh. Chem.* 99 (1968) 995 und 1454.

¹⁹ E. ZIEGLER und K. BELEGRATIS, *Mh. Chem.* 99 (1968) 1460.

²⁰ E. ZIEGLER, R. W. SCHMID, HELGA WITTMANN und K. PETRITSCH, *Mh. Chem.* 98 (1967) 1954.



werden gleichzeitig ein neuer 5- und 6-Ring-Heterozyklus gebildet.



In diesem Falle besteht der Primärschritt in der Quaternisierung des Stickstoffs unter Bildung des isolierbaren Immoniumkomplexes, der beim Erhitzen in Benzol nach etwa 2 bis 3 Stunden unter Abgabe von 2 HCl das entsprechende 2-Pyridon gibt.

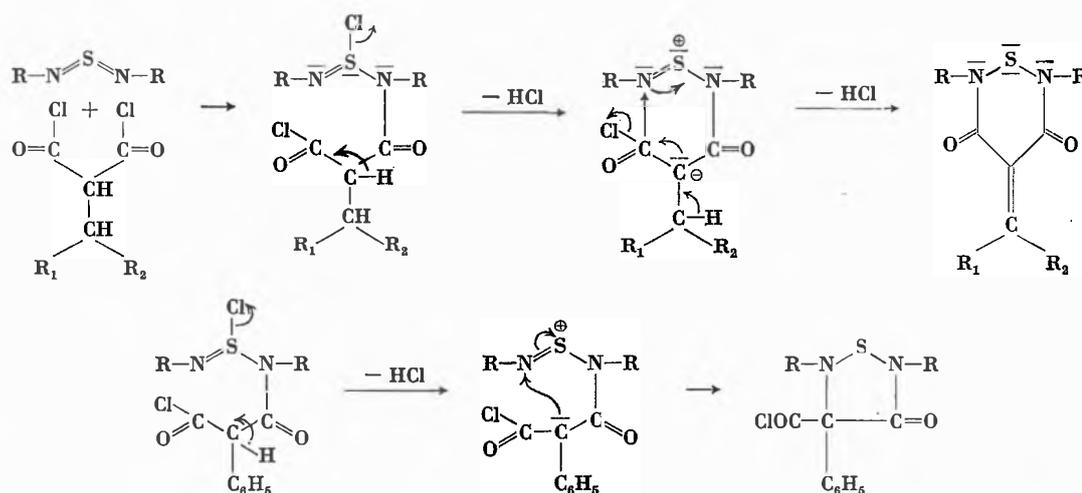
Die Bildung solcher Komplexe ist auch am Campheranil²¹ bzw. allgemein an Cyclanonanilen²², ferner an Anilen aliphatischer Ketone²³ sowie primären und sekundären Enaminen²⁴ bzw. Ketoximäthern¹⁸ u. a. m. zu beobachten.

Nicht so klar ist der Reaktionsablauf bei der Bildung von 2-Oxo-9-phenyl-1,2-dihydro-chromeno[3,2-b]pyrrolen²⁰ aus Diphenyl-ketenimininen und monosubstituierten Malonsäurechloriden zu erkennen. In diesen Fällen

Aus dem Reaktionsschema geht hervor, daß während der Umsetzung 2 Moleküle HCl abgespalten werden, wovon eines sicher aus der Malonylkomponente stammt. Die Integration der Aromatensignale weist auf die Eliminierung eines Phenylprotons hin, womit die Herkunft des zweiten HCl geklärt ist.

Die ketenartige Zwischenstufe könnte auch durch Addition der C=O-Doppelbindung nach Art einer «Diels-Alder-Reaktion» unter Einbezug des aromatischen Doppelbindungssystems direkt einen Ringschluß erfahren. BLATTER und LUKASZEWSKI²⁵ haben analoge Zyklisierungen beschrieben.

Eine Sonderstellung nehmen die Thiodiimine²⁶ ein, wie am Di-tert.butyl-thiodiimin gezeigt werden kann.



²¹ E. ZIEGLER und K. BELEGRATIS, *Mh. Chem.* 98 (1967) 221.

²² E. ZIEGLER, G. KLEINEBERG und K. BELEGRATIS, *Mh. Chem.* 98 (1967) 77.

²³ E. ZIEGLER und G. KLEINEBERG, *Mh. Chem.* 96 (1965) 1360.

²⁴ E. ZIEGLER, F. HRADETZKY und K. BELEGRATIS, *Mh. Chem.* 96 (1965) 1347.

²⁵ H. M. BLATTER und H. LUKASZEWSKI, *Tetrahedron Letters* 1964, 1087.

²⁶ H. WITTMANN, E. ZIEGLER, H. STERK und G. DWORAK, *Mh. Chem.* 100 (1969) 959.

Dieses reagiert mit monosubstituierten Malonsäurechloriden, die in der Seitenkette ein ablösbares Proton besitzen, zu Derivaten des 3,5-Dioxo-1,2,6-thiadiazins mit exozyklischer Doppelbindung. Phenylmalonylchlorid, das am Substituenten kein ablösbares H-Atom zur Verfügung hat, reagiert in Gegenwart von Piperidin andersartig, nämlich zu einem Thiadiazolidin.

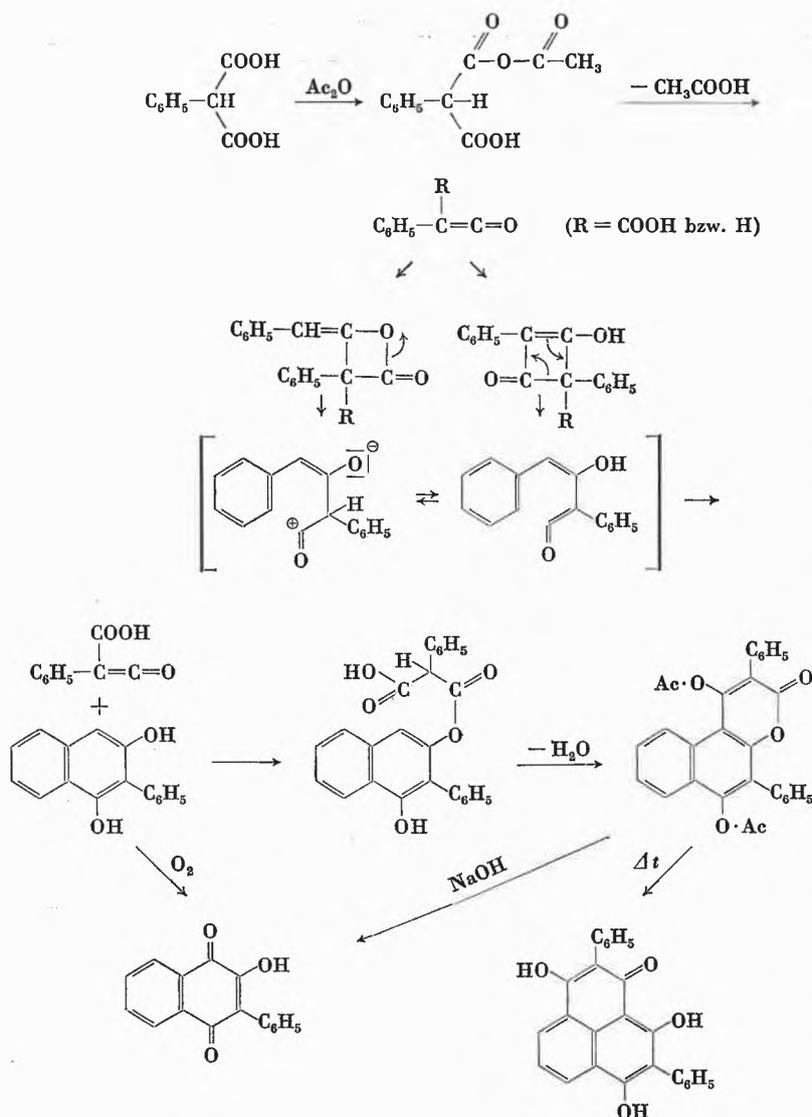
Erhitzt man nun das Konformere A in DMSO, Nitrobenzol oder Bromoform, so beginnt bei etwa 60° Konformationsinversion zu A + B.

Ein weiteres Beispiel für das reaktive Verhalten monosubstituierter Malonsäuren gegenüber Ac_2O soll die Phenylmalonsäure abgeben. Sie verhält sich ganz anders als das bereits besprochene Phenylmalonsäuredichlorid²⁷.

Erhitzt man Phenylmalonsäure in Ac_2O , so fällt neben öligen Produkten eine kristalline Substanz vom Schmp. 240° an, die als 1,6-Diacetoxy-2,5-diphenyl-3H-naphtho[2,1-b]-3-pyron³⁰ erkannt worden ist. Diese komplex verlaufende und unerwartete Reaktion ist in allen Einzelheiten aufgeklärt worden.

zur Dimerisation, wobei nach FARNUM und Mitarbeitern³¹ aus diesem ein Gemisch von 4-Benzal-3-phenyl-2-oxetanon und 2,4-Diphenyl-3-hydroxy-2-cyclobuten-1-on entsteht. Erhitzt man die genannten Ketendimeren in Ac_2O , so bleibt die Reaktion naturgemäß beim 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-naphthalin stehen, während in Gegenwart von Phenylketen-carbonsäure das Pyron-naphthalin gebildet wird.

Anders verhält sich unter analogen Bedingungen Benzylmalonsäure³², die in Ac_2O Derivate des Phloroglucins und des 4-Hydroxy-2-pyrons liefert. Ähnliche Beobachtungen haben allerdings schon WEDEKIND³³ bzw. FARNUM³¹ an anderen Malonsäuren beschrieben.



Neben relativ viel Phenyllessigsäure bildet sich vorerst sicherlich Phenylketen-carbonsäure, die wahrscheinlich decarboxyliert. Das entstehende Phenylketen neigt nun

³⁰ H. WITTMANN, V. ILLI, H. STERK und E. ZIEGLER, *Mh. Chem.* 99 (1968) 1982.

³¹ D.G. FARNUM, J.R. JOHNSON, R.E. HESS, T.H. MARSHALL und B. WEBSTER, *J. Amer. Chem. Soc.* 87 (1965) 5191.

³² H. WITTMANN, V. ILLI und E. ZIEGLER, *Mh. Chem.* 98 (1967) 1108.

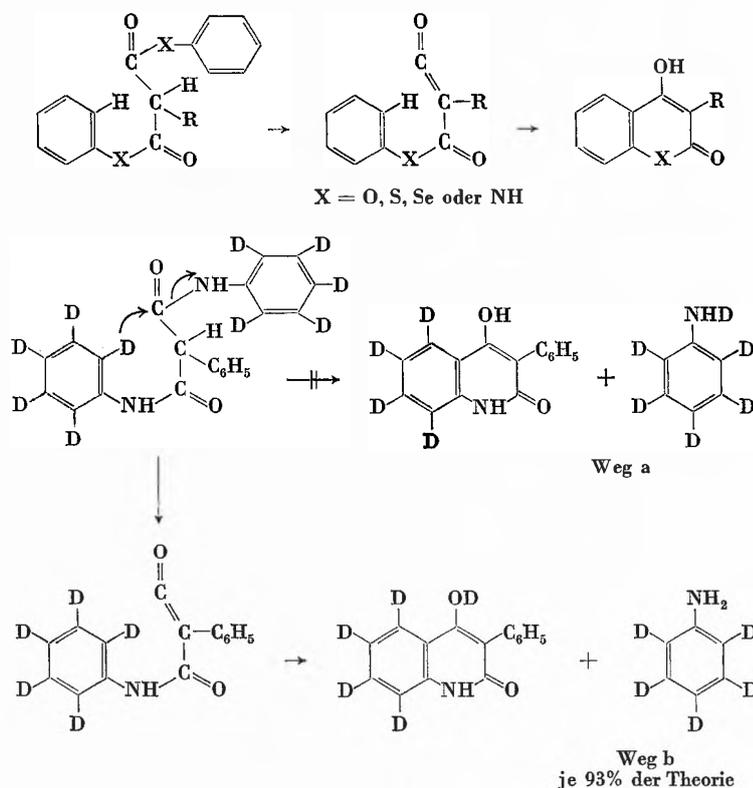
³³ E. WEDEKIND, *Chemiker-Ztg.* 1901, 841; *Ann. Chem.* 323 (1902) 246.

C) Aromatische Ester und Anilide der Malonsäuren

Aromatische Ester und Anilide der Malonsäure bzw. solche der monosubstituierten Malonsäuren sind gleichfalls befähigt, unter Abgabe von Phenol bzw. Anilin die entsprechenden Ketencarbonsäure-Derivate intermediär auszubilden. Allerdings erfolgt dieser Prozeß, wie ebenfalls IR-spektroskopisch⁹ feststellbar ist, erst bei Temperaturen um 240 bis 270°.

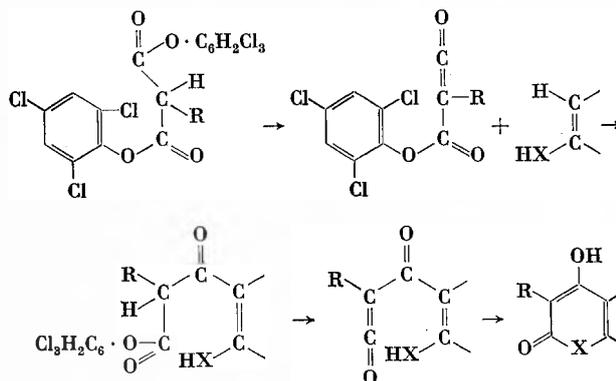
Einen solchen Mechanismus haben ZIEGLER und JUNEK³⁴ schon im Jahre 1955 postuliert, ohne jedoch dafür unanfechtbare Beweise zu haben. Lediglich die Tatsache, daß disubstituierte Malonsäure-diphenylester, die naturgemäß nicht zur Ketenbildung befähigt sind, keine Zyklisierungseigenschaften zeigen, konnte damals als Argument für die «Ketencarbonsäure-Theorie» herangezogen werden.

Vor kurzem ist es am Beispiel des deuterierten Phenylmalonsäure-dianilids³⁵ gelungen, zu beweisen, daß während der Zyklisierung tatsächlich intermediär ein Ketencarbonsäure-anilid (Weg b) entstanden sein muß. Somit ist mit Sicherheit ein Ablauf der Reaktion nach Weg a auszuschließen.



Ein solcher Ringschluß kann aber nicht ablaufen, wenn die *o*-Stellen entweder deaktiviert oder durch nicht ablösbare Substituenten blockiert sind. Dann besteht aber immer noch die Möglichkeit, die zwischen-

zeitlich entstehenden Ketensäure-Abkömmlinge durch Anbieten von 1,3-H-aktiven Substanzen zur Synthese neuer 6-Ring-Heterozyklen auszunützen.



Zu solchen Zyklisierungsreaktionen sind u.a. befähigt: Arylalkylketone³⁶, Cyclanone³⁷ sowie eine Reihe weiterer alyzyklischer Ketone³⁸ (Menthon, Suberon, α -Tetralon, 1-Hydrindon, Flavon, Phenyl-methyl-pyrazolon u.a.m.), ferner Säureamide³⁹, Thioamide⁴⁰, En-

amine²⁴, Anile²⁷, Cyclanon-oximäther⁴¹ und asym. disubstituierte Hydrazone¹⁹. Auch Verbindungen vom

³⁴ E. ZIEGLER und H. JUNEK, *Mh. Chem.* 86 (1955) 506.

³⁵ E. ZIEGLER, H. STERK und W. STEIGER, unveröffentlicht.

³⁶ E. ZIEGLER und H. JUNEK, *Mh. Chem.* 89 (1958) 323.

³⁷ E. ZIEGLER und E. NÖLKEN, *Mh. Chem.* 89 (1958) 678.

³⁸ E. ZIEGLER, H. JUNEK und E. NÖLKEN, *Mh. Chem.* 90 (1959) 594.

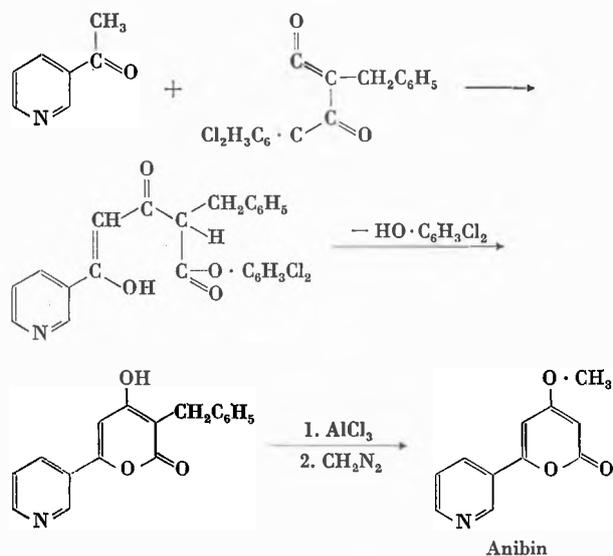
³⁹ E. ZIEGLER und H. MEINDL, *Mh. Chem.* 95 (1964) 1318.

⁴⁰ E. ZIEGLER und E. STEINER, *Mh. Chem.* 95 (1964) 147.

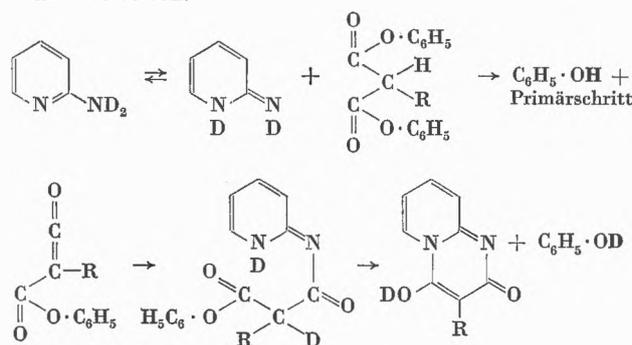
⁴¹ E. ZIEGLER und K. BELEGGRATIS, *Mh. Chem.* 99 (1968) 1454.

Typ des 4-Hydroxy-cumarins⁴², Carbazols^{43, 44} und Phenothiazins^{44, 45}, ferner verschiedene Amine, wie 2-Amino-benzthiazol⁴⁶, -benzoxazol⁴⁶ und -benzimidazol⁴⁶, sind solchen Zyklisierungsreaktionen zugänglich. Schließlich können Picoline⁴⁷, Chinaldine⁴⁸ und gewisse Isochinoline⁴⁹ eingesetzt werden.

Aus dieser Mannigfaltigkeit sei zum allgemeinen Verständnis die Synthese des «Anibins»⁵⁰ angeführt, eines Naturstoffes, der 1957 von MORS, GOTTLIEB und DJERASSI⁵¹ aus dem Wurzelstock eines südamerikanischen Rosenholzbaumes isoliert worden ist.



Daß solchen Zyklisierungsreaktionen tatsächlich die Ketencarbonsäure-ester-Bildung vorangeht, läßt sich eindeutig am Beispiel des deuterierten α -Aminopyridins³⁵ beweisen.



⁴² E. ZIEGLER, H. JUNEK und G. WILDTRUBE, *Mh. Chem.* 87 (1956) 386.

⁴³ P. BAUMGARTEN und M. RIEDEL, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 75 (1942) 984.

⁴⁴ E. ZIEGLER, H. JUNEK und U. ROSSMANN, *Mh. Chem.* 92 (1961) 809.

⁴⁵ M. HARFENIST und E. MAGNIEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 6080.

⁴⁶ E. ZIEGLER und E. NÖLKEN, *Mh. Chem.* 92 (1961) 1184.

⁴⁷ TH. KAPPE, *Mh. Chem.* 98 (1967) 874.

⁴⁸ TH. KAPPE, *Mh. Chem.* 98 (1967) 2148.

⁴⁹ TH. KAPPE und Y. LINNAU, *Mh. Chem.* 100 (1969) 1726.

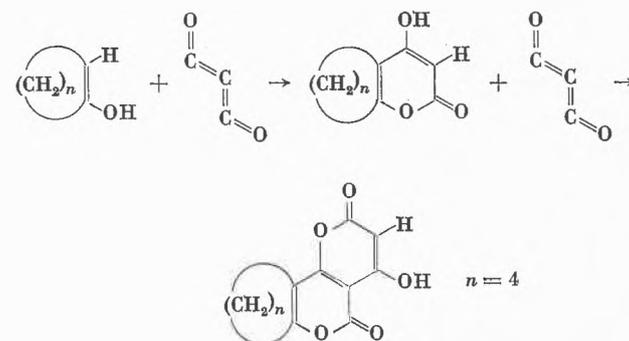
⁵⁰ E. ZIEGLER und E. NÖLKEN, *Mh. Chem.* 89 (1958) 391.

⁵¹ W. B. MORS, O. R. GOTTLIEB und C. DJERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 4507.

Es sei noch erwähnt, daß auch entsprechende Abkömmlinge der Methantricarbonsäure⁵² zur Synthese von Heterozyklen geeignet sind, wobei die gleichen Gesetzmäßigkeiten gelten.

D) Über das Kohlendioxid (C_3O_2)

An Stelle der aromatischen Malonester kann mitunter erfolgreich das Kohlendioxid als Zyklisierungskomponente eingesetzt werden. Als instruktives Beispiel sei das Verhalten des 1,3-H-aktiven Cyclohexanons⁵³ gegenüber C_3O_2 angeführt.



Neben dem Trizyklus bilden sich in abnehmender Menge auch höhermolekulare, orange bis rotbraun gefärbte Produkte, die ihrem Wesen nach an die «rote Kohle»⁵⁴ erinnern. Eine Weiteraddition von C_3O_2 an solche «Polyzyklen» ist ja ohne weiteres möglich, da diese Homologen jeweils wieder 1,3-H-aktive Substanzen darstellen.

In der Folgezeit sind noch eine Reihe von Systemen auf ihr Verhalten gegenüber C_3O_2 ⁵⁵ untersucht worden, und zwar einerseits von L. B. DASHKEVICH und andererseits von E. ZIEGLER und Mitarbeitern.

Ergänzend sei noch erwähnt, daß auch die Meldrumsäure ein C_3O_2 -Lieferant ist. So reagiert z. B. 4-Hydroxycumarin beim Verschmelzen mit Meldrumsäure⁵⁶ in sehr glatter Umsetzung (90% der Theorie) zum 4-Hydroxy-2H, 5H-pyrano [3,2-c] [1] benzopyran-2,5-dion⁵³.

Die aus der großen Zahl von Beobachtungen herausgegriffenen Beispiele zeigen, daß reaktive Malonsäurederivate einerseits mit Mehrfachbindungssystemen, andererseits mit 1,3-H-aktiven Substanzen mitunter überraschend leicht zu Heterozyklen reagieren. Als Zwischenprodukte treten, wie an einigen Systemen bewiesen worden ist, Derivate der Ketencarbonsäure auf, welche Tatsache die schon im Jahre 1955 aufgestellte «Ketencarbonsäure-Theorie» endgültig bestätigt.

⁵² E. ZIEGLER, H. JUNEK und A. METALLIDIS, *Mh. Chem.* 98 (1967) 2242.

⁵³ E. ZIEGLER und H. BIEMANN, *Mh. Chem.* 93 (1962) 34; s. a. 92 (1961) 927.

⁵⁴ A. KLEMENC und G. WAGNER, *Angew. Chem.* 51 (1938) 395.

⁵⁵ HOUBEN-WEYL, Band VII/4: *Sauerstoffverbindungen* II, Teil 4, S. 286–311, Verlag Thieme, Stuttgart 1968.

⁵⁶ E. ZIEGLER, H. JUNEK und U. REISENHOFER, unveröffentlicht.