

## HANS JÜRGEN BESTMANN, FLORIN SENG und HEINZ SCHULZ

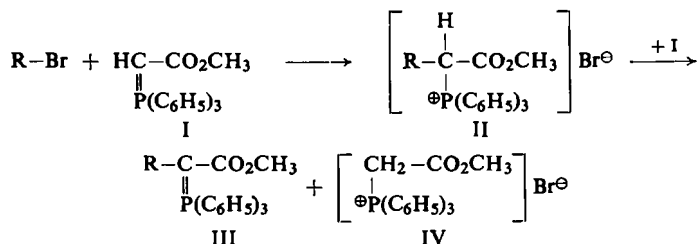
Reaktionen mit Phosphinalkylenen, VI<sup>1)</sup>Eine einfache Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Keto-säureestern ( $\beta$ -Acyl-acrylsäureestern)<sup>2)</sup>

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 31. Juli 1962)

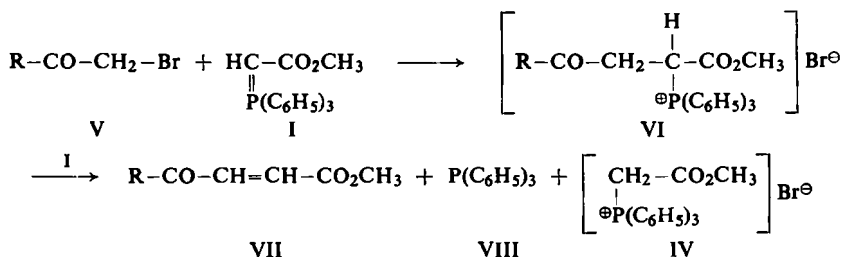
Bei der Umsetzung von Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I) mit  $\alpha$ -Bromketonen entstehen in guten Ausbeuten  $\beta$ -Acyl-acrylsäure-methylester (VII) neben Triphenylphosphin und Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid (IV). Die Reaktion verläuft über ein Phosphoniumsalz VI, das durch Einwirkung eines Mol. I als Base dem Hofmannschen Abbau unterliegt.

Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I) setzt sich mit Alkylbromiden R-Br, in denen der Rest R eine elektronenanziehende Wirkung ausübt, folgendermaßen um<sup>1)</sup>:



Intermediär entsteht ein alkyliertes Phosphoniumbromid II, das mit einem weiteren Mol. I unter Umylidierung<sup>3)</sup> das alkylierte Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen III und Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid IV ergibt. Im Verlaufe der Umylidierungsreaktion eliminiert die Base I aus der Kationsäure entspr. II ein Proton in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom.

Wir fanden nun, daß die Umsetzung des Triphenylphosphin-carbomethoxymethylens (I) mit  $\alpha$ -Bromketonen (V) einen anderen Verlauf nimmt:



<sup>1)</sup> V. Mittel.: H. J. BESTMANN und H. SCHULZ, Chem. Ber. **95**, 2921 [1962].

<sup>2)</sup> Vorläufige Mittel.: H. J. BESTMANN und H. SCHULZ, Angew. Chem. **73**, 620 [1961].

<sup>3)</sup> H. J. BESTMANN, Chem. Ber. **95**, 58 [1962].

Zunächst bildet sich aus dem Bromketon V und dem Ylid I ein Phosphoniumsalz VI. In diesem Intermediärprodukt ist durch den induktiven Effekt der Carbonylgruppe des Acylrestes  $R-CO$  das Proton in  $\beta$ -Stellung zum Phosphoratom besonders aktiviert. Der Angriff des zweiten Moleküls I als Base erfolgt nunmehr in  $\beta$ -Stellung. Als Folge davon tritt jetzt nicht Umylidierung, sondern ein Hofmannscher Abbau zu einem  $\beta$ -Acyl-acrylsäuremethylester (VII), Triphenylphosphin (VIII) und Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid (IV) ein.

Zum Beweis wurde aus  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -benzoyl-propionsäure-methylester,  $C_6H_5-CO-CH_2-CHBr-CO_2CH_3$ , mit Triphenylphosphin das Phosphoniumsalz VI ( $R = C_6H_5$ ) dargestellt und in Chloroformlösung mit Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I) umgesetzt. Dabei tritt, wie postuliert, Hofmannscher Abbau ein<sup>4)</sup>. Man isoliert in 74-proz. Ausbeute  $\beta$ -Benzoyl-acrylsäure-methylester (VII,  $R = C_6H_5$ ) neben Triphenylphosphin und dem Phosphoniumsalz IV.

Die Tab. gibt die durch Umsetzung von  $\alpha$ -Bromketonen mit dem Ylid I dargestellten  $\beta$ -Acyl-acrylsäure-methylester.

$\alpha, \beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Ketosäuremethylester ( $\beta$ -Acyl-acrylsäure-methylester),  
 $R-CO-CH=CH-CO_2CH_3$ , aus Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I)  
 und  $\alpha$ -Bromketonen,  $R-CO-CH_2-Br$

Nr.	Ein- gesetztes Bromketon	R	isolierter Methylester der	Schmp. des Acryl- säure- methyl- esters °C	Ausb. an Acryl- säure- methyl- ester in % d. Th.	Summen- formel (Mol.- Gew.)	Analysen- ergebnis C H
1	$\omega$ -Brom- acetophenon	$C_6H_5$	$\beta$ -Benzoyl- acrylsäure	32 <sup>5)</sup> , a)	67		
2	2-Brom- acetyl- naphthalin	$C_{10}H_7$	$\beta$ -Naphthoyl- acrylsäure	110 <sup>6)</sup> , b)	58	$C_{15}H_{12}O_3$ (240.2)	Ber. 75.00 4.73 Gef. 75.71 5.00
3	Bromaceton	$CH_3$	$\beta$ -Acetyl- acrylsäure	60.57 <sup>7)</sup> , c)	69		
4	1-Brom- heptanon-(2)	$C_5H_{11}$	$\beta$ -Caproyl- acrylsäure	48—49 <sup>c)</sup>	71	$C_{10}H_{16}O_3$ (184.2)	Ber. 65.22 8.72 Gef. 65.91 9.01
5	1-Brom- octanon-(2)	$C_6H_{13}$	$\beta$ -Önanthoyl- acrylsäure	48 <sup>c)</sup>	85	$C_{11}H_{18}O_3$ (198.3)	Ber. 66.67 9.09 Gef. 66.35 9.10
6	Bromacetyl- cyclohexan	cyclo- $C_6H_{11}$	$\beta$ -Cyclohexa- nonyl-acrylsäure	57 <sup>c)</sup>	74	$C_{11}H_{16}O_3$ (196.2)	Ber. 67.35 8.16 Gef. 67.41 8.22
7	1-Brom-4- phenyl- butanon-(2)	$C_6H_5-[CH_2]_2$	$\beta$ -Hydrocinn- moyl-acrylsäure	47—48 <sup>c)</sup>	75	$C_{13}H_{14}O_3$ (218.2)	Ber. 71.55 6.42 Gef. 71.45 6.55

a) Gelbe Nadeln, Sdp.<sub>0,001</sub> 70—80°, b) Gelbbraune Kristalle aus Methanol, c) Farblose Nadeln aus Methanol.

4) Über den nur in besonderen Fällen stattfindenden Hofmann-Abbau von Phosphoniumhydroxyden vgl. J. HEY und CH. K. INGOLD, J. chem. Soc. [London] 1933, 531; M. GRAYSON, P. T. KEOYHT und C. A. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 81, 4803 [1959]; H. HOFFMANN, Chem. Ber. 94, 1331 [1961].

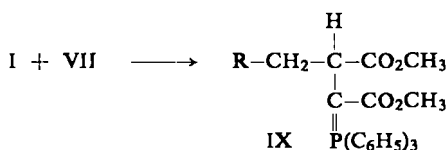
5) G. POTTER-RICE, J. Amer. chem. Soc. 45, 222 [1923], Schmp. 32°.

6) H. G. ODDY, J. Amer. chem. Soc. 45, 2156 [1923], Schmp. 94—95°.

7) H. PAULY, R. GILMAN und G. WILL, Liebigs Ann. Chem. 403, 119 [1914], Schmp. 60.5°.

Die Reaktion wird in siedendem absol. Benzol durchgeführt. Dabei fällt das Phosphoniumsalz IV aus. Durch Zugabe von Bromessigsäure-methylester zur Reaktionslösung wird das durch Hofmannschen Abbau entstandene Triphenylphosphin ebenfalls in das Phosphoniumsalz IV übergeführt, aus dem das Ausgangsyld I nach bekannten Methoden<sup>8)</sup> erneut dargestellt werden kann. Aus der so vom Triphenylphosphin befreiten Benzollösung erhält man die  $\beta$ -Acyl-acrylsäure-methylester durch Eindampfen. Alle in der Tab. angeführten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Ketosäureester lassen sich aus Methanol bei tiefen Temperaturen umkristallisieren. Der  $\beta$ -Benzoylacrylsäure-methylester (VII, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Nr. 1 der Tab.) läßt sich im Hochvakuum destillieren.

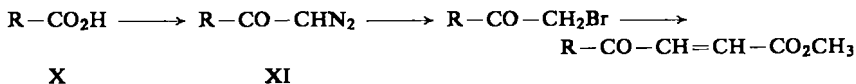
Bei Verwendung aromatischer Bromketone kann man als Nebenprodukt ein Ylid IX isolieren, das durch Michael-Addition von I an VII entstanden ist<sup>9)</sup>:



Die Ausbeute an IX steigt mit wachsender Elektronenanziehung durch den Rest R. So wird bei der Umsetzung von *p*-Nitro- $\omega$ -brom-acetophenon mit I nur noch das Michael-Additionsprodukt IX (R = (*p*)O<sub>2</sub>N·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) gebildet. Über die Isolierung der Ylide IX sowie die verschiedenen von uns aufgefundenen Möglichkeiten der Reaktion von Phosphinalkylenen mit aktivierten Doppelbindungen<sup>9)</sup> werden wir in einer späteren Arbeit ausführlich berichten.

Das neue Verfahren zur Darstellung von  $\beta$ -Acyl-acrylsäureestern ist der bekannten Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit Aromaten<sup>6)</sup> in verschiedenen Fällen unterlegen; dagegen macht es die bisher sehr schwer darzustellenden  $\beta$ -Acyl-acrylsäureester mit aliphatischem und cycloaliphatischem Rest R in guten Ausbeuten durch ein „Eintopfverfahren“ leicht zugänglich.

Da man, wie im Versuchsteil in einigen Beispielen beschrieben,  $\alpha$ -Bromketone ausgehend von Carbonsäuren X über die Diazoketone XI leicht darstellen kann<sup>10)</sup>, ergibt sich ein neuer Syntheseweg, der die Ausgangscarbonsäure X um 3 C-Atome verlängert:



Herrn Prof. Dr. F. WEYGAND und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Förderung und Unterstützung dieser Arbeiten.

<sup>8)</sup> O. ISSLER, H. GUTTMANN, M. MONTAVON, R. RUEGG, G. RYSER und P. ZELLER, *Helv. chim. Acta* **40**, 1242 [1957].

<sup>9)</sup> H. J. BESTMANN und F. SENG, *Angew. Chem.* **74**, 154 [1962].

<sup>10)</sup> Vgl. dazu B. EISTERT in *Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie I*, S. 359, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1944; F. WEYGAND und H. J. BESTMANN, *Angew. Chem.* **72**, 535 [1960].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Darstellung von  $\alpha$ -Bromketonen*: Einer äther. Diazomethanolösung läßt man in der Kälte die Lösung eines Säurechlorids in absol. Äther zutropfen<sup>10)</sup> (Molverhältnis Diazomethan zu Säurechlorid ungefähr 3 : 1). Nach 12stdg. Stehenlassen engt man auf die Hälfte des Vol. ein und leitet durch die Lösung so lange einen Strom von trockenem Bromwasserstoff, bis die sofort einsetzende Stickstoffentwicklung beendet ist. Das entstandene  $\alpha$ -Bromketon wird durch Verdampfen des Äthers und anschließende Vakuumdestillation oder Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther isoliert.

2-Bromacetyl-naphthalin: Schmp. 85°. Lit.<sup>11)</sup>: Schmp. 84–84.5°. Ausb. 48% d. Th.

1-Brom-heptanon-(2): Sdp.<sub>18</sub> 95–97°. Lit.<sup>12)</sup>: Sdp.<sub>17–18</sub> 95–97°. Ausb. 67% d. Th.

1-Brom-octanon-(2): Sdp.<sub>0.8</sub> 84°. Lit.<sup>13)</sup>: Sdp.<sub>2–3</sub> 77.4–77.9°. Ausb. 59% d. Th.

Bromacetyl-cyclohexan: Sdp.<sub>0.05</sub> 78°. Lit.<sup>12)</sup>: Sdp.<sub>24–25</sub> 124–125°. Ausb. 55% d. Th.

1-Brom-4-phenyl-butanon-(2): Schmp. 47–48°. Ausb. 52% d. Th.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO (227.1) Ber. C 52.89 H 4.90 Gef. C 53.44 H 5.14

2. *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Ketosäuremethylestern ( $\beta$ -Acyl-acrylsäuremethylestern)*: Zu einer siedenden Lösung von 20 mMol Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I)<sup>8)</sup> in 100 ccm absol. Benzol gibt man 10 mMol des Bromketons (V) und kocht die Lösung sodann 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wird das ausgefallene Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid (IV) abgesaugt (Ausb. 90–100% d. Th.), die Lösung zur Abscheidung des gebildeten Triphenylphosphins mit 10 mMol Bromessigsäure-methylester (evtl. geringer Überschuß) versetzt und erneut 2 Stdn. gekocht. Dabei fällt wiederum das Phosphoniumsalz IV aus (Ausb. 70–80% d. Th.). Nach dessen Abtrennung wird das Benzol i. Vak. vertrieben und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei ein Abkühlen auf –60 bis –40° oft vorteilhaft ist. Kann die Verbindung nicht aus Methanol umkristallisiert werden, so wird der Rückstand nach Vertreiben des Benzols in einem rotierenden Kugelrohr i. Hochvak. destilliert.

Ausbeuten und Analysenwerte der so dargestellten  $\beta$ -Acyl-acrylsäuremethylester gibt die Tab.

3.  *$\alpha$ -Brom- $\beta$ -benzoyl-propionsäure-methylester*: Eine Lösung von 30.5 g  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -benzoyl-propionsäure<sup>14)</sup> in 150 ccm absol. Methanol und 5 g konz. Schwefelsäure läßt man 24 Stdn. im Eisschrank stehen, destilliert das Methanol sodann i. Vak. ab, gießt den Rückstand auf Eiswasser und stumpft mit Natriumcarbonat auf pH 3–4 ab. Anschließend wird ausgeäthert, die äther. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand läßt sich aus Methanol bei tiefer Temperatur umkristallisieren. Farblose Kristalle vom Schmp. 56°. Ausb. 20.0 g (62% d. Th.).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> (271.1) Ber. C 48.77 H 4.08 Gef. C 49.32 H 4.23

4. *Triphenyl-[ $\alpha$ -carbomethoxy- $\beta$ -benzoyl-äthyl]-phosphoniumbromid (VI, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)*: Eine Lösung von 20 g  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -benzoyl-propionsäure-methylester und 19.4 g Triphenylphosphin in 100 ccm absol. Diisopropyläther wird 4 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Das ausgefallene Öl wird nach mehreren Tagen kristallin und kann aus Chloroform mit Diisopropyläther umgefällt werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 95° (Zers.). Ausb. 31.1 g (79% d. Th.).

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>PO<sub>3</sub>Br (533.4) Ber. C 65.31 H 4.88 Gef. C 64.81 H 4.80

<sup>11)</sup> A. WILLEMART, Ann. Chimie [10] 12, 345 [1929].

<sup>12)</sup> V. GRIGNARD und H. PERRICHON, Ann. Chimie [10] 5, 5 [1926].

<sup>13)</sup> H. CARDWELL und A. KILNER, J. chem. Soc. [London] 1951, 2430.

<sup>14)</sup> A. BOUGAULT, Ann. Chimie [8] 15, 491 [1908].

5. Hofmannscher Abbau von Triphenyl-[ $\alpha$ -carbomethoxy- $\beta$ -benzoyl-äthyl]-phosphoniumbromid (VI,  $R = C_6H_5$ ) mit Triphenylphosphin-carbomethoxymethylen (I): 5.33 g (10 mMol) des unter 4. dargestellten Phosphoniumbromids (VI,  $R = C_6H_5$ ) und 3.34 g (10 mMol) I werden in 50 ccm absol. Chloroform 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur zieht man das Chloroform i. Vak. ab und kocht den Rückstand anschließend mit 100 ccm absol. Benzol aus. Es bleiben 3.8 g Triphenyl-carbomethoxymethylphosphoniumbromid (IV) ungelöst (91 % d. Th.). Nach dem Absaugen des Niederschlags wird das Filtrat i. Vak. auf 50 ccm eingeengt und sodann mit 1.53 g (10 mMol) Bromessigsäuremethylester versetzt und erneut 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei scheidet sich wiederum das Phosphoniumsalz IV ab, gebildet aus dem durch den Hofmannschen Abbau entstandenen Triphenylphosphin (VIII) durch Reaktion mit Bromessigester. Nach 18stdg. Stehenlassen wird abgesaugt, Ausb. 3.2 g (77 % d. Th.). Das Filtrat läßt man eindunsten. Der Rückstand wird mit 5 ccm Methanol übergossen und abgekühlt. Es kristallisieren 1.4 g (74 % d. Th.)  $\beta$ -Benzoyl-acrylsäure-methylester (VII,  $R = C_6H_5$ ) vom Schmp. und Misch-Schmp. 32° aus.

---