

Enolether, XIV<sup>1)</sup>

## Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid – Eine neue Synthese von Phloroglucinen

Franz Effenberger\* und Karl-Heinz Schönwälder<sup>2)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 2. Dezember 1983

Ketonenolether **1** reagieren mit Malonyldichlorid (**2a**) in sehr guten Ausbeuten zu Phloroglucinen **4** bzw. 4-Hydroxy-2H-pyran-2-onen **5**. Letztere lassen sich auf einfache Weise in Phloroglucine überführen, womit die Umsetzung von **1** mit **2a** einen neuen, einfachen Zugang zu Phloroglucinen darstellt. Der Reaktionsablauf wird über die Bildung eines Chlorcarbonylketens **8** und dessen Reaktion mit **1** gedeutet. Das Produktverhältnis **4**:**5** läßt sich über Substituenteneffekte im Enolether plausibel deuten.

Enol Ethers, XIV<sup>1)</sup>

### Acylation of Keto Enol Ethers with Malonyl Dichloride – A New Synthesis of Phloroglucinols

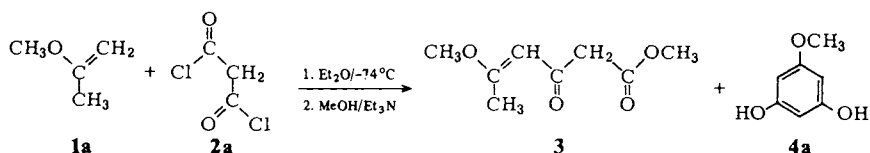
Phloroglucinols **4** and/or 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones **5** are formed from keto enol ethers **1** and malonyl dichloride (**2a**) in high yields. Since the pyranones **5** can be smoothly converted into phloroglucinols, the reaction of **1** with **2a** represents a new, facile synthetic route to phloroglucinols. The reaction proceeds *via* formation of a chloro carbonyl ketene **8** and its subsequent reaction with **1**. The product ratio **4**:**5** is rationalized in terms of substituent effects in the enol ether substrate.

Aldehydenolether lassen sich mit reaktiven Säurechloriden wie Di- und Trichloracetylchlorid, Phosgen oder Malonyldichlorid in guten Ausbeuten zu  $\beta$ -Dicarbonyl- bzw. 1,3,5-Tricarbonyl-Verbindungen acylieren; diese sind zum großen Teil noch nicht beschrieben und stellen wertvolle Ausgangsprodukte für die Synthese von Heterocyclen dar<sup>1a)</sup>. Auch Trifluor- und Trichloracetanhydrid wurden mit Erfolg für die Acylierung von Vinylethern eingesetzt<sup>3)</sup>.

Ketonenolether **1** reagieren mit den genannten Chloracetylchloriden vergleichbar<sup>1a)</sup>, mit Malonyldichlorid (**2a**) hängt die Produktbildung jedoch in starkem Maße vom eingesetzten Ketonenolether und den angewandten Reaktionsbedingungen ab. Bei der Umsetzung von 2-Methoxypropen (**1a**) mit **2a** in Ether und Zugabe einer methanolischen Triethylamin-Lösung zum Reaktionsgemisch vor der destillativen Aufarbeitung entsteht neben dem erwarteten Acylierungsprodukt – 5-Methoxy-3-oxo-4-hexensäuremethylester (**3**) – hauptsächlich Phloroglucinmonomethylether (**4a**).

Bei zu kurzen Reaktionszeiten fallen noch kleinere Mengen von nicht umgesetztem **2a** als Dimethylester an. Alle Versuche, das aus **1a** und **2a** entstehende Produktgemisch

destillativ aufzuarbeiten, schlugen fehl; es resultierten teerige, nicht destillierbare Rückstände. Die beobachtete Verharzung wird verständlich, wenn man den für die Reaktion von Enolethern mit Säurechloriden allgemein akzeptierten Additions-Eliminierung-Mechanismus<sup>4)</sup> berücksichtigt, bei dem als primäres Reaktionsprodukt ein sehr reaktiver  $\alpha$ -Halogenether entsteht, der zudem noch eine Säurechlorid-Funktion enthält; beide funktionellen Gruppen gehen unter den Aufarbeitungsbedingungen Folge-Reaktionen ein, die zu der beobachteten Verharzung führen. Die Gesamtausbeuten an **3** und **4a** lagen bei tiefen Temperaturen ( $-74^\circ\text{C}$ ) und langen Reaktionszeiten (40 h) zwischen 60 und 70% – bezogen auf eingesetztes **2a**. Ein Überschuß an Enolether **1a** (2–4fache äquimolare Menge) erwies sich für die Erzielung guter Ausbeuten als günstig.



Die relativ glatte und unerwartete Bildung eines Phloroglucinderivates bei der Umsetzung von **1a** mit **2a** veranlaßte uns, die Umsetzung von Ketonenolethern **1** mit **2a** als präparative Methode zur Darstellung von Phloroglucin zu optimieren und auf substituierte Phloroglucine auszuweiten.

Von den zahlreichen Methoden, die für die Gewinnung von Phloroglucin beschrieben sind<sup>5)</sup>, wird fast ausschließlich der Weg, ausgehend von Toluol über Trinitrotoluol, Trinitrobenzoesäure, Triaminobenzoesäure und deren Decarboxylierung und hydrolytische Spaltung praktisch angewendet<sup>5)</sup>. Substituierte Phloroglucine, z. B. Alkylderivate, können – ausgehend von der Stammverbindung – über deren Acylierung und anschließende Hydrierung der Ketogruppen erhalten werden<sup>6)</sup>.

Als günstigste Reaktionsbedingungen erwiesen sich ein 4facher Überschuß an **1** bei einer Reaktionstemperatur von  $-19^\circ\text{C}$  und 2 h Reaktionszeit in Diethylether als Lösungsmittel und anschließende Aufarbeitung mit wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung. Aus der etherischen Phase erhält man so neben Phloroglucinen **4** noch 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one **5**, wobei das Verhältnis **4**:**5** praktisch ausschließlich von der Struktur der Enolether **1** abhängt (s. Tab. 1). Da sich die Pyranone **5** durch Alkylierung und anschließende Behandlung mit Alkoholat leicht in die entsprechenden Phloroglucine **4** überführen lassen<sup>7)</sup>, stellt die Umsetzung von Ketonenolethern **1** mit Malonyldichlorid (**2a**) eine allgemein anwendbare und mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Synthese von Phloroglucin und von Alkyl-substituierten Phloroglucinen dar. Bei der Umlagerung der methylierten Pyranone **6f** und **6g** nach Lit.<sup>7)</sup> resultieren die zu den Verbindungen **4f** und **4g** isomeren Phloroglucinmonomethylether **4'f** und **4'g**, deren Hydrolyse führt jedoch ebenso wie die Hydrolyse von **4f** und **4g** zu den analogen Phloroglucinen **7f** und **7g**.

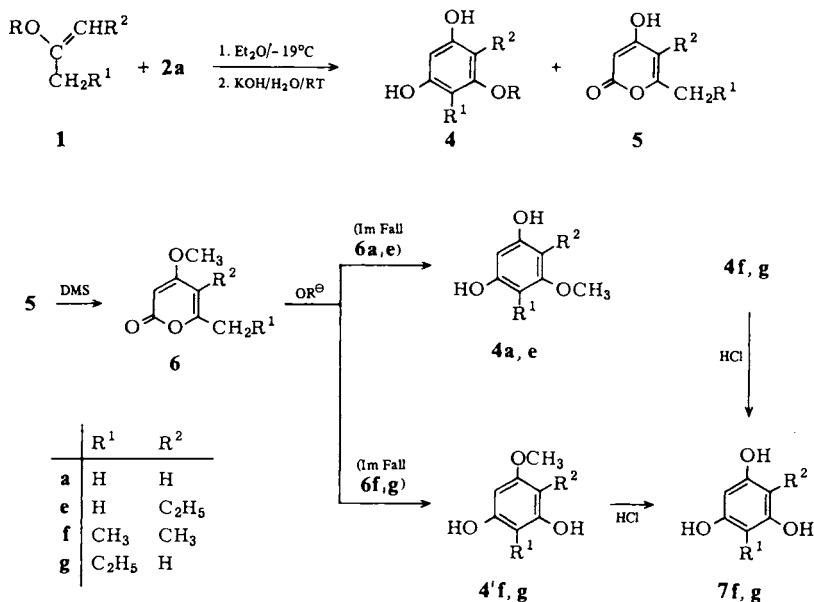
Bei der Umsetzung von 2-Methoxy-1-penten (**1g**) mit **2a** isolierten wir neben den erwarteten Produkten **4e** und **5g** noch das Pyranon **5e** in 6% Ausb. (s. Tab. 1), das nur aus dem zu **1g** isomeren Enolether **1e** entstanden sein kann. Offensichtlich erfolgt mit dem bei der Reaktion frei werdenden Chlorwasserstoff (s. nachstehende Diskussion)

Tab. 1. Phloroglucine **4** und 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one **5** aus Ketonolethern **1** und Malonyldichlorid (**2a**)

<b>1</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>4</b>	<b>-phloroglucin-</b>	<b>Produktgemische</b>	<b>Ausb. %</b>	<b>5</b>	<b>-2H-pyran-2-on</b>	<b>Ausb. %</b>	<b>Reaktion<sup>a)</sup></b>	
											<b>5 → 4</b>	
<b>1a</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>4a</b>	-monomethylether		52	<b>5a</b>	4-Hydroxy-6-methyl-	43	<b>4a</b>	79 <sup>7)</sup>
<b>1b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<b>4b</b>	-monoethylether		43	<b>5a</b>		41	<b>4a</b>	91
<b>1c</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	<b>4c</b>	-monoisopropyl-ether		67	<b>5a</b>		24		
<b>1d</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	<b>4d</b>	-mono- <i>tert</i> -butyl-ether		76					
<b>1e</b>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>4e</b>	2-Ethyl-...-1-monomethylether		80	<b>5e</b>	5-Ethyl-4-hydroxy-6-methyl-	11	<b>4e</b>	84
<b>1f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4f</b>	2,6-Dimethyl-...-1-monomethylether		53	<b>5f</b>	6-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl	30	<b>4f</b>	95
<b>1g</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>4e</b>			16	<b>5g</b>	4-Hydroxy-6-propyl-	15	<b>4g</b>	b)
								+		6		
								<b>5e</b>				

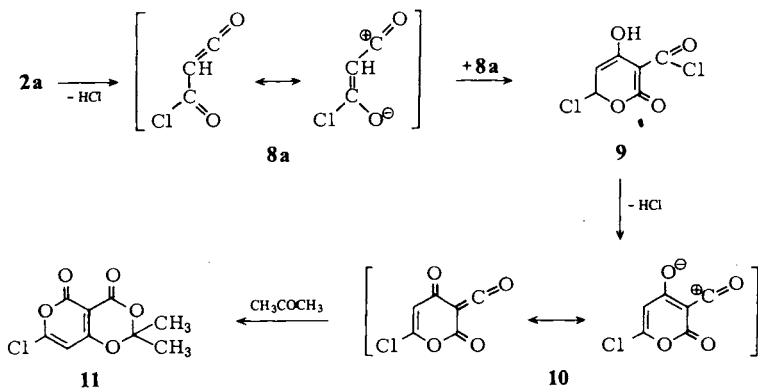
a) Wir danken den Herren cand. chem. *H.-J. Geiger* und *P. Kuhn* für Untersuchungen zur Umsetzung der Pyranone **5** in Phloroglucine **4**. – b) Nicht bestimmt.

unter den vorliegenden Umsetzungsbedingungen eine für Enolether bekannte säurekatalysierte Isomerisierung<sup>4b)</sup> von **1g** zum stabileren Enolether **1e**.



### Mechanismus der Reaktion von Ketonenolethern **1** mit Malonyldichlorid (**2a**)

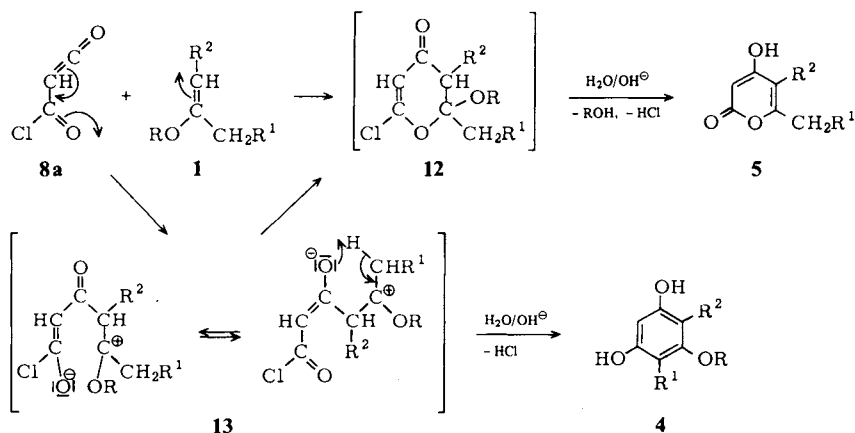
Bei der Acylierung von Enolethern **1** mit Carbonsäurechloriden sollten nach dem bereits vorstehend erwähnten Additions-Eliminierungs-Mechanismus<sup>4)</sup> aus äquimolaren Mengen **1** und Malonyldichlorid (**2a**) die Phloroglucine **4** entstehen. Unsere Untersuchungen zur Optimierung der Phloroglucinausbeuten ergaben jedoch zweifelsfrei, daß gute Ausbeuten an **4** und **5** nur mit einem 2- bis 4fachen Überschuß an Enolether **1** zu erzielen sind.



*Komninos*<sup>8)</sup> berichtete schon 1918 über eine Synthese von Phloroglucin und 3,5-Dioxohexansäurechlorid aus Aceton und **2a**. Später<sup>9)</sup> wurde gezeigt, daß keines der beiden Produkte, sondern

ein Chlorpyrano-1,3-dioxin **11** entstanden war, dessen Bildung über das aus **2a** durch Chlorwasserstoff-Abspaltung intermediär entstehende Chlorcarbonylketen (**8a**) und dessen Folgereaktionen formuliert wurde<sup>9a,10a</sup>. Die Bildung von **8a** konnte IR-spektroskopisch<sup>10b</sup>) sowie durch *in situ*-Abfangreaktionen mit Systemen mit aktiviertem Mehrfachbindungscharakter<sup>10a</sup>) nachgewiesen werden. Nach Ziegler<sup>10a</sup>) entsteht aus **2a** über das reaktive Ketensäurechlorid **8a** nach Art einer 1,4-Cycloaddition relativ leicht das dimere Produkt **9**, das durch weitere HCl-Abspaltung eine 1,4-dipolare Struktur **10** auszubilden und sich an Doppelbindungssysteme zu addieren vermag. Nach Davis und Elvidge<sup>9a</sup>) wird die Selbstkondensation von **2a** zu **9** durch Basen in Abhängigkeit von deren Basenstärke induziert, wobei selbst eine so schwache Base wie Aceton noch wirksam ist.

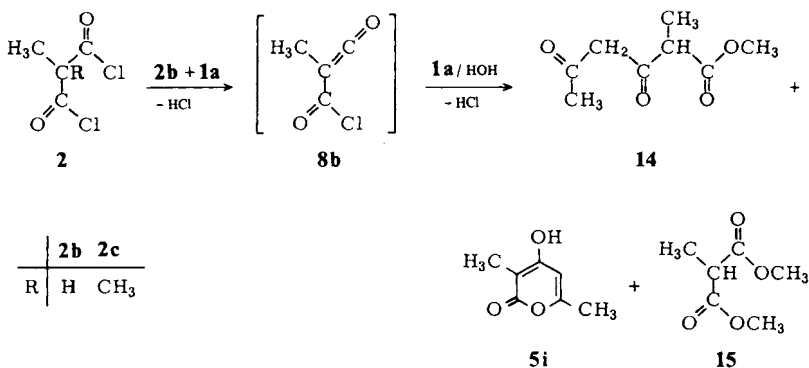
Nach diesen Ergebnissen ist zu erwarten, daß die im Vergleich zu Aceton wesentlich basischeren Enolether **1**<sup>4b</sup>) aus **2a** ebenfalls Chlorwasserstoff abspalten. Das hierbei entstehende Chlorcarbonylketen (**8a**) kann dann mit dem im Überschuß eingesetzten **1** entweder im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu **12** oder über einen elektrophilen Angriff zu den dipolaren Zwischenstufen **13** weiterreagieren. Bei der basischen, hydrolytischen Aufarbeitung entstehen aus **12** ausschließlich die Pyranone **5**, während die Zwischenprodukte **13** nach Deprotonierung eine intramolekulare Acylierung zu den Phloroglucinen **4** eingehen oder über eine Ringschlußreaktion zu **12** ebenfalls Pyranone **5** bilden können.



Ein Nachweis des Chlorcarbonylketens (**8a**) bei der Umsetzung von **1** mit **2a** gelang uns nicht. Dagegen konnten wir im Falle der Umsetzung von 2-Methoxypropen (**1a**) mit **2a** (Molverhältnis 3:1) bei  $-45^\circ\text{C}$  nachweisen, daß der Enolether **1a** auch bei niedriger Temperatur aus **2a** Chlorwasserstoff abspaltet unter Bildung von 2-Chlor-2-methoxypropan.

Hierzu wurde nach 17stdg. Reaktionszeit das Reaktionsgefäß direkt mit einer auf  $-196^\circ\text{C}$  gekühlten Kühlfalle verbunden und das bei  $10^{-2}$  Torr übergehende farblose Destillat sofort  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Neben Methanol und Chlorwasserstoff konnte so eindeutig 2-Chlor-2-methoxypropan identifiziert werden. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur verfärbte sich das Destillat dunkelrot, bei der Destillation unter Normaldruck bei  $65-70^\circ\text{C}$  erfolgte – entgegen früheren Angaben<sup>11</sup>) – vollständige Zersetzung in Methanol und Chlorwasserstoff. Dieses Verhalten entspricht auch den Angaben über die thermische Stabilität des in neuerer Zeit synthetisierten  $\alpha$ -Chlor-diisopropylethers<sup>12</sup>).

Einen weiteren Beweis für die Bildung von Ketencarbonsäurechloriden **8** als entscheidende Zwischenstufen bei der Acylierung von Enolethern **1** konnten wir bei der Umsetzung von **1a** mit Methyl- (**2b**) bzw. Dimethylmalonyldichlorid (**2c**) (Molverhältnis jeweils 4:1) in Ether erbringen. Während mit **2b** nach 2 h bei  $-19^{\circ}\text{C}$  nach wäßriger Aufarbeitung ein Gemisch aus den Acylierungsprodukten 2-Methyl-3,5-dioxohexansäuremethylester (**14**) und 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-2H-pyran-2-on (**5i**) und dem Methylmalonsäure-dimethylester (**15**) isoliert wurde, konnten bei der Umsetzung mit **2c**, das kein Keten-Derivat mehr bilden kann, keine Acylierungsprodukte nachgewiesen werden. Die Produktbildung läßt sich wie bei den Umsetzungen mit **2a** über das entsprechende Chlorcarbonylketen **8b** zwanglos deuten.



Der für die Erzielung guter Ausbeuten an **4** und **5** erforderliche 3–4fache Überschuß an Enolether **1** kann nicht plausibel erklärt werden, da der postulierte Reaktionsablauf über die primäre Chlorwasserstoff-Abspaltung aus **2** durch **1** nur einen 2fachen Enoletherüberschuß erfordern würde. Ebenfalls unerklärlich ist die strikte Begrenzung der Reaktion auf Diethylether oder Dioxan als Lösungsmittel; in Tetrahydrofuran werden nur noch Spuren, in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Aceton oder Acetonitril überhaupt keine Acylierungsprodukte mehr gefunden. Im Gegensatz dazu verliefen die vergleichbaren Acylierungen der Aldehydenolether in Tetrachlorkohlenstoff ebenso gut wie in Diethylether<sup>1a)</sup>.

Der Einfluß der Substituenten R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in den Enolethern **1** auf das Produktverhältnis **4**:**5** ist mit Hilfe der postulierten Zwischenstufe **13** gut zu deuten. Der O-Substituent R sollte auf die Deprotonierungsreaktion keinen Einfluß haben, jedoch die Addition zu **12** und damit die Bildung von **5** mit zunehmender Raumerfüllung erschweren. Dieser Einfluß wird tatsächlich gefunden. Das Verhältnis **4**:**5** nimmt bei den größeren Substituenten eindeutig zu; so wird mit dem *tert*-Butylether **1d** ausschließlich das Phloroglucin **4d** erhalten (Tab. 1). Die Geschwindigkeit der Deprotonierung von **13** und damit die Bildung von **4** sollte aus elektronischen und sterischen Gründen vor allem von dem Substituenten R<sup>1</sup> abhängen. Donorwirkung und zunehmende Raumerfüllung von R<sup>1</sup> sollten die Deprotonierung erschweren und damit die Phloroglucinbildung benachteiligen. Diese Annahme wird ebenfalls durch die experimentellen Befunde bestätigt: Das Verhältnis **4**:**5** nimmt in Abhängigkeit von R<sup>1</sup> in der Reihenfolge R<sup>1</sup> = H (8:1), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> (5:3), R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (1:1) deutlich ab (Tab. 1).

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Gaschromatographie: Gerät 5700 A der Firma Hewlett-Packard mit Flammenionisationsdetektor (FID), Integrator: Spectraphysics Minigrator. Trägergas 30 ml N<sub>2</sub>/min, Glaskapillaren 2.30 m bzw. 2.75 m lang, Ø 2 mm. Stationäre Phase OV 101/5% auf Gaschrom Q bzw. OV 17/10% auf Chromosorb W. Temperaturprogramm 16°C/min, 100–300°C, anschließend 8 min bei 300°C. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Geräte EM 360 und T 60 der Firma Varian, WP 80 und HX 90 der Firma Bruker. δ (ppm), bezogen auf TMS als int. Standard. – Präparative Mitteldrucksäulenchromatographie: Nach *Glatz*<sup>20)</sup> Kieselsäule Typ C (25 × 2.4 cm) mit Kieselgel Merck (0.015–0.025 mm), 7800 theoretische Böden.

*Umsetzung von 2-Methoxypropen (1a) mit Malonyldichlorid (2a) bei –74°C:* Man läßt zu der Lösung von 7.21 g (100.0 mmol) **1a** in 30 ml absol. Ether die Lösung von 3.57 g (25.3 mmol) **2a** in 30 ml Ether bei –74°C unter Rühren zutropfen, gibt nach 41 h Rühren bei –74°C 10 ml absol. Methanol zu, läßt nach 10 min die Lösung von 5.1 g (50.4 mmol) Triethylamin in 30 ml absol. Ether zutropfen und unter weiterem Rühren auf Raumtemp. erwärmen. Nach Absaugen von Triethylammoniumchlorid wird die Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, der Ether am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand fraktionierend destilliert. Ausb. 1.51 g (35%) 5-Methoxy-3-oxo-4-hexensäure-methylester (**3**), Sdp. 78–85°C/5 · 10<sup>-3</sup> Torr, und 1.0 g (28%) Phloroglucinmonomethylether (**4a**), Sdp. 140–145°C/5 · 10<sup>-3</sup> Torr, Schmp. 76–78°C, Lit.<sup>13)</sup> 78°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): **3**: δ = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>–C=), 3.50 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 3.78 und 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCO– und 3H, CH<sub>3</sub>OC–) und 5.58 (s, 1H, =CH–); **4a** δ = 6.93 (2H, OH), 6.05 (s, 3H, Aromaten-H) und 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Tab. 2. Phloroglucine **4** und 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one **5** aus Ketonenolethern **1** und Malonyldichlorid (**2a**) (Ausb. % s. Tab. 1)

Enolether		Phloroglucin <b>4</b>		Hydroxy-2H-pyran-2-on <b>5</b>	
<b>1</b>	g	Ausb. g	Schmp. (Lit.) °C	Ausb. g	Schmp. (Lit.) °C
<b>1a</b>	2.88	<b>4a</b>	0.74 78 (78) <sup>13)</sup>	<b>5a</b>	0.55 186–187
<b>1b</b>	3.45	<b>4b</b>	0.67 84 (84–86) <sup>14)</sup>	<b>5a</b>	0.52 (186–187) <sup>15)</sup>
<b>1c</b>	4.01	<b>4c</b>	1.13 zähes Öl <sup>a)</sup>	<b>5a</b>	0.3
<b>1d</b>	1.23 <sup>b)</sup>	<b>4d</b>	0.39 131–132 <sup>c)</sup>		
<b>1e</b>	4.01	<b>4e</b>	1.35 107–109 (109) <sup>16)</sup>	<b>5e</b>	0.17 157–159 <sup>d)</sup>
<b>1f</b>	4.01	<b>4f</b>	0.91 150–151 (149–151) <sup>17)</sup>	<b>5f</b>	0.46 165 (156–157) <sup>18)</sup>
<b>1g</b>	4.01	<b>4e</b>	0.27 107–109	<b>5g</b>	0.23 94–95 (94–95) <sup>19)</sup>
				<b>5e</b>	0.094 157–159

<sup>a)</sup> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.30 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.00 (s, 3H, Aromaten-H) und 5.6–6.5 (2H, OH). C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.22 H 7.16. – <sup>b)</sup> Ansatz: 1.23 g (10.8 mmol) **1d** in 2.5 ml absol. Ether, 0.39 g (2.8 mmol) **2a** in 2.5 ml absol. Ether, 0.62 g (11.0 mmol) Kaliumhydroxid in 2.5 ml Wasser und 25.0 mg Triethylammoniumchlorid in 2.5 ml Wasser. – <sup>c)</sup> <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.85–6.1 (m, 3H, Aromaten-H) und 8.5 (2H, OH). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Molmasse Ber. 182.0943 Gef. 182.0941 (Massenfeinbestimmung nach Peakmatchverfahren). – <sup>d)</sup> <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.05 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, C–CH<sub>3</sub>), 2.38 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) und 5.37 (s, 1H, –CH=). C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> Molmasse Ber. 154.0630 Gef. 154.0627 (Massenfeinbestimmung nach Peakmatchverfahren).

*Phloroglucine 4 und 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one 5*

*Allgemeines:* Zu der Lösung von 40 mmol **1** in 10 ml absol. Ether läßt man die Lösung von 1.42 g (10.1 mmol) **2a** in 10 ml absol. Ether bei  $-19^{\circ}\text{C}$  unter Rühren langsam zutropfen, gibt nach 2 h eine Lösung von 2.24 g (39.9 mmol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser und 0.1 g Triethylbenzylammoniumchlorid (als Phasentransferkatalysator) zu, erwärmt unter kräftigem Rühren auf Raumtemp., rührt 4 h, trennt die etherische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase einmal mit Ether, säuert sie dann mit Salzsäure an und extrahiert sie erneut 5mal mit Ether. Nach Trocknen der vereinigten Etherextrakte über Natriumsulfat und Abziehen des Ethers wird der Rückstand mit Essigester gelöst und über eine 25 cm lange Kieselgelsäule filtriert, das Filtrat wird eingengt und das zurückbleibende Produktgemisch durch Mitteldruckchromatographie mit tiefsiedendem Petroether/Essigester (3/1) getrennt.

Spätere Versuche haben gezeigt, daß nach 48 h Rühren bei Raumtemp. unter Stickstoff ein kristallines Produktgemisch an **4** und **5** ausfällt, das durch fraktionierende Umkristallisation aus Essigester oder Ether getrennt werden kann.

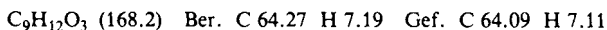
*Umlagerung der Pyranone 5 in Phloroglucine 4 nach Lit.<sup>7)</sup>*

*Allgemeines:* Die Suspension von **5**, wasserfreiem Natriumcarbonat und Dimethylsulfat in Aceton wird über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten und Absaugen des gebildeten Feststoffes wird das Aceton am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an 4-Methoxy-2H-pyran-2-on **6** i. Hochvak. getrocknet oder i. Vak. destilliert. Anschließend wird **6** in Methanol gelöst und zu einer Natriummethylat-Lösung gegeben. Nach Abdestillieren des Methanols unter Stickstoff wird der Rückstand noch 30 min auf  $185^{\circ}\text{C}$  erwärmt, nach dem Erkalten in Wasser gelöst, die wäßrige Lösung 2mal mit Ether gewaschen und mit konz. Salzsäure auf pH 2–3 angesäuert. Nach fünfmaligem Extrahieren mit Ether werden die vereinigten etherischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und eingengt. Die zurückbleibenden Öle kristallisieren bei längerem Stehenlassen im Kühlschrank.

**5a** → **6a** → **4a**: Aus 7.0 g (0.055 mol) **5a**, 7.09 g (0.056 mol) Dimethylsulfat, 4.31 g (0.041 mol) Natriumcarbonat in 90 ml Aceton erhält man 7.44 g (96%) *4-Methoxy-6-methyl-2H-pyran-2-on* (**6a**), Schmp.  $89^{\circ}\text{C}$ , Lit.<sup>7)</sup>  $89^{\circ}\text{C}$ .

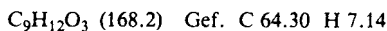
Aus 2.57 g (0.018 mol) **6a** in 10 ml Methanol und 2.32 g (0.1 mol) Natrium in 60 ml Methanol erhält man 2.4 g (95%) **4a**, Schmp. s. Tab. 2.

**5e** → **6e** → **4e**: Aus 5.18 g (0.034 mol) **5e**, 4.3 g (0.034 mol) Dimethylsulfat, 2.6 g (0.025 mol) Natriumcarbonat in 70 ml Aceton erhält man 5.38 g (95%) *5-Ethyl-4-methoxy-6-methyl-2H-pyran-2-on* (**6e**), Schmp.  $86^{\circ}\text{C}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.05$  (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.4 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.9 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) und 5.5 (s, 1H, 3-H).



Aus 0.37 g (0.002 mol) **6e** in 5 ml Methanol und 0.26 g (0.012 mol) Natrium in 10 ml Methanol Ausb. 0.33 g (89%) **4e**, Schmp. s. Tab. 2.

**5f** → **6f** → **4'f**: Aus 3.36 g (0.022 mol) **5f**, 3.02 g (0.024 mol) Dimethylsulfat, 1.68 g (0.016 mol) Natriumcarbonat in 30 ml Aceton Ausb. 3.62 g (98%) *6-Ethyl-4-methoxy-5-methyl-2H-pyran-2-on* (**6f**), Schmp.  $82^{\circ}\text{C}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.9 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.45 (s, 1H, 3-H).



Aus 2.5 g (0.015 mol) **6f** in 10 ml Methanol und 1.71 g (0.074 mol) Natrium in 50 ml Methanol Ausb. 2.43 g (97%) *2,4-Dimethylphloroglucin-1-monomethylether* (**4'f**), Schmp.  $96^{\circ}\text{C}$ , Lit.<sup>17)</sup> Schmp.  $96^{\circ}\text{C}$ .



**5g** → **6g** → **4'g**: Aus 12.96 g (0.084 mol) **5g**, 10.73 g (0.085 mol) Dimethylsulfat, 6.52 g (0.061 mol) Natriumcarbonat in 150 ml Aceton erhält man 13.46 g (95%) *4-Methoxy-6-propyl-2H-pyran-2-on* (**6g**), Sdp.  $88.5^{\circ}\text{C}/2 \cdot 10^{-2}$  Torr. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.7$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.95 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.41 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.9 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.5 (d, 1H, 5-H) und 5.9 (d, 1H, 3-H).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.2) Gef. C 64.40 H 7.36

Aus 2.0 g (0.012 mol) **6g** in 10 ml Methanol und 1.38 g (0.06 mol) Natrium in 50 ml Methanol Ausb. 1.95 g (Rohprodukt) *4-Ethylphloroglucin-1-monomethylether* (**4'g**), Schmp.  $99^{\circ}\text{C}$ , Lit. <sup>16</sup>  $109^{\circ}\text{C}$ .

**Etherspaltungen**: Die Phloroglucinmonomethylether **4** bzw. **4'** werden in konz. Salzsäure bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit gesättigt-wäßriger Natriumcarbonat-Lösung auf pH 2–3 eingestellt. Nach Absaugen von Natriumchlorid wird das Filtrat viermal mit Ether extrahiert, die Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren des Trockenmittels vom Ether befreit. Der erhaltene Rückstand wird aus Toluol oder Wasser umkristallisiert.

**2,4-Dimethylphloroglucin (7f)**: a) Aus 1.18 g (0.007 mol) **4'f** in 60 ml konz. Salzsäure nach 48 h Rühren Ausb. 1.06 g (98%), Schmp.  $161 - 162^{\circ}\text{C}$ , Lit. <sup>21</sup>  $162^{\circ}\text{C}$ .

b) Aus 2.15 g (0.013 mol) **4f** in 120 ml konz. Salzsäure nach 48 h Rühren Ausb. 1.47 g (73%), Schmp.  $159^{\circ}\text{C}$ .

**2-Ethylphloroglucin (7g)**: a) Aus 1.81 g (0.011 mol) **4'g** in 100 ml konz. Salzsäure nach 50 h Rühren Ausb. 1.12 g (67%), Schmp.  $179^{\circ}\text{C}$ , Lit. <sup>22</sup> Schmp.  $185 - 186^{\circ}\text{C}$ .

b) Aus 0.27 g (0.0016 mol) **4g** in 40 ml konz. Salzsäure nach 90 h Rühren Ausb. 0.24 g (97%), Schmp.  $182^{\circ}\text{C}$ .

**Nachweis für die Bildung von 2-Chlor-2-methoxypropan**: 7.05 g (50.0 mmol) Malonyldichlorid (**2a**) läßt man zu 10.82 g (150.0 mmol) 2-Methoxy-1-propen (**1a**) bei  $-45^{\circ}\text{C}$  unter Rühren langsam zutropfen, verbindet nach 17 h das Reaktionsgefäß direkt mit einer auf  $-196^{\circ}\text{C}$  gekühlten Kühlfalle und legt ein Vak. von  $10^{-2}$  Torr an. Das erhaltene farblose Destillat (2.48 g eines Gemisches aus 2-Chlor-2-methoxypropan, Methanol und Chlorwasserstoff) wird  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.71$  (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) und 11 (s, OH/HCl). – Nach der Destillation bei  $65 - 70^{\circ}\text{C}/760$  Torr erhält man ein Gemisch (1.0 g) aus Methanol und Chlorwasserstoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.45$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ) und 11 (s, OH/HCl).

**Umsetzung von 2-Methoxy-1-propen (1a) mit Methylmalonyldichlorid (2b)**: Man läßt zu der Lösung von 2.88 g (39.9 mmol) **1a** in 10 ml absol. Ether die Lösung von 1.55 g (10.0 mmol) **2b** in 10 ml absol. Ether bei  $-19^{\circ}\text{C}$  unter Rühren langsam zutropfen, gibt 5 ml Wasser zu, läßt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen, trennt nach 1 h die wäßrige Phase ab und extrahiert sie dreimal mit Ether. Die etherischen Extrakte werden nach Trocknen über Natriumsulfat und Abfiltrieren vom Trockenmittel im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und über eine 16 cm lange Kieselgelsäule filtriert. Ausb. nach Abdestillieren des Dichlormethans und Vak.-Destillation des so erhaltenen Rückstandes 0.83 g (57%) Methylmalonsäure-dimethylester (**15**), Sdp.  $35 - 40^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$  Torr, Lit. <sup>23</sup> Sdp.  $68 - 70^{\circ}\text{C}/10$  Torr. Außerdem 0.67 g (39%) 2-Methyl-3,5-dioxohexansäure-methylester (**14**), Sdp.  $57 - 59^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}$  Torr, der nach dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 80% in der Enolform vorliegt. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.40$  (d, 3H,  $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $2.11$  (s, 3H,  $=\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_3$ ),  $3.42$  (q, 1H,  $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $5.62$  (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{)$ ,  $15$  (1H, OH) und  $3.75$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  (172.2) Ber. C 55.81 H 7.03 Gef. C 55.97 H 7.11

Nach Eluieren der Kieselsäule mit Essigester und Einengen des Filtrats bleiben 0.05 g (4%) 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-2H-pyran-2-on (**5i**) zurück, Schmp.  $212-213^\circ\text{C}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 1.75$  (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\overset{|}{\text{C}}=$ ),  $2.19$  (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-$ ) und  $6.05$  (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{)$ .

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$  (140.1) Ber. C 59.99 H 5.75 Gef. C 60.19 H 5.83

*Versuch zur Umsetzung von 1a mit Dimethylmalonyldichlorid (2c):* Man läßt zu der Lösung von 7.21 g (100.0 mmol) **1a** in 25 ml absol. Ether die Lösung von 4.23 g (25 mmol) **2c** in 25 ml absol. Ether bei  $-19^\circ\text{C}$  unter Rühren langsam zutropfen, rührt 2 h, tropft 25 ml Ethanol zu, läßt auf Raumtemp. erwärmen, wäscht das Reaktionsgemisch mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur neutralen Reaktion, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert anschließend den Ether ab. Im Rückstand konnte gaschromatographisch und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch kein Acylierungsprodukt nachgewiesen werden.

- 1) <sup>1a</sup>) XIII. Mitteil.: *F. Effenberger, R. Maier, K.-H. Schönwälder* und *Th. Ziegler*, Chem. Ber. **115**, 2766 (1982). — <sup>1b</sup>) *F. Effenberger, K.-H. Schönwälder* und *J. J. Stezowski*, Angew. Chem. **94**, 863 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 871 (1982); Angew. Chem. Suppl. **1982**, 1833–1844.
- 2) *K.-H. Schönwälder*, Dissertation Univ. Stuttgart 1982.
- 3) <sup>3a</sup>) *M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda* und *S. Matsuo*, Chem. Lett. **1976**, 499. — <sup>3b</sup>) *M. Hojo*, Synth. Org. Chem. Japan **36**, 473 (1978) [Chem. Abstr. **89**, 162584 (1978)].
- 4) <sup>4a</sup>) *F. Effenberger*, Angew. Chem. **81**, 374 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 295 (1969). — <sup>4b</sup>) *P. Fischer*, Enolethers – Structure, Synthesis, and Reactions in *S. Patai*, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 2, S. 761 ff., Wiley-Interscience, Chichester 1980.
- 5) *H. Waldmann* in Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 18, S. 223, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- 6) <sup>6a</sup>) *E. Collins, G. D. John* und *P. V. R. Shannon*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 96. — <sup>6b</sup>) *W. Gruber* und *F. Traub*, Monatsh. Chem. **77**, 414 (1947).
- 7) *Givaudan, L., et Cie. S. A.* (Erf. *U. Huber*), D.O.S. 2705874 (Cl. C 07 C 39/10) (18. Aug. 1977) [Chem. Abstr. **87**, 167718y (1977)].
- 8) *K. Komninos*, C. R. Acad. Sci. **167**, 781 (1918); Bull. Soc. Chim. Fr. **23**, 449 (1918).
- 9) <sup>9a</sup>) *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*, J. Chem. Soc. **1952**, 4109. — <sup>9b</sup>) *J. A. Elvidge*, J. Chem. Soc. **1962**, 2606.
- 10) <sup>10a</sup>) *E. Ziegler*, Chimia **24**, 62 (1970). — <sup>10b</sup>) *E. Ziegler* und *H. Sterk*, Monatsh. Chem. **98**, 1104 (1967).
- 11) *F. Klages* und *E. Mühlbauer*, Chem. Ber. **92**, 1818 (1959).
- 12) *E. Vilsmaier*, Liebigs Ann. Chem. **728**, 12 (1969).
- 13) *H. Brockmann* und *H. Junge*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 751 (1943).
- 14) *J. Herzig* und *F. Aigner*, Monatsh. Chem. **21**, 444 (1900).
- 15) *R. F. Witter* und *E. Stotz*, J. Biol. Chem. **176**, 487 (1948).
- 16) *W. B. Whalley*, J. Chem. Soc. **1951**, 665.
- 17) *W. E. Hillis* und *H. Morita*, Aust. J. Chem. **22**, 1471 (1969).
- 18) *T. Kappe* und *H. Schmidt*, Tetrahedron Lett. **1970**, 5105.
- 19) *F. Kögl* und *C. A. Salemink*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **71**, 779 (1952).
- 20) *B. Glatz*, Dissertation Univ. Stuttgart 1976.
- 21) *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, J. Chem. Soc. **1951**, 3355.
- 22) *T. Kariyone* und *I. Inagaki*, J. Pharm. Soc. Japan **69**, 431 (1949).
- 23) *W. Dieckmann* und *A. Wittmann*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**, 3346 (1922).

[388/83]