

Zur Kenntnis cyclischer Acylale, 10. Mitt.:

Zur Konstitution der Reaktionsprodukte substituierter
Methylenmeldrumsäuren mit Diazomethan

Von

G. Billek, O. Saiko und F. Wessely

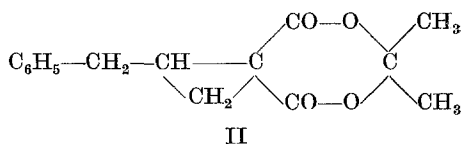
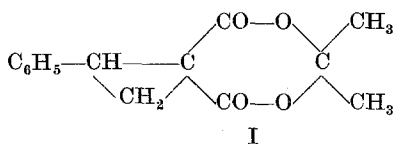
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 23. Juni 1964)

Benzyldenmeldrumsäure (III) reagiert, je nach der Temperatur, mit 1 oder 2 Mol CH_2N_2 unter Bildung von zwei Cyclopropanderivaten (I, II), deren Konstitution vor kurzem aufgeklärt werden konnte. Versuche mit einer aus Benzaldehyd-(carbonyl- ^{14}C) dargestellten markierten Benzylden-meldrumsäure bestätigten nicht nur die aufgestellten Strukturformeln, sondern auch die Umlagerungsreaktion, die für die Bildung von II anzunehmen war.

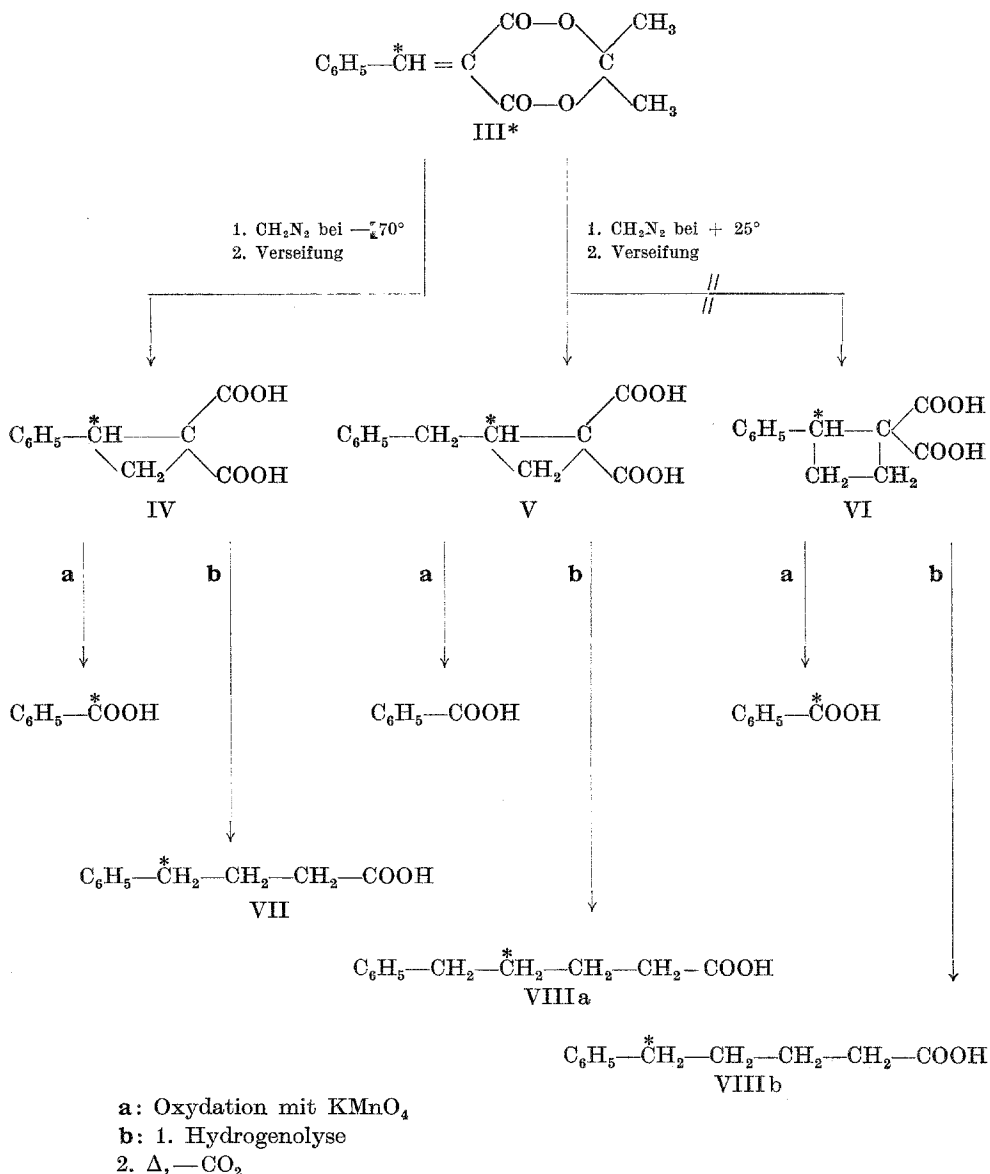
Benzyldenemeldrum's acid (III) reacts according to temperature with 1 or 2 moles diazomethane with the formation of two cyclopropane derivatives (I, II), whose structure has been elucidated recently. Experiments with labelled benzyldenemeldrum's acid, prepared from benzaldehyde-(carbonyl- ^{14}C) not only confirmed the proposed structural formulas but also the rearrangement reaction assumed for the formation of II.

In einer vorangegangenen Arbeit¹ wurde die Reaktion von Diazomethan mit der Benzyldenmeldrumsäure (III) beschrieben und die Konstitution der dabei erhaltenen Verbindungen I und II abgeleitet.



¹ Gertrude Swoboda-Adametz, A. Eitel, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1355 (1964).

Die Konstitution dieser beiden Verbindungen konnte auch auf eine andere Weise bestätigt werden. Dies sei hier mitgeteilt und durch das folgende Formelschema erläutert. Die Ergebnisse sind gleichzeitig ein Beweis für die in der vorstehenden Arbeit postulierten Umlagerungsreaktion.



* Formel III gilt auch für die nicht markierte Verbindung.

Bei Verwendung von Benzaldehyd-(carbonyl- ^{14}C) erhielten wir selektiv markierte Benzylidenmeldrumsäure (III), die nach der Umsetzung mit Diazomethan und Verseifen der Acylale die beiden aktiven Cyclopropan-dicarbonsäuren IV und V ergab.

Es wurde schon festgestellt¹, daß man aus den — seinerzeit nicht markierten — Verbindungen IV und V durch Hydrogenolyse und nachfolgende Decarboxylierung γ -Phenylbuttersäure (VII), bzw. δ -Phenylvaleriansäure (VIII) erhält. Die letztere entsteht aber auch aus der 2-Phenyl-cyclobutan-dicarbonsäure-(1,1) (VI). Diese Struktur käme auch für die Verbindung in Betracht, die aus der Benzylidenmeldrumsäure durch Eintritt von zwei CH_2 -Gruppen entsteht. Bei Zutreffen der Konstitution VI müßte die Aktivität in der δ -Phenylvaleriansäure am *kernnahen* C-Atom der Seitenkette aufscheinen (VIII b), so wie es für die Verbindung IV zu verlangen ist und in der γ -Phenylbuttersäure (VII) auch gefunden wurde. Bildet sich aber aus der Benzylidenmeldrumsäure unter Eintritt von zwei CH_2 -Gruppen die Verbindung V, so entsteht durch die angegebene Reaktionsfolge eine δ -Phenylvaleriansäure, die am γ -C-Atom markiert ist (VIII a). Durch schrittweisen Abbau der Phenylvaleriansäure aus V konnte die Aktivität eindeutig in der γ -Position nachgewiesen werden, wodurch die Konstitution von V bewiesen ist.

Außerdem wurde durch Oxydation von V mit KMnO_4 praktisch inaktive Benzoesäure erhalten, was bei VI nicht eintreten dürfte.

Experimenteller Teil

Benzylidenmeldrumsäure (III)

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung selektiv markierter Benzylidenmeldrumsäure (III) diente Benzaldehyd-(carbonyl- ^{14}C), welcher nach einer *McFadyen—Stevens*-Reaktion² aus Benzoesäure-(carboxyl- ^{14}C) in einer Ausb. von 60% erhalten wurde. Die Literaturvorschrift³ konnte unschwer auch im mMol-Maßstab nachgearbeitet werden.

Die Kondensation des markierten Benzaldehyds mit Meldrumsäure zu III wurde nach den Angaben früherer Arbeiten⁴ durchgeführt. Für die hier beschriebenen Versuche wurden zwei Chargen einer Aktivität von 1170000 dpm/mMol bzw. 282100 dpm/mMol eingesetzt.

Einwirkung von Diazomethan auf III

a) bei -70° : Die Reaktion wurde, wie für die inaktive Benzylidenmeldrumsäure beschrieben¹, durchgeführt. Das in 29,2% Ausbeute erhaltene aktive Cyclopropanderivat I hatte den Schmp. $134\text{—}135^\circ$.

² J. S. *McFadyen* und T. S. *Stevens*, J. Chem. Soc. [London] **1936**, 584.

³ A. *Murray* und D. L. *Williams*, „Organic Syntheses with Isotopes“, (New York 1958), Vol. I., S. 627.

⁴ J. *Swoboda*, J. *Derkosch* und F. *Wessely*, Mh. Chem. **91**, 188 (1960); P. *Schuster*, O. E. *Polansky* und F. *Wessely*, Mh. Chem. **95**, 53 (1964); *Gertrude Swoboda-Adametz*, J. *Swoboda* und F. *Wessely*, Mh. Chem. **95**, 1283 (1964).

b) bei + 25°: Auch hier wurde wie bei der inaktiven Benzylidenmeldrumsäure verfahren¹. Das in 20,3% Ausb. erhaltene aktive Cyclopropanderivat II schmolz bei 83,5—85°.

Abbau der aktiven Verbindungen I und II

I: 246 mg (1 mMol) aktives I (282 100 dpm/mMol) wurden in 20 ml 2*n* NaOH 30 Min. auf 100° erhitzt, wobei rasche Verseifung zu IV eintrat. Die Lösung wurde mit 20 ml H₂O verdünnt und mit 2,37 g (15 mMol) KMnO₄ 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Danach wurden neuerlich 2,37 g KMnO₄ zugefügt und wieder 1 Stde. erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit verd. H₂SO₄ (1:4) angesäuert, ausgeschiedenes MnO₂ durch Zusatz von NaHSO₃ in Lösung gebracht. Nach Ausäthern wurde der Rückstand des Extraktes im liegenden Rohr (0,001 Torr, 130°) sublimiert. Die Benzoesäure fällt als deutlich erkennbare Zone in einer Ausb. von 40 mg (33%) an.

Zur Aktivitätsmessung wurde eine Lösung der Benzoesäure in Stahlschälchen eingedunstet und der Rückstand bei Normaldruck auf Al-Plättchen sublimiert. Aus dem Meßergebnis (2260 dpm/mg = 275 700 dpm/mMol) folgt, daß 97,7% der molaren spezif. Aktivität der eingesetzten Benzylidenmeldrumsäure (282 100 dpm/mMol) in der Benzoesäure enthalten sind.

II: 260 mg (1 mMol) aktives II (1 170 000 dpm/mMol) wurden, wie bei I beschrieben, abgebaut. Da sich das Benzylcyclopropanderivat V leichter oxydieren läßt als die entsprechende Phenylverbindung IV, ist einmaliger Zusatz von KMnO₄ ausreichend. Ausb. 70 mg (57%) Benzoesäure. Aktivität 44,6 dpm/mg, d. i. 5320 dpm/mMol oder 0,45% der molaren spezifischen Aktivität der eingesetzten Benzylidenmeldrumsäure (1 170 000 dpm/mMol). Auch nach 3maligem Umkristallisieren und Sublimieren wurde kein völlig inaktives Präparat erhalten; die Meßwerte blieben im Rahmen der Fehlergrenzen konstant. Es ist damit anzunehmen, daß die zum Abbau eingesetzte Verbindung II durch eine geringe Menge an aktivem I verunreinigt war, da I aktive Benzoesäure liefert. Dies würde die gefundene Restaktivität erklären.

Darstellung der δ -Phenylvaleriansäure VIII a

Hydrogenolyse von V und Decarboxylierung zur δ -Phenylvaleriansäure wurde bereits beschrieben¹ und ließen sich ohne Abänderungen im mMol-Maßstab durchführen. Aus 1622 mg V wurden 960 mg (73%) δ -Phenylvaleriansäure (VIII a) vom Schmp. 55° erhalten. Die Reinheit wurde ferner durch absteigende Chromatographie auf S & S 2043 b in *n*-Butanol—konz. wäbr. Ammoniak—Äthanol—Benzol (5:3:2:1) überprüft. Dieses Gemisch⁵ trennt alle hier erwähnten ω -Arylfettsäuren, einschließlich der Benzoesäure, gut auf und wurde für den unten beschriebenen Abbau stets herangezogen.

Abbau der δ -Phenylvaleriansäure (VIII a)

Da der *Schmidtsche* Abbau weder bei der δ -Phenylvaleriansäure noch bei der γ -Phenylbuttersäure hinreichende Ausbeuten des entsprechenden Phenylalkylamins lieferte, mußte der *Hofmannsche* Abbau angewendet werden, obwohl dies die Zahl der Stufen beträchtlich vermehrte. Vorversuche mit inaktivem Material ergaben, daß die Reaktionsfolge Phenylalkansäure \rightarrow Säurechlorid \rightarrow Säureamid \rightarrow Phenylalkylamin in jedem Schritt des Abbaues mit guten Ausbeuten durchführbar ist. Die Oxydation des Phenylalkyl-

⁵ G. Billek und H. Kindl, Mh. Chem. 93, 85 (1962).

amins hingegen liefert in jedem Fall eine geringe Menge an Benzoesäure und eine Reihe von Zersetzungsprodukten. Die entsprechende Phenylalkansäure konnte nur durch Umkristallisieren nach Zusatz von inaktivem Träger in reiner Form erhalten werden.

Säurechlorid: 3 mMol Phenylfettsäure wurden mit 3 ml SOCl_2 unter Rückfluß 2 Std. auf 70° erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen SOCl_2 wurde der ölige Rückstand ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Säureamid: In das auf 0° gekühlte und kräftig gerührte Säurechlorid ließ man 6 ml konz. wäbr. NH_3 einfließen, der wegen der sonst sehr heftigen Reaktion ebenfalls auf 0° gekühlt war. Nach 20 Min. bei 0° wird abgesaugt. Ausb. 60—90% der für die Weiterverarbeitung genügend reinen Säureamide.

Phenylalkylamin: Zur Bereitung der NaOBr-Lösung wurden unter Eiskühlung 1,2 ml Br_2 in eine Lösung von 4,8 g NaOH in 40 ml Wasser eingetragen und bis zur völligen Umsetzung gerührt. Hiervon verwendeten wir 2 ml für je 1 mMol des abzubauenen Amids, welches fein pulverisiert in die auf 0° gekühlte, gut gerührte Hypobromitlösung eingetragen wurde und fast völlig in Lösung ging. Bei fortgesetztem Rühren erhitzte man auf 70° und beließ die Lösung 20 Min. auf dieser Temp., wobei sich das Phenylalkylamin ausschied. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten äther. Lösungen mit verd. HCl extrahiert und die wäbr. Lösung des Phenylalkylamin-chlorhydrates abgedampft. Ausb. 50—97%.

Die mit Äther extrahierte alkalische Lösung vom *Hofmannschen* Abbau enthielt das C-Atom der Carboxylgruppe als Carbonat. Sie wurde in den Kolben einer „Naßoxydationsapparatur“ übergeführt und hier im N_2 -Strom durch konz. HCl zersetzt. Das CO_2 wurde in NaOH absorbiert und in der üblichen Weise als Bariumcarbonat gefällt. Die Ausb. betragen 48—90% und waren in guter Übereinstimmung mit jenen der in derselben Stufe isolierten Phenylalkylamine.

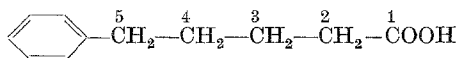
Oxydation des Phenylalkylamins: Eine Lösung von 2 mMol Phenylalkylamin-chlorhydrat in 20 ml Wasser wurde mit 2 ml 2*n*-NaOH versetzt und mittels Magnetrührer heftig gerührt. Hierzu fügte man bei Zimmertemp. 26 ml einer *m*- KMnO_4 -Lösung in einem Guß. Nach 1 Stde. wurde angesäuert (H_2SO_4) und MnO_2 mit NaHSO_3 in Lösung gebracht. Nach Ätherextraktion wurde das rohe Säuregemisch getrocknet und ausgewogen.

Zur Isolierung der Reinsubstanz wurde die 3fache Menge an reiner inaktiver Säure zugesetzt und das Gemisch mit 50 Teilen Petroläther (Sdp. 40°) 1 Stde. ausgekocht. Nach Einengen der Lösung bis zur beginnenden Trübung und anschließender guter Kühlung wurde abgesaugt. Die so erhaltene Säure war papierchromatographisch rein. An einem aliquoten Teil wurde eine Aktivitätsbestimmung durchgeführt, der Rest für einen neuerlichen Abbau eingesetzt.

Die Ausb. an rohem Säuregemisch betragen zwar stets 60—70%, doch ließ sich auf Grund des bekannten Trägerzusatzes und des Abfalls der spezif. Aktivität berechnen, daß diese Methode zur Oxydation des Phenylalkylamins nur etwa 30% der gewünschten Phenylfettsäure liefert.

Aktivitätsmessungen: Bei jedem Schritt des 3maligen *Hofmannschen* Abbaues der Phenylvaleriansäure wurde jeweils die Aktivität der — durch Trägerzusatz verdünnten — Phenylfettsäure gemessen und mit der des Bariumcarbonats aus der Carboxylgruppe verglichen.

Tabelle 1



	dpm/mg	Aktivität dpm/mM	%
δ -Phenylvaleriansäure	4500	800 000	100
Bariumcarbonat aus C—1	0,72	142	0,11
γ -Phenylbuttersäure	622	102 000	100
Bariumcarbonat aus C—2	2,4	473	0,48
β -Phenylpropionsäure	107	16 080	100
Bariumcarbonat aus C—3	1,2	236	1,47

Die geringe (0,45%) Aktivität des kernnahen C-Atomes 5 der δ -Phenylvaleriansäure (VIII a) war bereits durch den direkten oxydativen Abbau von II zu Benzoesäure ermittelt worden. Aus diesem Wert und den Angaben der Tab. 1 ergibt sich, daß mehr als 97% der gesamten Aktivität der δ -Phenylvaleriansäure im C γ lokalisiert werden konnte. Es ist also die Konstitution von II und die seinerzeit beschriebene Umlagerungsreaktion¹ mit Sicherheit bewiesen.