

Synthese substituierter Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuren¹

(Zur Kenntnis cyclischer Acylale, 12. Mitt.)

Von

F. Wessely* und A. Eitel

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 14. September 1964)

Durch Einwirkung verschiedener Diazoalkane auf substituierte Methylen-*Meldrum*-Säuren (II) wird eine Reihe von Cyclopropan- und Cyclopropan Spiro-1,1-dicarbonsäuren dargestellt. Ein Vorteil der Synthese besteht darin, daß in 2- und 3-Stellung am Cyclopropanring verschiedene Substituenten eingeführt werden können. Im experimentellen Teil wird die Dünnschichtchromatographie von substituierten *Meldrum*-Säuren beschrieben.

By reaction of various diazoalkanes with substituted methylene-*Meldrum*'s acids (II) a series of cyclopropane- and cyclopropanespiro-1,1-dicarboxylic acids has been prepared. The synthesis permits the introduction of a variety of substituents in position 2 and 3 of the cyclopropane ring. The thin-layer chromatography of substituted *Meldrum*'s acids is described in the experimental part.

In einigen vorhergehenden Mitteilungen² zeigten wir, daß bei der Reaktion von Diazomethan mit Isopropyliden-benzylidenmalonat (Benzyliden-*Meldrum*-Säure; **A**) das Cyclopropan Spiroderivat **B** entsteht. Die direkte Bildung dieser Verbindung war nicht vorherzusehen, da substituierte Methylen-malonsäureester mit Diazoalkanen unter 1,3-dipo-

* Herrn Professor Dr. H. Bretschneider, dem alten, lieben Freund, zum 60. Geburtstag! F. W.

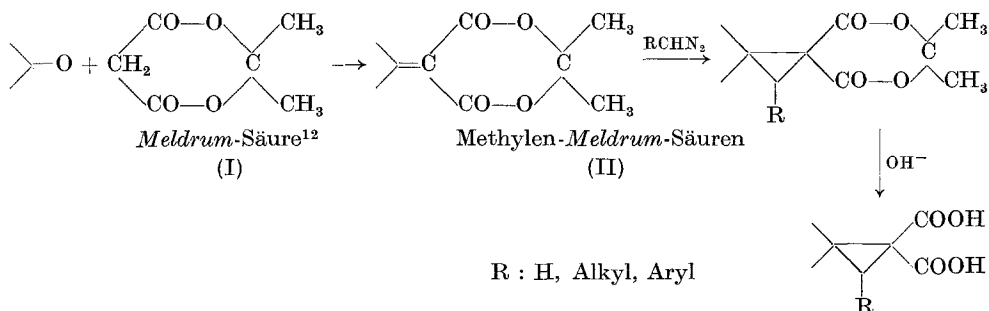
¹ Teile dieser Arbeit wurden bereits beim Chemikertreffen Schweiz—Österreich im Oktober 1963 in Innsbruck vorgetragen.

² a) G. Adametz, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **92**, 802 (1961); b) G. Swoboda, A. Eitel, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1355 (1964); c) G. Adametz, G. Billek, A. Eitel, O. E. Polansky, O. Saiko, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **94**, 334 (1963).

larer Addition^{3, 4} Pyrazoline ergeben. Diese gehen bei der Pyrolyse in Methylhomologe der ursprünglichen Methylenmalonester über.³



Die Reaktion von Diazoalkanen mit anderen Methylen-*Meldrum*-Säuren (II)⁵ sollte nun auch zu Cyclopropanderivaten führen und der Zweck dieser Arbeit ist, die allgemeine Anwendbarkeit des hier angegebenen Synthesepinzips zur Darstellung substituierter Cyclopropan-1,1-dicarbonsäuren an einigen Beispielen zu zeigen.



Cyclohexyliden-*Meldrum*-Säure (III) reagiert bereits bei -70°C unter Stickstoffentwicklung zu einer Verbindung der Struktur IV. Diese ergibt sich aus der Analyse und den IR-Daten. Charakteristische Banden liegen bei 3005 cm^{-1} (Cyclopropan), 1772 und 1745 cm^{-1} ($\omega\text{-CO}$), 1390 und 1380 cm^{-1} [$>\text{C}(\text{CH}_3)_2$], und es tritt keine Bande bei ca. 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$, konjug.) auf.

Außerdem reagiert IV zum Unterschied von Cyclohexyliden-*Meldrum*-Säure (III) nicht mehr mit KMnO_4 (sodaalkalisch), ist nicht mehr bei Zimmertemperatur hydrierbar und in Lauge unlöslich. Durch Verseifung von IV erhält man die Dicarbonsäure VI. Diese ergibt bei der thermischen Decarboxylierung ein Lacton^{2b, 6} (vermutlich VIa) und eine ungesättigte Säure (vermutlich VIb), die zu β -Cyclohexylpropionensäure hydrierbar ist.

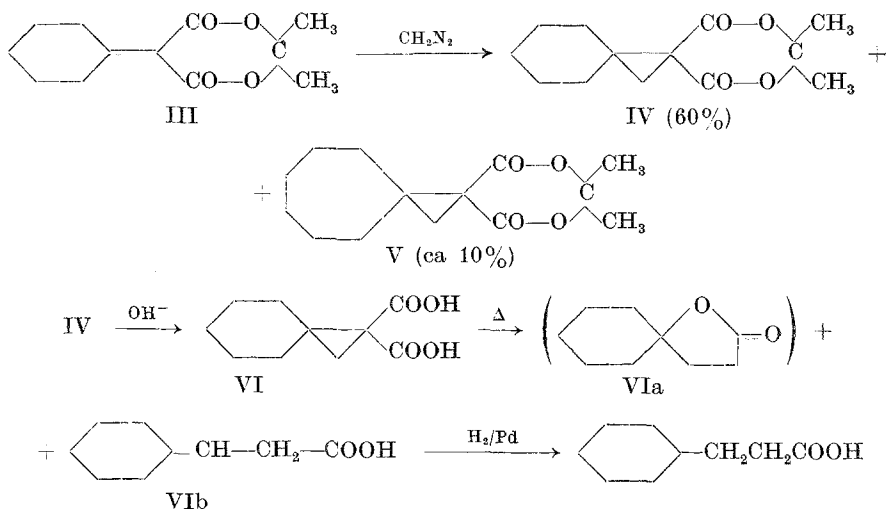
In der Neutralfraktion der Reaktion von III mit Diazomethan erhält man als Nebenprodukt die durch Ringerweiterung entstandene

³ K. v. Auwers und F. König, Ann. Chem. **496**, 252 (1932).

⁴ R. Huisgen, Naturwiss. Rundsch. **14**, 43 (1961); R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm und H. Wagenhofer, Angew. Chem. **73**, 170 (1961).

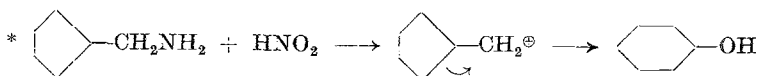
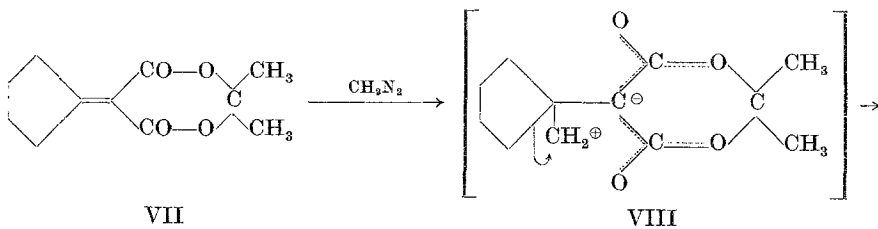
⁵ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).

⁶ E. P. Kohler und J. B. Conant, J. Amer. Chem. Soc. **39**, 1404 (1917).



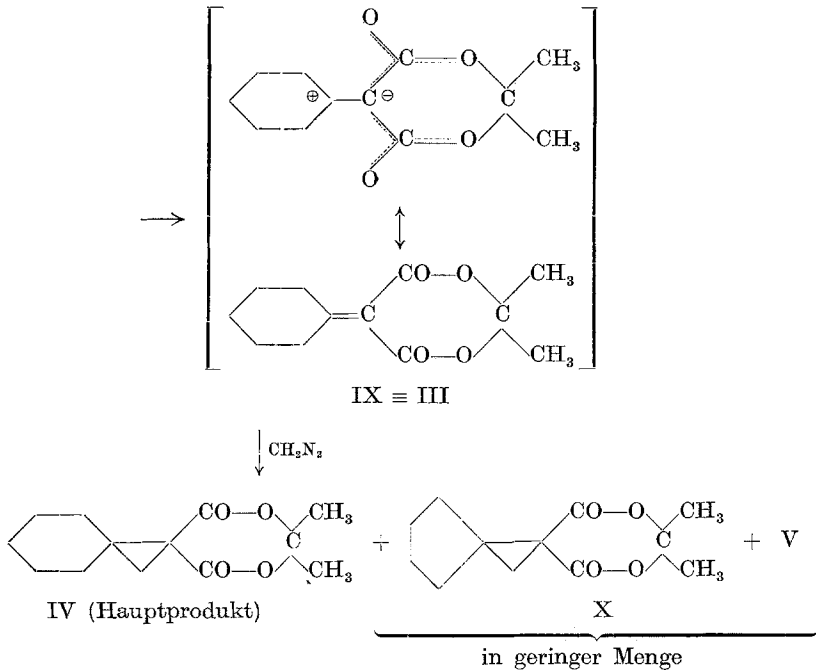
Verbindung V, die auch aus Cycloheptyliden-*Meldrum*-Säure mit Diazomethan erhältlich ist. Im Fall der Cyclohexyliden-*Meldrum*-Säure tritt bei der Einwirkung von Diazomethan Ringerweiterung nur in geringem Maß ein. Zur Hauptreaktion wird die Ringerweiterung jedoch bei der Reaktion von Diazomethan mit Cyclopentyliden-*Meldrum*-Säure (VII). Es entsteht in 50% Ausbeute das um 2 CH_2 -Gruppen reichere Dispiroprodukt IV. Sogar, wenn die Reaktion bei -70° ausgeführt wird, entsteht das Dispiroprodukt (X) nur in ganz geringer Menge, wie wir massenspektroskopisch nachweisen konnten.

Diese Ringerweiterung erinnert stark an die *Demjanow*-Reaktion^{7, 8}, bei der ebenfalls ein zu VIII analoges Zwischenprodukt angenommen wird*. Die Ringerweiterung zum Sechsring führt zu einem Produkt, wie es in IX (\equiv III) angedeutet ist. Von diesem haben wir schon oben



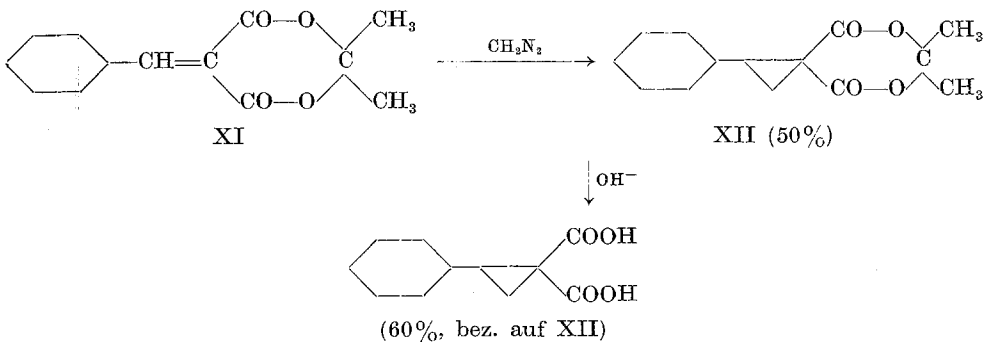
⁷ N. Demjanow und M. Luschnikow, J. Russ. Phys. Chem. Soc. **35**, 26 (1903).

⁸ O. Wallach, Ann. Chem. **353**, 318 (1907).



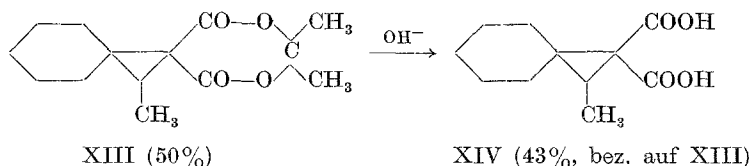
zeigt, daß es rasch mit Diazomethan weiter zu IV reagiert. Daß die Annahme von IX als Zwischenprodukt richtig ist, folgt auch aus dem Befund, daß auch bei der Reaktion von VII mit Diazomethan in geringem Maß V entsteht.

Mit einer Ringvergrößerung war bei XI nicht zu rechnen. Wir erhielten auch in 50% Ausbeute XII, woraus durch Verseifung Cyclohexylecyclopropan-1,1-dicarbonsäure erhalten werden kann.

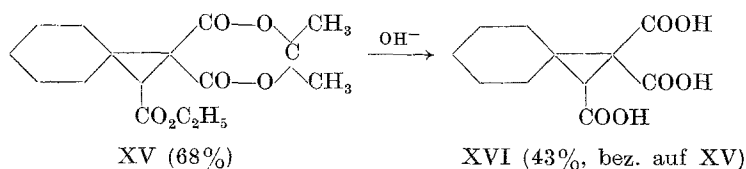


Ein Vorteil unseres Syntheseweges ist, daß man durch Variation des Diazoalkans auch in 3-Stellung substituierte Cyclopropan-carbonsäuren

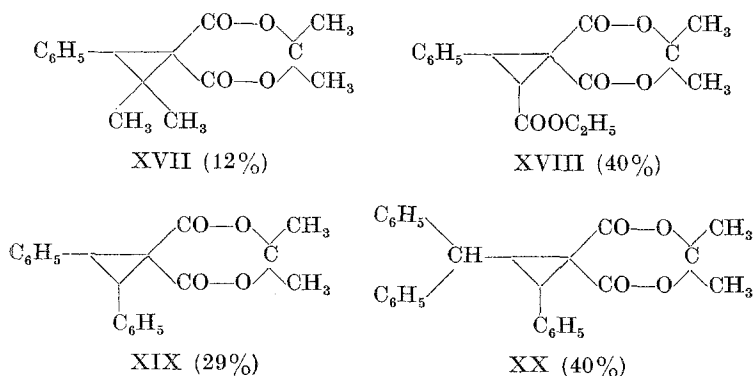
erhalten kann. Diazoäthan zeigt die gleiche Reaktionsfreudigkeit wie Diazomethan und man erhält aus III die Verbindungen XIII und XIV.

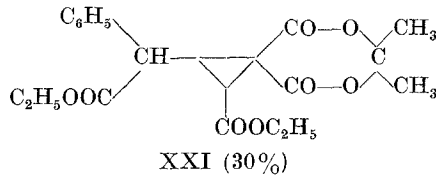


Mit Diazoessigester erhält man aus III das Spiroacylal XV und daraus durch Verseifung die Cyclopropantricarbonsäure XVI.



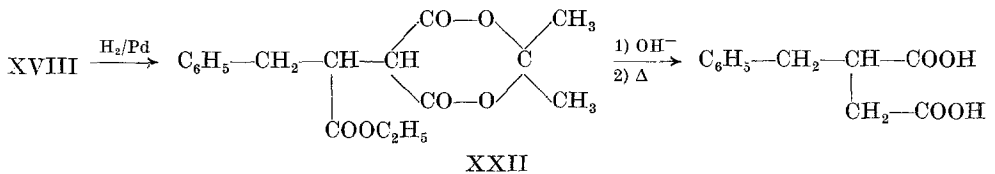
Auch mit Benzyliden-*Meldrum*-Säure konnten wir die entsprechenden Cyclopropanderivate erhalten: Mit Dimethyldiazomethan (bei -70°C) XVII, mit Diazoessigester (-20°C) XVIII und mit Phenyl Diazomethan (bei -70°C) XIX und XX. Die Substanzen XVII bis XX zeigen alle im Ultraviolett intensive Absorption um $220\text{ m}\mu$ ($\epsilon: 10^4$), was die Wechselwirkung zwischen dem π -System des Phenylkerns einerseits und dem des Acylalringes andererseits über den Cyclopropanring hinweg zeigt^{2b}. Die Produkte XVIII bis XXI werden am besten durch chromatographische Trennung (s. Exper. Teil) gereinigt. Die Acylale sind zu den entsprechenden Säuren verseifbar. Wird die Reaktion von Benzyliden-*Meldrum*-Säure mit Diazoessigester ohne Kühlung bei Zimmertemperatur ausgeführt, steigt die Temperatur auf ca. 45°C an und man erhält neben XVIII (30%) noch 30% an XXI.





In XVIII läßt sich der Cyclopropanring hydrogenolytisch spalten und es entsteht [1-Carbäthoxy-2-phenyläthyl]-*Meldrum*-Säure (XXII), die in Lauge löslich ist. Durch weiteren Abbau (Verseifung und Decarboxylierung) erhält man Benzylbernsteinsäure. XXI ist nicht hydrogenolytisch mit Pd (10%)/C als Katalysator spaltbar.

Bei den Produkten XVIII bis XXI können *cis*-*trans*-Isomere entstehen. Es bilden sich wohl beide Isomere, wie man chromatographisch zeigen kann, jedoch tritt eines davon nur in geringer Menge als Nebenprodukt auf. Zur Zeit können wir für die Verbindungen XVIII bis XXI die richtige Konfiguration noch nicht angeben.



Unser herzlicher Dank gilt den Herren Dozent Dr. *J. Derkosch* und Dozent Dr. *G. Spittler* für die Interpretation bzw. Aufnahme von IR- und UV- bzw. Massenspektren.

Analysen wurden am hiesigen Institut von Herrn Laborant *Bieler* durchgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach *Kofler* bestimmt.

Die IR-Spektren wurden mit dem Infracord 237 der Fa. Perkin Elmer und die UV-Aufnahmen mit einem Gerät der Fa. Bausch and Lomb Spectronic 505 gemessen.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße: 0,02—0,5 mm) verwendet.

Dünnschichtchromatographie: für cyclische Acylale von Malonestern

30 g Kieselgel HF₂₅₄ (Fa. Merck, mit Luminophor) werden mit 55 m destill. H₂O gut geschüttelt. Mit einem Streichgerät wird auf 10 Platten vom Format 10 × 20 cm eine 0,25 mm dicke Schichte erzeugt. Die Platten werden 1 Stde. bei 110—120° C getrocknet und über CaCl₂ aufbewahrt. Bei Bestrahlen mit einer UV-Lampe (254 mμ) leuchten die Platten hellgelb. Als Laufmittel für „Cyclopropanacylale“ hat sich ein frisch vorbereitetes Gemisch

aus absol. Benzol:absol. Essigester = 80:3 bewährt, das auch CH₂-Homologe ordentlich trennt. Bei Stoffen mit kleinerem *R_f*-Wert (Methylen-Meldrum-Säuren, II) ist als Laufmittel Benzol:Essigester = 2:1 zu bevorzugen. Als Nachweis dient die Fluoreszenzlöschung; man sieht violette Flecke auf gelbem Grund. Insbesondere zur Trennung von CH₂-Homologen ist es günstig, nach dem Verdunsten des Laufmittels nochmals aufsteigen zu lassen. Die Substanzen wurden in CH₂Cl₂ gelöst aufgetragen. Bekanntlich⁹ hängen bei der Dünnschichtchromatographie die *R_f*-Werte von sehr vielen Faktoren ab und es wurde kein gesteigerter Wert auf ihre absolute Reproduzierbarkeit gelegt.

3,3-Dimethyl-2,4-dioxa-dispiro[5.0.5.1]tridecandion-(1,5) (IV) und 3,3-Dimethyl-2,4-dioxa-dispiro[5.0.6.1]tetradecandion-(1,5) (V).

A) aus Cyclohexylden-Meldrum-Säure

2,85 g frisch hergestellte Cyclohexylden-Meldrum-Säure (III)¹⁰ werden in 140 ml Methanol gelöst und auf -70° C abgekühlt, wobei wieder etwas Produkt ausfällt. Die Suspension wird mit äther., auf -70° C gekühlter Diazomethanolösung portionenweise innerhalb von 5 Stdn. versetzt. Die Reaktion ist stark exotherm und die Zugabe von CH₂N₂ wird so geregelt, daß die Temp. nicht viel über -70° C ansteigt. Äther und überschüssiges CH₂N₂ werden dann im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in wenig Äther aufgenommen, einige Zeit stehen gelassen und vom zusammengeballten Polymethylen abfiltriert.

Die äther. Lösung wird mit *n*-NaOH so oft ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase beim Ansäuern mit 2*n*-HCl keine Trübung mehr ergibt. Nach Waschen mit gesätt. NaCl-Lösung und Trocknen wird die äther. Phase im Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äther (wenig)/Petroläther (Sdp.: < 40°) umkristallisiert. Besser verfährt man jedoch folgendermaßen: Nach Abfiltrieren des Polymethylens wird eingedampft und der kristalline Rückstand auf Ton abgepreßt. Man erhält so 1,47 g (48%) IV. Aus (wenig) Äther/Petroläther (Sdp.: < 40°) umkristallisiert, zeigt es zwei Schmp. bei 93° und 105° (Zers.). Die Tonplatten werden mit Äther extrahiert. Die so erhaltene äther. Lösung wird wie oben mit *n*-NaOH behandelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen erhält man noch 1,1 g Neutralprodukt. Dieses zeigt im Dünnschichtchromatogramm drei Flecke mit den *R_f*-Werten 0,44, 0,49 und 0,83. Mit einem *R_f*-Wert von 0,44 wandert IV. Dem Fleck mit dem *R_f*-Wert 0,49 entspricht das CH₂-homologe Produkt V. Die Substanz mit dem *R_f*-Wert bei 0,83 wurde noch nicht untersucht. Durch Säulenchromatographie mit dem Elutionsgemisch Petroläther (Sdp. < 40°):Essigester = 80:4,8 erhält man eine Trennung von IV und V. (Jede Fraktion wurde dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft. Auch Mischfraktionen von IV und V traten auf.) Die Gesamtausbeute an IV beträgt 60%, während ca. 10% auf V entfallen (s. u.).

C₁₃H₁₈O₄ (238). Ber. C 65,53, H 7,61. Gef. C 65,50, H 7,36.
Molgew. Gef. 238 (massenspekt.)

IR: 3005, 2940, 2860, 1772, 1745, 1450, 1390, 1380, 1340, 1300, 1190, 1175, 1118, 1040, 970 und 845 cm⁻¹ (CS₂- und CCl₄-Lsg.).

⁹ G. Pataki, Helv. Chim. Acta 47, 784 (1964).

¹⁰ a) H. R. Snyder und C. W. Kruse, J. Amer. Chem. Soc. 80, 1942 (1958);
b) Gertrude Swoboda, Dissertat., Univ. Wien 1964.

IV ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Wasser und Petroläther (Sdp.: $< 40^{\circ}\text{C}$) sehr gut löslich.

B) aus Cyclopentyliden-Meldrum-Säure

4 g Cyclopentyliden-Meldrum-Säure^{10b} werden in Methanol gelöst und bei -70° mit gekühlter Diazomethanlösung versetzt. Es ist darauf zu achten, daß die Temp. nicht viel von -70°C abweicht. Man erhält nach Schütteln mit *n*-NaOH (die wäßr. Phase darf in 2*n*-HCl keinen Niederschlag mehr erzeugen), Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 3 g Rohprodukt. Nach Umlösen aus Äther/Petroläther erhält man 2,1 g (50%) reines IV. Schmp.: 93° , teilweises Wiedererstarren der Schmelze und 105°C (Zers.). Durch Sublimation im Hochvak. erhält man Nadeln vom Schmp. 93° , und durch häufiges, verlustreiches Umkristallisieren aus Äther/Petroläther ein Präparat vom Schmp. 105° . Die nach A und B erhaltenen Präparate ergaben keine Schmelzpunktsdepression und waren im Infrarotspektrum identisch. Die aus beiden Präparaten erhältlichen Säuren zeigten ebenfalls keine Schmelzpunktsdepression.

Spiro[2.5]octan-1,1-dicarbonensäure (VI)

1,25 g IV werden in Alkohol gelöst und mit einem 4fachen Überschuß wäßriger NaOH innerhalb von 24 Stdn. bei Zimmertemp. verseift. Vom Alkohol wird im Vak. abdestilliert und nach dem Ansäuern mehrfach ausgeäthert. Die äther. Phase trocknet man über NaCl, filtriert und dampft ein. Die verbleibenden Kristalle werden aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Man erhält so 0,56 g (54%) VI, Schmp. 151°C (Tröpfchen ab 130°C).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (198). Ber. C 60,59, H 7,12. Gef. C 60,30, H 7,23.

Molgew.: 198 (massenspekt.)

β -Cyclohexylpropionsäure

VI (0,6 g) wird bei $160\text{--}170^{\circ}\text{C}$ Badtemp. im Kugelrohr decarboxyliert. Man läßt erkalten und destilliert bei $80\text{--}110^{\circ}\text{C}$ (Badtemp.)/ $5 \cdot 10^{-3}$ mm. Das Destillat wird in Äther aufgenommen und gut mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Nach Waschen und Eindampfen der äther. Phase erhält man ein Öl, das noch starken Laugeverbrauch zeigt, was auf das Vorliegen von VIa hinweist. Im Infrarot tritt eine Lactonbande bei 1785 cm^{-1} auf. Die wäßrige Phase wird angesäuert und ausgeäthert. Nach Trocknen, Eindampfen und Destillieren bei $80\text{--}110^{\circ}\text{C}$ (Badtemp.)/ $5 \cdot 10^{-3}$ mm erhält man 0,2 g VIb (43%) Schmp.: $21\text{--}23^{\circ}\text{C}$. (Der Methylester von VIb zeigt im Infrarot [CCl_4] eine intensive Bande bei 1740 cm^{-1} , was einen α , β -ungesättigten Ester ausschließt.)

VIb wird in Alkohol aufgenommen und hydriert (Pd-Mohr, 10 Stdn.). Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation erhält man β -Cyclohexylpropionsäure (Schmp.: 12°C).

Zur Identifizierung wird obige Säure mit SOCl_2 in das Säurechlorid und dieses mit NH_3 in das Amid übergeführt. Nach Umlösen aus wäßr. Alkohol erhält man Kristalle vom Schmp. 118°C . Das Amid war nach Mischprobe und Infrarotspektrum mit einer authent. Probe des Amids der β -Cyclohexylpropionsäure¹¹ identisch.

¹¹ M. Métayer, Ann. chim. [12] 4, 196 (1949).

Cycloheptyliden-Meldrum-Säure

2,55 g *Meldrum-Säure* (I)¹² und 2 g frisch destill. Cycloheptanon werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst und verschlossen 5 Tage stehen gelassen. Die rote Lösung befreit man dann im Vak. bei 40° C Badtemp. vom Großteil des Pyridins und versetzt den Rückstand mit Wasser. Durch Aussalzen mit viel NaCl scheidet sich eine Schicht ab, die über Kieselgel mit Benzol—Essigester = 1:4 (ca. 600 ml) chromatographiert wird. Das Eluat wird bei 117° C im Hochvak. destilliert; man erhält so 0,6 g (28%) Cycloheptyliden-*Meldrum-Säure*. Zur Analyse wurde sie 3mal aus Äther/Petroläther (1:1) umkristallisiert. Die Substanz zeigt einen Schmp. von 55° C. Charakteristische IR-Banden: 1780, 1745, 1398, 1385 cm⁻¹ (CCl₄) und 1590 cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

C₁₃H₁₈O₄. Ber. C 65,53, H 7,61. Gef. C 65,16, H 7,93.

3,3-Dimethyl-2,4-dioxa-dispiro[5.0.6.1]tetradecandion-(1,5) (V)

3 g Cycloheptyliden-*Meldrum-Säure* (in Methanol gelöst) werden bei —70° C mit vorgekühlter (—70° C) äther. Diazomethanlösung während 6 Stdn. umgesetzt. Nach Eindampfen im Vak. wird mit Äther aufgenommen und mit *n*-NaOH mehrmals geschüttelt. Man erhält 0,5 g (16%) Neutralprodukt, das durch Säulenchromatographie und Umlösen aus Äther analysenrein wird; Schmp.: 101—103° C (keine Entfärbung von alkal. KMnO₄).

C₁₄H₂₀O₄ (252). Ber. C 66,64, H 7,99. Gef. C 66,30, H 8,04.
Molgew. 252 (massenspekt.)

1-Cyclohexyl-6,6-dimethyl-5,7-dioxa-4,8-dioxo-spiro[2.5]octan (XII)

2 g XI⁵ werden in Methanol gelöst und bei —70° mit Diazomethan versetzt. Nach Behandlung mit *n*-NaOH und weiterer Aufarbeitung (s. o.) erhält man ein Öl, das, in Petroläther gelöst, nach Zusatz einiger Tropfen Äther und Toluol zur Kristallisation gebracht werden kann. Man erhält 0,95 g (50%) XII Schmp. 66—71° C.

Molgewicht: 252 (massenspekt.)

2-Cyclohexyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäure

0,4 g XII werden, in Alkohol gelöst, mit 0,4 g KOH 2 Stdn. gekocht. Dann destilliert man vom Alkohol ab, säuert an und äthert aus. Die äther. Phase wird mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die beim Ansäuern 0,2 g (60%) Cyclohexylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure vom Schmp. 163—166° C liefert. Diese Substanz ließ sich bei 25° C mit Pd-Mohr als Katalysator nicht hydrieren.

C₁₁H₁₆O₄. Ber. C 62,25, H 7,60. Gef. C 62,14, H 7,84.

3,3,7-Trimethyl-2,4-dioxa-dispiro[5.0.5.1]tridecandion-(1,5) (XIII)

3 g III werden bei —70° C mit Diazoäthan versetzt. Nach Ausschütteln mit *n*-NaOH und weiterer Aufarbeitung (s. o.) erhält man aus Petroläther (Sdp. 40° C)/Toluol 1,6 g (50%) XIII; Schmp.: 79—80° C.

C₁₄H₂₀O₄. Ber. C 66,64, H 7,99. Gef. C 66,54, H 7,70.

¹² D. Davidson und S. A. Bernhard, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3426 (1948).

2-Methyl-spiro[2.5]octan-1,1-dicarbonssäure (XIV)

2,2 g XIII werden mit überschüssiger alkohol. KOH 2 Stdn. gekocht; nach Abdestillieren des Alkohols wird angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und gut mit NaHCO₃ extrahiert. Nach Ansäuern, Ausäthern und Eindampfen nimmt man mit ganz wenig Äther auf und erhält durch Versetzen mit Petroläther und Abkühlen auf — 20°C 0,8 g (43%) XIV, Schmp. 148°C. ÄG: Ber. 106. Gef. 111.

3,3-Dimethyl-1,5-dioxo-2,4-dioxa-dispiro[5.0.5.1]tridecan-7-carbonsäureäthylester (XV)

4 g III, in wenig Methanol gelöst, werden tropfenweise mit 2,6 g (2,4 ml) Diazoessigester so langsam versetzt, daß die Temp. nicht über 29°C steigt. Dann wird noch 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmt man noch ½ Stde. auf 35°C. Nach Abdestillieren des Methanols im Vak. verbleibt ein Öl, das langsam kristallisiert; Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. < 40°C)/Toluol (2mal) liefert 3,8 g (68%) XV vom Schmp. 101°C (Umwandlung bei 57°C).

C₁₆H₂₂O₆. Ber. C 61,92, H 7,15, OC₂H₅ 14,5.
Gef. C 61,80, H 6,97, OC₂H₅ 15,0.

Spiro[2.5]octan-1,1,2-tricarbonssäure (XVI)

1,43 g XV werden mit 6 ml 2,5 n-NaOH in Methanol 8 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols extrahiert man die wäßrige Phase 3mal mit Äther, bringt mit verd. HCl auf pH 1 und entzieht der wäßrigen Lösung die organische Substanz mit CHCl₃ im Extraktor. Nach einiger Zeit wechselt man den Kolben und extrahiert mit frischem CHCl₃ 3 Tage lang. Der erste Extrakt wird verworfen. Nach Eindampfen der getrockneten zweiten CHCl₃-Lösung verbleiben Kristalle, die aus Essigester/CHCl₃ umgelöst werden. Man erhält so 0,48 g (43%) XVI, Schmp. 191—194°C (Zers.). Sowohl XV als auch XVI konnten bei Zimmertemp. mit Pd-Mohr als Katalysator nicht hydriert werden.

C₁₁H₁₄O₆. Ber. C 54,54, H 5,83, Äquiv.-Gew. 81.
Gef. C 53,82, H 6,11, Äquiv.-Gew. 86.

Bei potentiometrischer Titration sind alle drei Stufen zu finden.

1,1,6,6-Tetramethyl-2-phenyl-5,7-dioxa-spiro[2.5]octandion-(4,8) (XVII)

2,2 g Benzyliden-Meldrum-Säure⁵ A werden in Methanol gelöst und mit Dimethyldiazomethan bei — 70°C versetzt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Methanols wird mit Äther ausgekocht, um vom Polymeren zu befreien. Die äther. Lösung wäscht man 6mal mit n-NaOH und 4mal mit H₂O und preßt den nach Trocknen und Eindampfen erhaltenen kristallinen Rückstand auf Ton ab. Man erhält so 1,15 g Neutralprodukt (ca. 45%). Dieses wird mit Petroläther (Sdp. < 40°C) und wenig Toluol ausgekocht, sodann saugt man vom Ungelösten ab und kristallisiert das aus dem Filtrat beim Erkalten abgeschiedene XVII 2mal aus Petroläther (Sdp. < 40°C)/Toluol um: 0,3 g (12%). Schmp. 106—108°C. Im Dünnschichtchromatogramm des obigen neutralen Rohproduktes erkennt man 2 Flecke mit den R_f-Werten 0,49 und 0,39. Der Verbindung XVII kommt der R_f-Wert 0,49 zu. XVII entfärbt alkal. KMnO₄ nicht.

C₁₆H₁₈O₄ (274). Ber. C 70,05, H 6,61. Gef. C 70,06, H 6,63.
Molgew. 274 (massenspekt.)

6,6-Dimethyl-2-phenyl-4,8-dioxo-5,7-dioxa-spiro[2.5]octan-1-carbonsäureäthylester (XVIII)

4,6 g (0,02 Mol) Benzyliden-Meldrum-Säure **A** werden in Methanol gelöst und auf ca. — 70°C abgekühlt, wobei wieder etwas **A** ausfällt. Zu der Suspension wird eine tiefgekühlte äther. Lösung von Diazoessigester gegeben (2,3 g; 0,02 Mole in 50 ml Äther). Nach Stehenlassen über Nacht bei — 20°C wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand wieder in Äther aufgenommen und mehrmals mit *n*-NaOH geschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers erhält man 3,55 g Neutralprodukt. Dieses zeigt im Dünnschichtchromatogramm drei Flecke: $R_f = 0,17$ (Hauptmenge) und 0,03 bzw. 0,35 (Nebenmenge). Obiges Rohprodukt wird über Kieselgel (100 g) beginnend mit Petroläther (Sdp. 60—80°C):Essigester = 8:3 chromatographiert. Die Polarität des Elutionsmittels wird während der Chromatographie durch steigende Zugaben von Essigester (bis zum Verhältnis 1:1) gesteigert. Man erhält so 2,5 g (40%) XVIII als langsam kristallisierendes Öl, Schmp. 109—110°C (aus Äther/Petroläther). Eine kleine Probe wurde für die Analyse im Hochvak. bei 140°C/5 · 10⁻³ mm destilliert.

C₁₇H₁₈O₆. Ber. C 64,14, H 5,70. Gef. C 63,85, H 5,41.

Diäthylester der α-Phenyl-α-(2-carboxy-6,6-dimethyl-4,8-dioxo-5,7-dioxa-spiro[2.5]octyl-essigsäure (XXI)

3 g Benzyliden-Meldrum-Säure (in Methanol gelöst) werden bei Zimmer-temp. mit Diazoessigester in äquimolarer Menge tropfenweise versetzt, wobei die Temp. auf ca. 45°C ansteigt. Man läßt 3 Stdn. ausreagieren, dampft ein, nimmt mit Äther auf und schüttelt mit *n*-NaOH mehrmals aus. Die nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Neutralfraktion wird in Alkohol mit Pd (10%)/C als Katalysator hydriert. Nach Aufarbeitung wird in Äther gelöst und zur Abtrennung von XXII mehrmals mit *n*-NaOH ausgezogen (weiteres s. unter XXII). Nach Eindampfen der äther. Phase erhält man 1,52 g (30%) XXI.

Ber. OC₂H₅ 22,5. Gef. OC₂H₅ 21,7.

Das Öl wird in Alkohol mit NaOH 5 Stdn. verseift. Die rohe Tetracarbonsäure wurde mit Diazomethan verestert und ergab bei einer massenspektrometrischen Untersuchung die zur Identifizierung wichtigen Spitzen bei:

M/e: 364 (Molgewicht); 333 (*M*—OCH₃); 332 (*M*—CH₃OH);
305 (*M*—COOCH₃); 300 (*M*—2 CH₃OH), 273 (*M*—CH₃OH, —COOCH₃).

(1-Carbäthoxy-2-phenyl-äthyl)-meldrumsäure (XXII)

Die oben erhaltene alkalische wäßrige Phase wird angesäuert und ausgeäthert. Nach Eindampfen erhält man 1,25 g (30%) XXII.

Benzylbernsteinsäure: 1,25 g XXII werden in 10 ml Alkohol und 10 ml 10proz. NaOH gelöst und 2 Stdn. gekocht. Nach der Aufarbeitung erhält man 0,82 g [1-Carboxy-2-phenyläthyl]-malonsäure, die nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (Sdp. < 40°C) einen Schmp. von 156°C (Zers.) zeigt. Sie wird bei 160°C Badtemp. im Kugelrohr decarboxyliert und der Rückstand bei 260°C/12 mm destilliert, wobei man ein Gemisch aus Benzylbernsteinsäure mit ihrem Anhydrid erhält. Nach 1stdg. Kochen mit

Wasser entsteht reine Benzylbernsteinsäure (Schmp. 160—162°C), die mit einer authent. Probe keine Depression ergibt¹³.

6,6-Dimethyl-1,2-diphenyl-5,7-dioxa-spiro[2,5]octandion-(4,8) (XIX) und 6,6-Dimethyl-1-diphenylmethyl-2-phenyl-5,7-dioxa-spiro[2,5]octandion-(4,8) (XX)

2,4 g Benzyliden-Meldrum-Säure (in 200 ml CH₃OH gelöst) werden bei —70°C mit einer auf —70°C gekühlten äther. Lösung von frisch destilliertem Phenyl Diazomethan¹⁴ auf einmal versetzt. Der bei der Tiefkühlung entstandene Niederschlag geht bald in Lösung und nach etwa 5 Stdn. ist die Lösung entfärbt. Man läßt sie dann auf Zimmertemp. kommen und destilliert die Lösungsmittel ab. Die verbleibenden Kristalle werden mit Äther digeriert. Nach Filtration erhält man 0,85 g XX. Das Filtrat wird mit Äther verdünnt und so lange mit *n*-NaOH ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase in 2 *n*-HCl keine Trübung mehr erzeugt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wird eingedampft. Man erhält ein Gemisch von XIX und XX, das durch fraktionierte Kristallisation aus Isopropyläther und Toluol oder besser durch Säulenchromatographie [Elutionsmittel Petroläther (Sdp. 60—80°C): Essigester = 5:1] getrennt werden kann. Die Fraktionen werden dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft. R_f (XIX): 0,3 und R_f (XX): 0,43. Einige Fraktionen dürften neben XIX oder XX auch noch die geometrischen Isomeren als Begleitstoffe in geringer Menge enthalten, da sich die Analytik dieser Fraktionen nicht von XIX bzw. XX unterscheidet. Nach Vereinigen der geeigneten Fraktionen und Umkristallisieren aus Isopropyläther/Toluol erhält man 2,1 g (49%) XX, Schmp. 175°C (λ_{\max} : 225 m μ ; ϵ_{\max} : $1,5 \cdot 10^4$) und 0,96 g (29%) XXI, Schmp. 175°C (breites Max. bei λ_{\max} : 223 m μ ; ϵ_{\max} : $1,3 \cdot 10^4$ (in Hexan).

C₂₀H₁₈O₄ (XIX). Ber. C 74,52, H 5,63. Gef. C 74,54, H 5,66.

C₂₇H₂₄O₄ (XX). Ber. C 78,62, H 5,86. Gef. C 78,56, H 5,79.

¹³ P. Fittig und P. Röders, Ann. Chem. **256**, 88 (1890).

¹⁴ H. Staudinger und A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1956 (1916).