

Über die Reaktion von C,H-aciden Verbindungen mit Carbodiimiden

Von

A. Stephen

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 6. Februar 1966)

Es gelang bisher nicht, Meldrumsäure (**1**) mit Aldehyden vom Typ RCH_2CHO unter Bildung von Kondensationsprodukten 1 : 1 umzusetzen. Auch die Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (*DCCD*) führt nicht zum Ziel. In manchen Fällen, bei denen die alte Methode zu den erwarteten Reaktionsprodukten führt, wurden diese nicht erhalten, weil sich **1** als C,H-acide Verbindung rascher an das *DCCD* unter Bildung von **2** addiert. Diese Reaktion wird an mehreren Beispielen untersucht; für die Bildung von Stoffen wie **2** oder **7** ist eine bestimmte Acidität und ein bestimmter räumlicher Bau notwendig, der eine entsprechende Delokalisierung des π -Elektronensystems ermöglicht.

Attempts to prepare 1 : 1 condensation products of *Meldrum's acid* (**1**) with aldehydes of the type RCH_2CHO have not as yet been successful. Experiments with dicyclohexylcarbodiimide (*DCCD*) as condensing agent also failed. In many cases in which the earlier method leads to the expected products, these were not obtained, as **1**, a C,H-acidic compound, adds more rapidly to *DCCD* with the formation of **2**. Several examples of this reaction are investigated. The formation of compounds such as **2** or **7** requires a certain acidity and a steric structure which makes delocalisation of the π -electron system possible.

Bei der Darstellung von Kondensationsprodukten der „Meldrumsäure“ (**1**) mit aliphatischen Aldehyden, die am α -C-Atom mehr als ein Wasserstoffatom tragen, ergaben sich Schwierigkeiten. Es entstanden nicht die erwarteten Produkte, sondern Harze, deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde¹.

Wir haben daher die Kondensation unter anderen Bedingungen untersucht. Wir hofften, daß die Reaktion bei Gegenwart von Dicyclohexyl-

¹ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).

carbodiimid (*DCCD*) zum Ziel führen würde. Dabei hatten wir ebenfalls keinen Erfolg. *DCCD* reagiert nämlich mit der Meldrumsäure unter bestimmten Bedingungen fast quantitativ unter Bildung eines 1:1-Additionsproduktes der Molekularformel $C_{19}H_{30}N_2O_4$ (Schmp. 124—126°). Spektroskopische Untersuchungen (IR, NMR und Massenspektrum) stehen mit der Struktur **2** in Einklang. Die Carbonylbanden des Acylalringes liegen bei anderen, ähnlich gebauten Verbindungen, z. B. **3**, als zwei mehr oder weniger gut getrennte Banden zwischen 1700 und 1800 cm^{-1} vor; die Bande bei der niedrigeren Frequenz ist die intensivere. Unsere Verbindung **2** zeigt nur eine einzelne breite Bande der niedrigen Frequenz 1650 cm^{-1} . Das deutet auf starke Wasserstoffbrückenbindungen hin. Das NMR-Spektrum: $\delta = 1,66$ s (6 H); $\delta = 1,10$ — $2,20$ m (22 H); $\delta = 3,46$ s breit (2 H) ist mit der Struktur ebenfalls in Einklang.

Im chemischen Verhalten zeigt **2** eine beachtliche Reaktionsträgheit, die sich auch im Massenspektrum durch die stark ausgeprägte Molekularspitze ausdrückt. Die chemischen Umsetzungen von **2** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

2 ist weder in Säuren noch in Basen löslich; Löslichkeit in Basen wäre nur dann zu erwarten, wenn in **2**, wie in den Alkylidenmeldrumsäuren **3**, die Delokalisierung zu einer positiven Aufladung des β -C-Atoms führen könnte². Dies ist aber bei der Verbindung **2** wegen der Beteiligung der einsamen Elektronenpaare der beiden Stickstoffatome an der Mesomerie nicht in dem notwendigen Ausmaß möglich. Dadurch wird auch die Säureunlöslichkeit erklärlich.

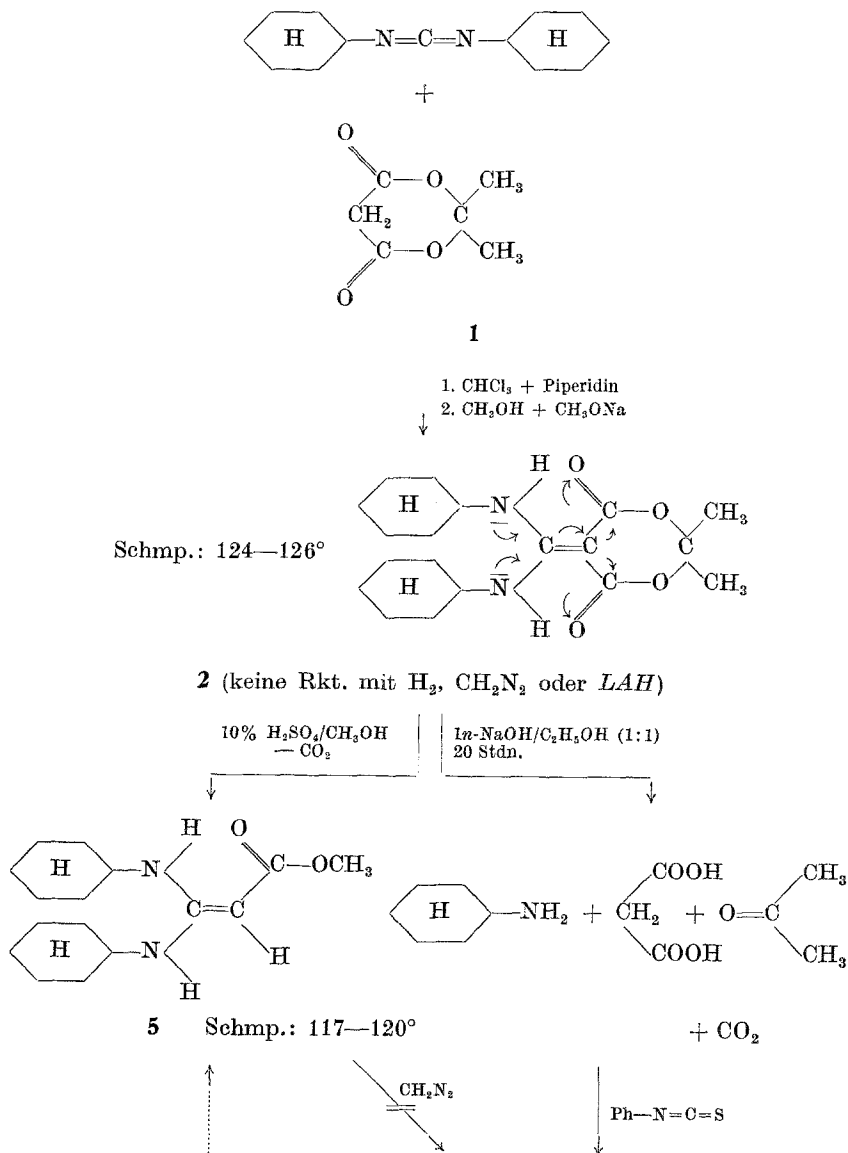
Die Doppelbindung ist nicht durch chemische Versuche nachweisbar. **2** entfärbt weder $KMnO_4$ in schwach alkalischer Lösung, noch Brom in Chloroform. Auch die katalytische Hydrierung führt zu keiner Veränderung des Stoffes, ebensowenig die Einwirkung von $LiAlH_4$ unter den schärfsten Bedingungen. Die Einwirkung von verdünnten Alkalihydroxidlösungen läßt **2** unter Bedingungen, bei welchen bei Verbindungen vom Typ **3** schon der Acylalring gespalten wird, unverändert. Erst bei langem Kochen (20 Stdn.) zerfällt **2** unter Bildung von Cyclohexylamin, Malonsäure, CO_2 und Aceton.

2 wird aber von Elektrophilen relativ leicht angegriffen. Bei der Einwirkung von 10proz. Schwefelsäure in Methanol tritt Spaltung des Acylalringes ein. Man erhält aber nicht die erwartete Verbindung **4**, sondern **5**. Versuche, die Abspaltung der einen Estergruppe durch Einhaltung milderer Bedingungen zu verhindern, schlugen bisher fehl. Entweder trat überhaupt keine Reaktion ein oder man erhielt wieder die Verbindung **5**. Diese ist erwartungsgemäß in Säuren löslich, sie reagiert aber nicht mit

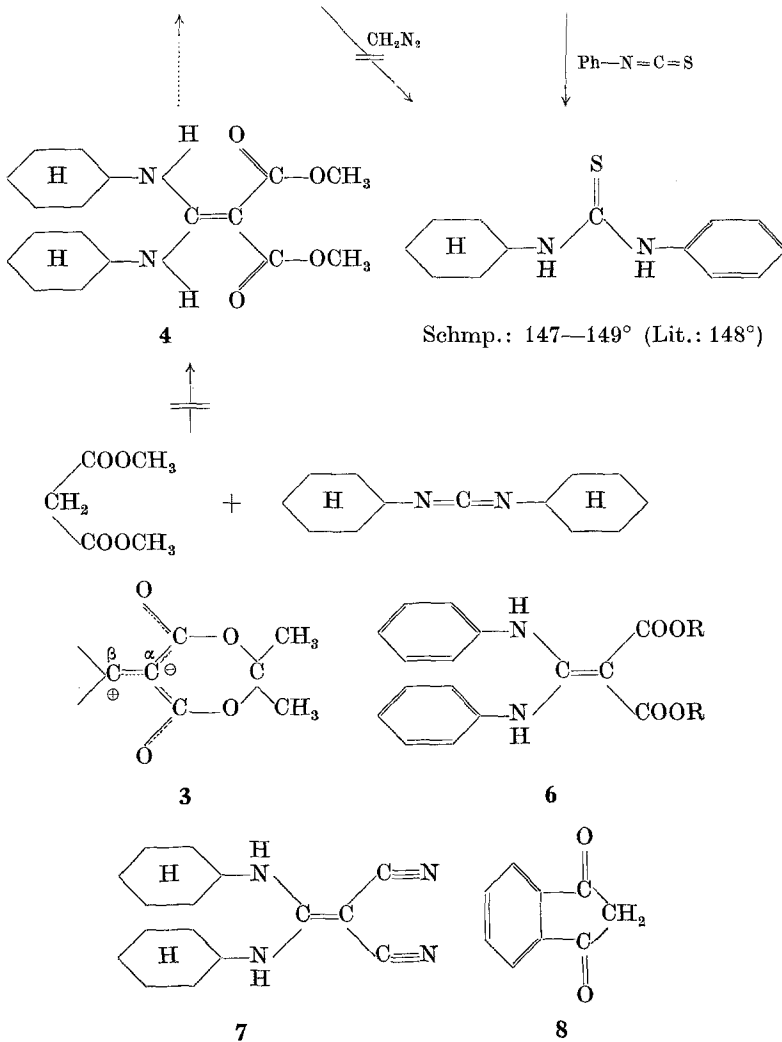
² G. Svoboda (geb. Adametz), J. Svoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1283 (1964).

Diazomethan, weder unter Bildung eines Pyrazolins noch unter der eines Cyclopropanderivates.

Als wir unsere Versuche in den wesentlichen Zügen vollendet hatten, erschien eine Mitteilung von *Gompper* und *Kunz*³, in der durch Addition von C,H-aciden Verbindungen an Diarylcarbodiimide eine größere Anzahl



³ R. Gompper und R. Kunz, Chem. Ber. **98**, 1396 (1965).



von Verbindungen des Typs 6 beschrieben wurde. Gegenüber unseren Ergebnissen ergibt sich als charakteristischer Unterschied der Befund, daß sich mit dem Diphenylcarodiimid auch andere C,H-acide Verbindungen, wie z. B. Malonsäuredimethylester, zu Verbindungen vom Typ 7 umsetzen. Mit *DCCD* hingegen reagiert Malonester nicht. Dies ist erklärlich: durch die mögliche Beteiligung der beiden Phenylreste an einer Mesomerie wird auch eine Verbindung wie 6 energiearm und dadurch stabilisiert.

Es ist zu vermuten, daß sich an *DCCD* nur wesentlich stärker C,H-acide Verbindungen unter Bildung stabiler Verbindungen anlagern können, und zwar dann, wenn ein Additionsprodukt entsteht, in dem die an der Meso-

merie beteiligten Atome in eine ebene Lage gezwungen werden. So ist es verständlich, daß auch Malodinitril mit *DCCD* ein stabiles Additionsprodukt der Konstitution **7** ergibt. Warum Indandion-(1,3) (**8**), bei dem die Bedingungen für eine entsprechende Delokalisierung bei der Reaktion mit *DCCD* ebenfalls erfüllt sind, nicht reagiert, ist gegenwärtig unklar.

Experimenteller Teil

*Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Meldrumsäure bei Gegenwart von DCCD**

1. Propionaldehyd

6,18 g *DCCD*, 1,74 g Propionaldehyd, 4,32 g Meldrumsäure in 50 ml absol. Benzol blieben 3 Tage bei Zimmertemp. stehen. Es wurden 5,5 g Dicyclohexylharnstoff, 1 g Meldrumsäure und 4,5 g rotes zähes Öl isoliert.

2. Benzaldehyd

Analog 1. wurden 0,03 Mole Benzaldehyd umgesetzt. Es wurden 0,8 g (11,5%) Benzylidenmeldrumsäure und 5 g eines Gemisches von Dicyclohexylharnstoff mit **2** isoliert.

3. Diäthylketon

Analog zu 1. erhielten wir 9 g (85%) **2** und kein Kondensationsprodukt.

Darstellung der Bis-(cyclohexylamino)-methylenmeldrumsäure (2)

1. 2,88 g Meldrumsäure (**1**) und 4,12 g *DCCD* wurden in 50 ml trockenem CHCl_3 gelöst, mit 10 Tropfen Piperidin versetzt und 8 Tage bei Raumtemp. stehengelassen; dann ist keine Meldrumsäure mehr im Dünnschichtchromatogramm nachzuweisen. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende, fast farblose Öl kann durch Anreiben zur Kristallisation gebracht werden; 2mal aus Petroläther oder Dimethylformamid (*DMF*)/ H_2O umkristallisiert, zeigt **2** den Schmp. 124—126°. Ausb. 5,45 g (78% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$ (360,5). Ber. C 65,11, H 8,63, N 7,99.
Gef. C 64,88, H 8,40, N 7,91.
Molgew. 350 (Massenspektrum)

2. 2,88 g **1** und 4,12 g *DCCD* wurden in 50 ml absol. EtOH gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g Na in 10 ml absol. EtOH versetzt. Die Lösung wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht und dann 5 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zur Kristallisation gebracht und aus *DMF*/ H_2O umgelöst. Schmp. 124—126°, Ausb. 5,30 g (76% d. Th.). Der Mischschmp. mit der nach 1. hergestellten Verbindung zeigte keine Depression.

Löslichkeit: in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich; unlöslich in wäßrigen Säuren und Basen.

* Diese Versuche hat Herr cand. chem. G. Bihlmayer durchgeführt.

*Chemische Umsetzung von 2**A. Alkalische Verseifung*

Einwirkung von äthanol. 1*n*-NaOH (1 : 1) läßt bei 1stdg. Kochen **2** völlig unverändert.

1 g **2** wurde in 30 ml *n*-NaOH und 10 ml EtOH 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen und dem Abfiltrieren kleiner Mengen ungelösten Materials wurde so lange Wasserdampf eingeleitet, bis das Destillat nicht mehr alkalisch reagierte. Dann wurde es mit *n*-HCl gegen Methylorange titriert; Verbrauch 5,67 ml, entsprechend 0,56 g Cyclohexylamin (98% d. Th.). Die austitrierte Lösung wurde mit *n*-NaOH alkalisch gemacht, noch einmal wasserdampfdestilliert und das Destillat mit einigen Tropfen Phenylisothiocyanat 10 Min. geschüttelt, worauf ein öliges, blaßbrauner Niederschlag ausfiel. Die wäßrige Suspension wurde mit wenig EtOH behandelt und der nunmehr weiße, kristalline Niederschlag abfiltriert. Schmp. 147—149° (Lit.-Schmp. des *N*-Phenyl-*N'*-cyclohexylthioharnstoffs: 148°).

Der vor der Wasserdampfdestillation abfiltrierte Rückstand wurde mit H₂O gewaschen und über Nacht im Vak. getrocknet; Schmp. 235—237°. Der Mischschmp. mit Dicyclohexylharnstoff zeigte keine Depression. Ausb. 13 mg (2% d. Th.).

Die nach der Wasserdampfdestillation verbleibende wäßrige Lösung wurde mit 2*n*-H₂SO₄ angesäuert und eingengt. Beim Abkühlen fielen 80 mg Malonsäure (27% d. Th.) aus; Schmp. 133—135°.

B. Versuche zur katalytischen Hydrierung

1. 1,0 g **2**, in EtOH gelöst, wurde 5 Stdn. an 10proz. Pd-Kohle hydriert. H₂-Aufnahme: ca. 1 ml. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wurden 0,96 g **2** zurückgewonnen.

2. 1,0 g **2**, in EtOH gelöst, wurde 3 Tage an Raney-Ni hydriert. H₂-Aufnahme: ca. 2 ml, 0,93 g **2** wurden zurückgewonnen.

3. 1,0 g **2**, in AcOH gelöst, wurde 3 Tage an Pd-Mohr hydriert. Keine H₂-Aufnahme. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung mit 250 ml H₂O verdünnt, wobei 0,86 g **2** ausfielen.

4. 0,5 g **2**, in AcOH gelöst, wurden 2 Tage an Pt (*Adams*) hydriert. H₂-Aufnahme: ca. 1 ml, 0,45 g **2** wurden zurückgewonnen.

*C. Einwirkung von Säuren**β,β-Bis-(cyclohexylamino)-acrylsäuremethylester (5)*

1. 3,0 g **2** wurden mit 40 ml CH₃OH und 4 ml konz. H₂SO₄ 75 Min. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte und mit 300 ml H₂O verdünnte Lösung wurde mit *n*-NaOH alkalisch gemacht. Es fiel ein sehr feiner, weißer Niederschlag aus, der mit 50 ml Äther extrahiert wurde. Die Ätherlösung wusch man mehrmals mit H₂O und trocknete sie über Na₂SO₄. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers kristallisierte der Rückstand spontan. Schmp. 114 bis 121°; Ausb. 2,26 g (94% d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther (*PÄ*) schmolz **5** bei 117—120°.

C₁₆H₂₈O₂N₂ (280,4). Ber. C 68,53, H 10,07, N 9,99, OCH₃ 11,07.
Gef. C 68,82, H 10,00, N 10,22, OCH₃ 10,90.
Molgew. 280 (Massenspektrum)

2. 1,0 g **2** wurde in 40 ml absol. CH₃OH gelöst und die Lösung mit 4 ml konz. H₂SO₄ unter Kühlung versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemp. 8 Stdn. stengelassen und lieferte nach dem Verdünnen mit 300 ml H₂O und Aufarbeitung wie oben in 91% Ausb. 0,73 g **5**. Schmp. (nach 2maligem Umkristallisieren aus *PÄ*) 118—121°. Der Mischschmp. mit der nach 1. hergestellten Verbindung zeigte keine Depression.

D. Einwirkung von CH₂N₂

1 g **2** wurde in 50 ml CH₃OH gelöst und mit einem Überschuß äther. CH₂N₂-Lösung versetzt. Das Lösungsmittel wurde nach 10täg. Stehen bei Raumtemp. im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und von ausgefallenem Polymethylen abfiltriert. Nach Entfernen des Äthers blieben 0,96 g weißer Kristalle zurück, die nach Schmp. und Mischschmp. mit **2** identisch waren.

Darstellung des 1,1-Bis-(cyclohexylamino)-2,2-dicyanoäthylens (7)

1,0 g Malodinitril und 3,12 g *DCCD* wurden in einer Lösung von 0,2 g Na in 25 ml absol. CH₃OH gelöst. Nach 4stdg. Kochen und 12stdg. Stehen hatte sich ein weißer Niederschlag gebildet, der ohne weitere Reinigung bei 174—177° schmolz (Ausb. 56% d. Th.). 2mal aus Methanol umkristallisiert, zeigte die Verbindung den Schmp. 177—178°.

C₁₆H₂₄N₄. Ber. C 70,55, H 8,88. Gef. C 70,20, H 8,65.

Einwirkung von H₂SO₄/CH₃OH auf 7

200 mg **7** wurden mit 10 ml CH₃OH und 1 ml konz. H₂SO₄ 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde abgekühlt, mit 100 ml H₂O verdünnt und mit *n*-NaOH alkalisch gemacht. Es fiel ein sehr feiner, weißer Niederschlag aus, der mit Äther extrahiert wurde. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit H₂O gewaschen und über NaCl getrocknet; sie gab nach Filtration und Abdampfen ein zähes Öl, das beim Anreiben kristallisierte. Schmp. 110—119°, Ausb. 110 mg (53% d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus *PÄ* schmolz das Produkt bei 116—120°. Der Mischschmp. mit **5** zeigte keine Depression; auch die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind bis ins kleinste Detail identisch.

Umsetzung von Malonester mit DCCD

1. 2,0 g Malonsäuredimethylester und 3,12 g *DCCD* wurden in 30 ml trockenem CHCl₃ gelöst, mit 8 Tropfen Piperidin versetzt und 10 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte das Ausbleiben einer Reaktion an. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt, der ölige Rückstand in CH₃OH aufgenommen und die Lösung mit 2*n*-HCl angesäuert. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der sich als Dicyclohexylharnstoff erwies. Schmp. 234—237°, Ausb. 3,05 g (92% d. Th.).

2. 2,0 g Malonsäuredimethylester und 3,12 g *DCCD* wurden in 30 ml absol. C₂H₅OH gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g Na in 10 ml absol. C₂H₅OH versetzt. Die Lösung wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann 20 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der Rückstand, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. an Dicyclohexylharnstoff: 2,96 g (89% d. Th.).

Umsetzung von Indandion-(1,3) mit DCCD

Analog zur Umsetzung von Malonester wurden 3,02 g (91%) Dicyclohexylharnstoff erhalten.

Der Autor dankt Prof. Dr. *F. Wessely* an dieser Stelle für die Überlassung des Arbeitsgebietes und die Förderung der Untersuchung, Herrn Dr. *H. Egger* für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren, Herrn Ing. *W. Silhan* für die NMR-Spektren und Herrn *H. Bieler* für die Mikroanalysen.