

**Neue cyclische Ester der Malonsäure
und deren Kondensationsprodukte mit Aldehyden**
Zur Kenntnis organischer Lewissäuren, 11. Mitt.*

Von

P. Margaretha, F. P. Schmook

Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien

H. Budzikiewicz

Institut für Molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik
der Technischen Hochschule Braunschweig

und

O. E. Polansky

(Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien
und Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr)

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 22. Oktober 1968)

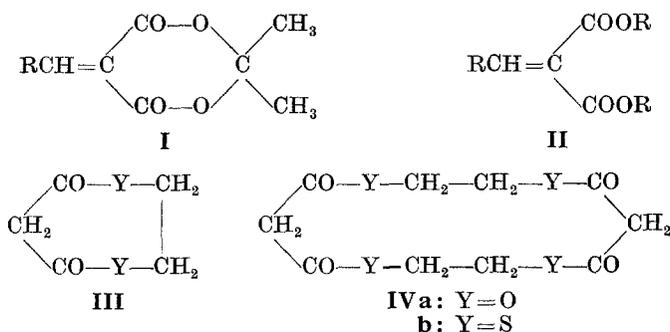
Die Umsetzung von Malonylchlorid mit Äthylenglykol bzw. Dithioglykol bei tiefer Temperatur und hoher Verdünnung führt zu ringförmigen Kondensationsprodukten der Zusammensetzung 2:2, von denen das erstere mit Aldehyden die Knoevenagel-Kondensation eingeht. Aus Malonylchlorid und Pinakol erhält man hingegen unter denselben Bedingungen nur ein kettenförmiges oligomeres Kondensationsprodukt. Bei den Knoevenagel-Kondensationsprodukten handelt es sich um elektrisch neutrale organische Lewissäuren (pK'_L -Werte: 8,3₅ bzw. 7,8₅). Zur Strukturaufklärung werden Massenspektren, NMR-, UV- und IR-Spektren herangezogen.

The reaction of malonylchloride with ethylene glycol or dithioglycol at low temperatures and high dilution leads to cyclic condensation products of 2:2 composition, of which the first one reacts with aldehydes to give alkenes (Knoevenagel

* 10. Mitt.: P. Margaretha und O. E. Polansky, Mh. Chem. **99**, 2534 (1968).

condensation). On the other hand, malonyl chloride and pinacol react under the same conditions to give a linear oligomeric condensation product. The Knoevenagel condensation products are electrically neutral organic Lewis acids (pK'_L -values: 8.3₅ and 7.8₅). Mass-spectra, NMR-, UV- and IR-spectra were employed for structural determinations.

Verbindungen des Typs I weisen ausgeprägte Lewissäureeigenschaften auf¹. Da bei Verbindungen des Typs II solche Eigenschaften nicht festgestellt werden konnten, interessierte es uns, wie sich Kondensationsprodukte aus Aldehyden mit ringförmigen Malonestern verhalten würden, wenn der Ring groß genug ist, um sterische Spannungen zu vermeiden.



Verbindungen des Typs III und deren Dimere IV sind wenig untersucht.

*Tilitschejew*² setzte Malonsäurediäthylester mit Äthylenglykol um und erhielt ein polymeres Produkt. *Carother* und *Arvin*³ bewiesen die Bildung von oligomeren Produkten ($M = 2000-3000$) bei Reaktionen von Dicarbonsäuren mit Glykolen bei höheren Temperaturen. Es handelt sich hier vermutlich in der Hauptsache um Verbindungen der Struktur $(-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}'-\text{O}-\text{CO}-\text{R})_n$.

Im Gegensatz zu diesen Autoren setzten wir Malonylchlorid in absolutem Äther bei -10°C mit wasserfreiem Äthylenglykol bzw. Dithioglykol um und erhielten dabei die dimeren cyclischen Ester IV.

Daß es sich dabei um ringförmige Produkte handelt, beweist das NMR-Spektrum. Es treten nur 2 Signale (Singletts) im Intensitätsverhältnis 2 : 1 auf. Massenspektren und Molekulargewichtsbestimmungen (osmometrische Methode) zeigen, daß es sich um die Dimere, also um 14gliedrige Ringe handelt. Die Bevorzugung eines 14gliedrigen Ringes

¹ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, *Tetrahedron* **1966**, Suppl. 8, part II, 463.

² M. Tilitschejew, *J. Russ. Fiz. chim. Obs.* **58**, 449; *Chem. Zbl.* **1927** I, 440.

³ W. Carother und J. Arvin, *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 2560 (1929).

vor einem 7gliedrigen könnte darauf zurückgehen, daß die ersteren im Gegensatz zu den letzteren in der Regel keine nennenswerten sterischen Spannungen aufweisen.

Setzt man jedoch unter denselben Bedingungen Malonylchlorid mit „Pinakol“ (Tetramethyläthylenglykol) um, so erhält man ein Produkt von großem Molegewicht (1518 in CHCl_3); es handelt sich hier sicherlich um ein oligomeres kettenförmiges Produkt (VIIa). Ein ähnliches Oligomeres erhält man, wenn man Dithioglykol mit Malonylchlorid bei Zimmertemperatur umsetzt (VIIb). Diese beiden Produkte sind in Chloroform sehr gut löslich; ihre NMR-Spektren zeichnen sich durch besondere Einfachheit aus. VIIa und VIIb wurden aber nicht weiter untersucht.

Die physikalischen Daten der bisher genannten Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Während der Thioester IVb mit Aldehyden nicht reagiert, geht der Äthylidenester IVa die Knoevenagel-Kondensation ein. Wir benutzten die Methode von Cope⁴; als Katalysator dienten hiebei

⁴ A. Cope, C. Hofmann, C. Wyckoff und E. Hardenbergh, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3455 (1941).

Tabelle 1

Verbindung	$M_{\text{gef.}}$	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	CO-Frequenz IR	NMR-Spektrum CO—CH ₂ —CO [ppm] andere	Lsgsm.
IVa	266 (CHCl_3)	160	37	1748 cm^{-1} (OCl_4)	3,43 4,39	CDCl_3
IVb	279 (Aceton)	144	10	1723 cm^{-1} 1680 cm^{-1} (KBr)	3,68 3,16	CD_3COCD_3
VIIa	1518 (CHCl_3)	166	32	1737 cm^{-1} (CHCl_3)	3,25 3,35 (4:1)	CDCl_3
VIIb	1420 (CHCl_3)	95	90	1660 cm^{-1} (CS_2)	3,67 3,82 (1:4)	CDCl_3

Piperidin und Eisessig (1:3). Die Konstitution der so erhaltenen Verbindungen **V** wurde durch NMR- und Massenspektren sichergestellt. Daraus ist ersichtlich, daß beide aktiven Methylengruppen reagiert haben.

Um auf den Lewissäurecharakter der Verbindungen des Typs **V** zu prüfen, wurden ihre UV-Spektren in neutralem und alkalischem Methanol aufgenommen⁵. In alkalischem Methanol verschwinden die Neutralbanden, es tritt hingegen keine Anionenbande auf; ihr Maximum dürfte unterhalb 205 nm liegen. Außerdem lassen sich die Verbindungen **V** in 80proz. Methanol titrieren⁶; ihre pK'_L -Werte* betragen 8,35 (**Va**) bzw. 7,85 (**Vb**).

Der Vergleich mit den pK'_L -Werten der Isobutyliden- (**Ia**; 6,3) und Benzylidenmeldrumsäure (**Ib**; 6,0) zeigt eine Abnahme der Lewissäurestärke um etwa 2 pK -Einheiten beim Übergang von **I** zu **V** an. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der seinerzeitigen Erklärung der Lewissäurestärke von **Ib**⁷: nach den Vorstellungen von *Schwarzenbach* und *Felder*⁸ beeinflußt die Reaktionsentropie entscheidend die Lage des Gleichgewichts Lewissäure/Lewissäure—Basen-Addukt. Bei den Strukturen **I** bleiben die räumlichen Lagen der Atome des Meldrumsäurerings während des Überganges von der elektrisch neutralen Lewissäure zum Lewissäure—Basen-Addukt nahezu unverändert. Eine extrem negative Reaktionsentropie ist für die entsprechenden Alkyliden- bzw. Arylidmalonester **II** zu erwarten⁷, welche in der Tat einer potentiometrischen oder optischen pK'_L -Bestimmung nicht mehr zugänglich sind. Die Verbindungen **V** stellen ein Übergangsglied zwischen **I** und **II** dar und ihre pK'_L -Werte liegen entsprechend.

Obleich üblicherweise organische Lewissäuren bei Zimmertemperatur mit Diazomethan unter spontaner Stickstoffeliminierung reagieren⁹, setzen sich die Verbindungen **V** mit Diazomethan zu Pyrazolinen um**. Interessant sind die Stabilitätsunterschiede: während das Isobutyliden-derivat **VIa** beständig ist, zersetzt sich das Benzyliden-derivat **VIb** nach kurzer Zeit.

Die physikalischen Daten der letztgenannten Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

* Definition des pK'_L -Wertes siehe ¹ und ⁶.

** Anm. b. Fahnenkorr.: Vgl. *H. Kisch* und *O. E. Polansky*, *Angew. Chem.*, im Druck.

⁵ *P. Schuster*, *Österr. Chemiker-Ztg.* **68**, 252 (1967).

⁶ *P. Schuster*, Dissertation, Universität Wien, 1966.

⁷ *J. Swoboda*, *J. Derkosch* und *F. Wessely*, *Mh. Chem.* **91**, 188 (1960).

⁸ *G. Schwarzenbach* und *E. Felder*, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1701 (1944).

⁹ *G. Billek*, *O. Saiko*, *A. Stephen* und *F. Wessely*, *Mh. Chem.* **97**, 634 (1966).

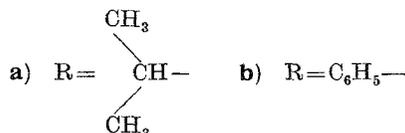
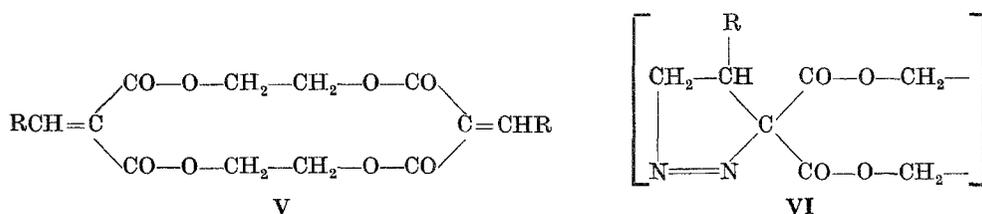


Tabelle 2

Verbindung	Schmp., °C	UV (in MeOH) λ _{max}	log ε	NMR	pK' _L (80 Proz. MeOH)	umkrist.
Va	124	212	4,4	1,03 1,15 (6) 2,82 (1) 4,37 (4) 6,73 (1) 6,92 (1) CCl ₄	8,35	subl. 0,1 Torr (130 °C)
Vb	212	281	4,7	4,53 (4) 7,45 (5) 7,83 (1) CDCl ₃	7,85	Benzol/PÄ
VIa	58 Zers.	—	—	—	—	Benzol/PÄ

Massenspektroskopische Untersuchungen

Obwohl IVa kein erkennbares Molekülion aufweist (im Falle von IVb tritt ein solches, wenn auch nur mit geringer Intensität, bei $m/e = 324$ auf; dies entspricht einem häufig beobachteten Verhalten beim Übergang von einer O- zur entsprechenden S-Verbindung), kann die Ringgröße dieser Verbindung eindeutig aus den Molekülionen der Kondensationsprodukte Va und Vb abgeleitet werden. Das Fragmentierungsmuster aller vier Verbindungen ist charakterisiert durch die auch bei Cyclopeptiden und Cyclodepsipeptiden beobachtete Eliminierung von Teilen des Ringes¹⁰, wobei in einer Reihe von Fällen Ausbildung geradelektronischer Tochterionen durch Wasserstoffumlagerung zu be-

¹⁰ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry“, Holden-Day, San Francisco 1964, Bd. 2, Kapitel 26.

obachten ist. Bei der Schwefelverbindung **Vb** macht sich überdies die gegenüber Sauerstoffverbindungen bevorzugte C-Heteroatomspaltung bemerkbar.

Vorschläge für die wichtigsten Fragmente sind in den Abb. 1—4 zusammengefaßt¹¹. Zu erwähnen wären hierbei die folgenden Prozesse: In den Spektren von **Va** und **Vb** verlieren die $[M/2 + H]^+$ -Ionen (**b**

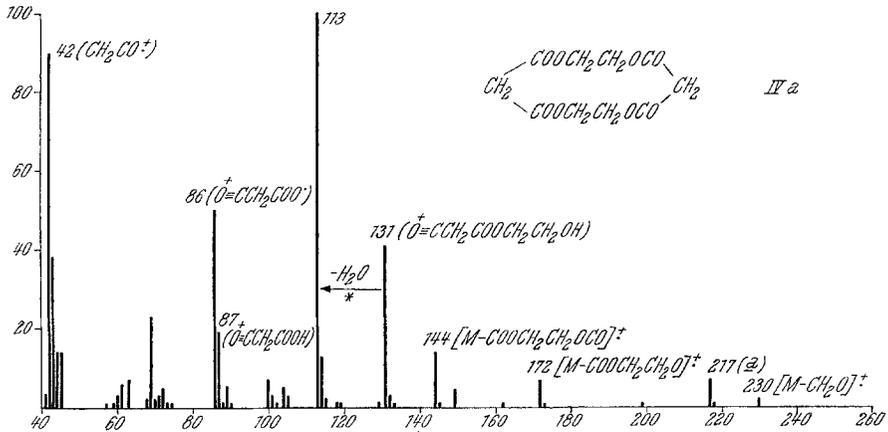
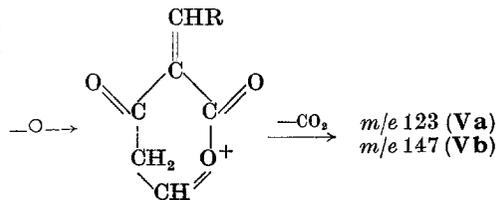
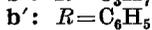
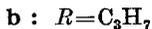
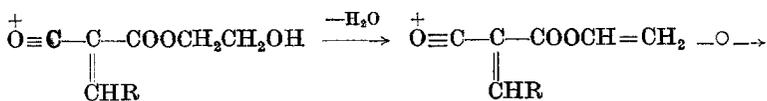


Abb. 1. Massenspektrum von **IVa**

und **b'**) erst Wasser und dann CO_2 , eine Sequenz, die unter Skelettumlagerung wie folgt formuliert werden kann:



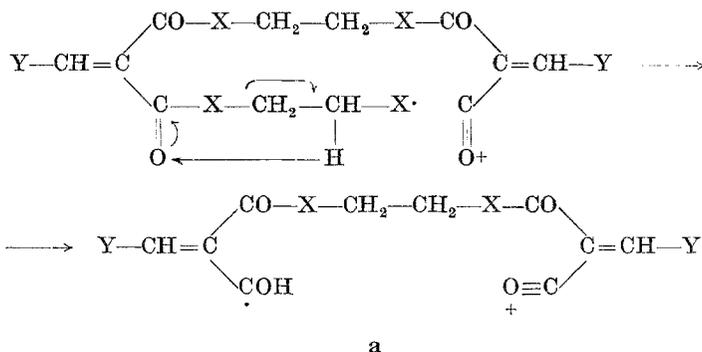
Interessant ist auch der Verlust von 43 Masseneinheiten aus dem Molekülion von **IVa**, **Va** und **Vb**, dem $M - 59$ aus **IVb** entspricht. Es scheint

¹¹ Bezüglich der verwendeten Symbolik siehe: *H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams*, „Mass Spectrometry of Organic Compounds“, Holden-Day, San Francisco 1967, S. 1—4.

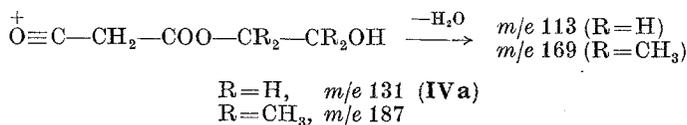


Abb. 2. Massenspektrum von IVb

sich hierbei um α -Spaltung, gefolgt von einer McLafferty-Umlagerung, zu handeln:



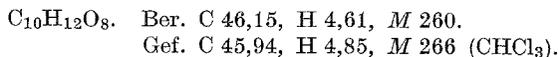
Bei dem höhermolekularen Kondensationsprodukt von Malonsäure mit Pinakol ließ sich, wie zu erwarten, ebenfalls kein Molekülion nachweisen, doch treten für die Sequenz charakteristische Bruchstücke bei m/e 187 und 169 (Tetramethyl-Homologe von m/e 131 und 113 in Abb. 1) auf:



Experimenteller Teil

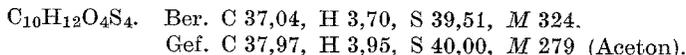
Bis-malonsäure-bis-glykolester (IVa)

7,05 g Malonylchlorid werden bei -10° in 100 ml absol. Äther gelöst. Dazu wird eine Lösung von 3,1 g Äthylenglykol in 400 ml absol. Äther langsam, unter Rühren, zugetropft. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Produkt in CHCl_3 gelöst, mit Aktivkohle behandelt und mit Petroläther (PÄ) ausgefällt. Anschließend wird bei 0,05 Torr und 160°C sublimiert. Schmp. 160° , Ausb.: 2,4 g (37%).



Bis-malonsäure-bis-dithioglykolester (IVb)

8,4 g Malonylchlorid bei -10° in 100 ml absol. Äther gelöst. Langsames Zutropfen einer Lösung von 5 ml Dithioglykol in 300 ml absol. Äther. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das im Eisschrank erstarrt. Es wurde 3mal aus CHCl_3 umkristallisiert. Schmp. 144°C , Ausb.: 1,0 g (10%).



Darstellung von Va und Vb

400 mg **Ia**, 0,006 Mol Aldehyd, 0,06 ml Piperidin, 0,18 ml Eisessig in 50 ml Benzol wurden 16 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand umkristallisiert, bzw. sublimiert (Tab. 2).

Darstellung von VIa und VIb

100 mg **Va** bzw. **Vb** wurden in Äther bei -70° mit einer äther. Lösung von CH_2N_2 behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Benzol/*PÄ* umkristallisiert.

VIa: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$. Ber. N 12,38. Gef. N 12,90.

Die Verbindung **VIb** konnte nicht analysiert werden, da sie sich zu rasch zersetzte.

Für die Aufnahme der Spektren dienten die folgenden Geräte:

UV: Spectronic 505 der Fa. Bausch & Lomb.

IR: Infracord 237 der Fa. Perkin-Elmer.

NMR: A 60 A der Fa. Varian.

Massenspektren: MS 9 der Fa. AEI, Manchester (Ionisierungsenergie: 70 eV).

Herrn *H. Bieler* danken wir für die Durchführung der Mikroanalysen.

Errata

In der ersten Zeile des (engl.) Summaries zur Abhandlung von *O. Hromatka*, *D. Binder* und *M. Knollmüller*, Mh. Chem. **99**, 1062 (1968), lese man: β -chloroethane- (nicht β -chloromethane-).

In der 5. Zeile von Tabelle 1 der Abhandlung von *O. Beckmann*, *H. Boller* und *H. Nowotny*, Mh. Chem. **99**, S. 1581, lese man ($x \approx 0,6$) [statt ($x \approx \gamma 6$)].