

Umsetzung von Isobutyliden-Meldrumsäure mit Phenyldiazomethan

(Zur Kenntnis organischer Lewissäuren, 16. Mitt.*)

Von

F. P. Schmook und O. E. Polansky

Aus dem Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien
und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr

(Eingegangen am 30. Mai 1969)

Bei der Umsetzung von Isobutylidenmeldrumsäure (**1**) mit Phenyldiazomethan (**2**) werden im Reaktionsgemisch neben den üblichen Cyclopropanen **3** und **4**, welche aus 1 Molekül **1** und 1 bzw. 2 Molekülen **2** entstehen, auch die Cyclopropane **5** und **6**, zu welchen 3 bzw. 4 Moleküle **2** mit 1 Molekül **1** reagiert haben müssen, und das Olefin **7**, das möglicherweise durch Einschub einer Phenylmethylengruppe in eine C—C-Bindung entsteht, gefunden. Über den Einfluß der Temperatur und des Lösungsmittels auf das Verhältnis der Ausbeuten an diesen Produkten wird berichtet. Die Verseifung von **4** führt zu dem substituierten Butyrolacton **8**. Abgesehen von diesem Befund beruht die Konstitutionsermittlung der neuen Verbindungen auf IR- und NMR-Spektren. Die durch die Auffindung von **5** und **6** im Reaktionsgemisch aufgeworfenen mechanistischen Fragen werden formuliert.

Reaction of Isobutylidene Meldrum's Acid with Phenyl Diazomethane (Organic Lewis Acids, XVI)

In the reaction of isobutylidene-Meldrum's acid (**1**) and phenyldiazomethane (**2**) the usual cyclopropanes **3** and **4** (formed by one molecule **1** and one or two molecules **2** resp.) as well as the unusual cyclopropanes **5** and **6** (formed by one molecule **1** and three or four molecules **2** resp.) are formed. Additionally the olefin **7** possibly formed by the insertion of a phenylmethylene group into a C—C-bond is also formed. The influence of temper-

* 15. Mitt.: F. J. Kunz und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 920 (1969).

ature and solvent on the ratio of the yields of these products is reported.

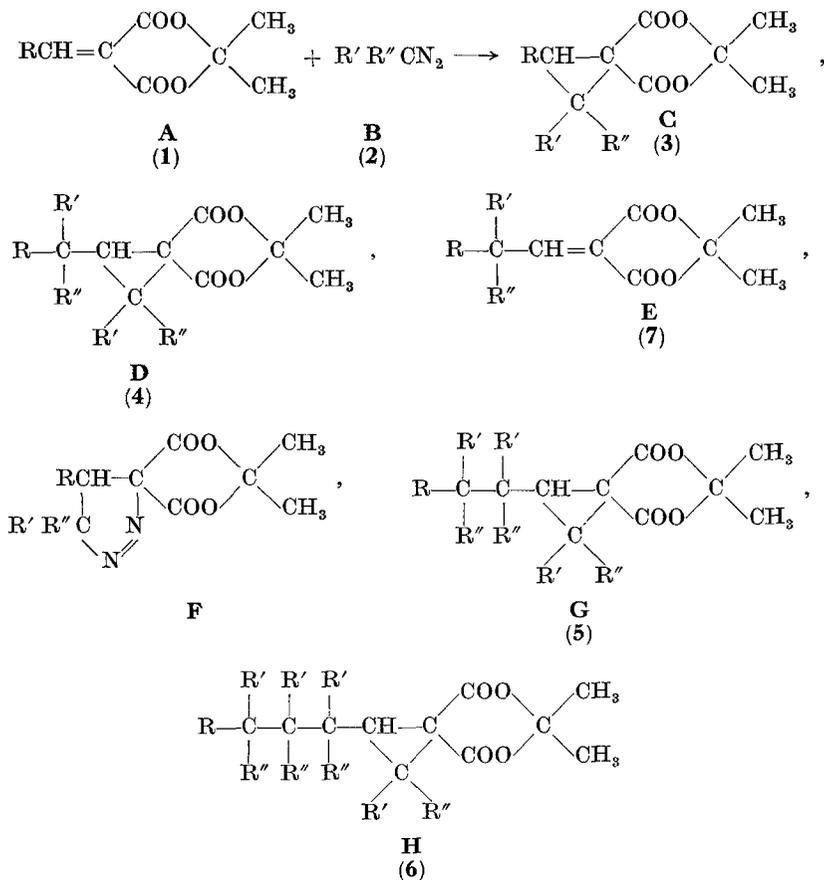
The saponification of **4** leads to the substituted butyrolacton **8**. Apart from this fact the evaluation of the constitution of the described new products is based on IR- and NMR-spectra. The mechanistic questions arising from the detection of **5** and **6** in the reaction mixture are given.

Bei der Reaktion von Alkylden- oder Arylidenmeldrumsäuren (**A**) mit Diazoalkanen (**B**) wurden bisher — je nach der Wahl der Reaktionsbedingungen und der Substituenten in den Komponenten **A** und **B** — die Produkte **C**, **D**, **E** und **F** (Schema 1) in wechselnden Mengen im

Schema 1. Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von Alkylden- bzw. Arylidenmeldrumsäuren (**A**) mit Diazoalkanen (**B**) (summarisch).

Die in () angegebenen Formelnummern entsprechen dem Spezialfall:

$R = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5-$ und $R'' = \text{H}$.



Reaktionsgemisch aufgefunden: in der Regel führt die Reaktion zu den Cyclopropanen **C** und **D**^{1a-g}, während ein Olefin des Typs **E** bisher nur bei der Umsetzung von Isobutylidenmeldrumsäure (**1**) mit Diazoessigester isoliert wurde². Die Δ^1 -Pyrazoline **F** (oder deren Δ^2 -Isomere) sind in der Regel thermisch nicht stabil und werden nur bei tiefen Temperaturen erhalten³.

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der Umsetzung von **1** mit **2**

(n. b. = nicht bestimmt)

Lösungs- mittel	1 : 2	T (°C)	Ausbeuten (% d. Th.)				Bemer- kung
			3	4	5	6 7	
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	+ 30	?	< 1	n. b.	1	b
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	+ 20	?	18	n. b.	?	c
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	+ 10	< 0,5	28	Spur	1,5	
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	- 5	~ 5	~ 28	n. b.	n. b.	
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	- 20	~ 27	~ 26	0?	0?	
CHCl ₃ ^a	1 : 2,5	- 65	~ 40	~ 25	0	0	
CHCl ₃ ^d	1 : 1,1	+ 10	?	~ 13	0	0	+ e
CHCl ₃ ^d	1 : 1,1	- 65	~ 35	~ 20	0	0	+ e
CHCl ₃ ^a	1 : 2,4	+ 10	1	28	~ 1,5	~ 1,5	f
CHCl ₃ ^a	1 : 2,4	- 65	~ 10	~ 37	0	0	f
CH ₃ OH ^a	1 : 3	+ 10	~ 35	~ 19	0	0	g
CH ₃ OH ^a	1 : 2,4	- 65	~ 36	~ 17	0	0	g

^a Zugabe von **1** zu **2**; ^b thermische Zersetzung von **2** merklich; ^c thermische Zersetzung von **2** beginnt; ^d Zugabe von **2** zu **1**; ^e wahrscheinlich vorhanden auf Grund des Vergleichs-NMR-Spektrums; ^f Cyclohexen/Chloroform = 1/5; ^g Zersetzung von **2** zu Benzylmethyläther.

Bei der Umsetzung von Isobutylidenmeldrumsäure (**1**) mit Phenyl-diazomethan (**2**), welche für uns in einem anderen Zusammenhang von Interesse ist, isolierten wir (Tab. 1) neben den **C** und **D** entsprechenden Cyclopropan **3** und **4** ein Cyclopropan **6** des Typs **H** in kleineren Mengen,

¹ a) G. Adametz, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **93**, 1453 (1962), b) G. Adametz, G. Billek, A. Eitel, O. E. Polansky, O. Saiko, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **94**, 334 (1963), c) P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964), d) G. Swoboda, A. Eitel, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1355 (1964), e) G. Billek, O. Saiko und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1376 (1964), f) F. Wessely und A. Eitel, Mh. Chem. **95**, 1577 (1964), g) G. Billek, O. Saiko, A. Stephen und F. Wessely, Mh. Chem. **97**, 633 (1966).

² H. Peham, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **97**, 633 (1966).

³ H. Kisch, O. E. Polansky und P. Schuster, Tetrahedron Letters, 805 (1969).

während das Cyclopropan **5** des Typs **G** nur indirekt (NMR) nachgewiesen, das Olefin **7** (Typ **E**) nur vermutet werden konnte.

Die Umsetzung von **1** mit **2** führt bei verschiedenen Temperaturen, bzw. in verschiedenen Lösungsmitteln zu unterschiedlichen Produktverteilungen (Tab. 1: diese Angaben beziehen sich auf isolierte Substanz, bzw. NMR-spektroskopische Gemischanalysen; sie stellen untere Grenzen dar, da durch die Bildung höher molekularer Begleitstoffe die Abtrennung der niedermolekularen Reaktionsprodukte sehr erschwert ist).

Hält man **2** dadurch stets auch in lokalem Überschuß, indem **1** zu **2** zugetroppt wird, findet man folgende Verhältnisse: während bei der Reaktion in CHCl_3 **3** eine starke Temperaturabhängigkeit zeigt und bei Ansätzen, welche oberhalb $+10^\circ\text{C}$ gefahren werden, nur mehr in gerade noch qualitativ nachweisbarer Menge vorliegt, ist die Ausbeute an **4** praktisch konstant (25—28%) und sinkt erst mit Eintreten der thermischen Zersetzung von **2** ab. Im Gegensatz zu **3** bilden sich **5** und **6** bei höheren Temperaturen in stärkerem Maße als bei tiefen. Offenbar infolge des stetigen Überschusses an **2** wurde **7** nicht aufgefunden. Verwendet man an Stelle reinen Chloroforms ein Gemisch aus Cyclohexen und Chloroform (1 : 5) als Lösungsmittel, verschiebt sich bei tiefen Temperaturen (-65°C) das Ausbeuteverhältnis von **3** und **4** zugunsten von **4**, außerdem tritt bei höheren Temperaturen ($+10^\circ\text{C}$) **5** in merkbarer Menge auf, die allerdings nicht für eine präparative Isolierung ausreicht. Bei Ausführung der Umsetzung in Methanol konnten nur **3** und **4** im Reaktionsgemisch aufgefunden werden; die Ausbeuten zeigen hier keine Temperaturabhängigkeit.

Wird im Gegensatz zu oben eine Lösung von **1** in Chloroform vorgelegt und eine etwa stöchiometrische Menge von **2**, ebenfalls in CHCl_3 gelöst, zugetroppt, erhält man bei -65°C Reaktionstemperatur **3** und **4** etwa in den gleichen, etwas geringeren Ausbeuten wie bei der oben beschriebenen Arbeitsweise; bei $+10^\circ\text{C}$ geht die Summe von **3** und **4** sehr stark zurück, **3** kann unter diesen Umständen überhaupt nicht sicher nachgewiesen werden. Wir erklären diesen eigenartigen Befund durch die mit steigender Temperatur zunehmende, durch **1** katalysierte Zersetzung von **2**. Bei der Aufarbeitung der in dieser Weise gefahrenen Ansätze fiel auf, daß die NMR-Spektren einiger Mutterlaugen Signalgruppen enthalten, welche dem Olefin **7** entsprechen könnten.

Um zu klären, ob **7** tatsächlich im Reaktionsgemisch auftritt, wenn **1** in lokalem Überschuß gehalten wird (bei Vorlage von **2** erhielten wir keine derartigen Hinweise), synthetisierten wir **7** aus α -Phenylisovaleraldehyd⁴ und Meldrumsäure⁵. **7** ist ein fast farbloses, dickflüssiges Öl,

⁴ D. J. Cram, F. Abd Elhafez und H. Nyquist, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 22 (1954).

⁵ D. Davidsson und S. A. Bernhard, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3426 (1948).

das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, in 80proz. wäßrigen Methanol einen pK_L' -Wert von 6,15 aufweist, also eine ein wenig stärkere Lewissäure als **1** darstellt. Trotz dieser sauren Eigenschaften läßt sich in organischen Lösungsmitteln gelöstes **7** im Gegensatz zu **1** mit 2proz. wäßriger Natronlauge nicht in befriedigender Weise extrahieren; wir führen dies auf einen möglicherweise ungünstigen Verteilungskoeffizienten zwischen organischer und wäßriger Phase zurück⁶. Ein Vergleich des NMR-Spektrums von **7** mit den oben erwähnten Spektren der Mutterlauge spricht für die ursprüngliche Annahme, daß **7** in nicht isolierbaren Mengen beim Zutropfen von **2** zu vorgelegtem **1** gebildet wird.

Die NMR- und IR-Spektren der erhaltenen neuen Verbindungen zeigen keine Besonderheiten und stehen mit der angegebenen Konstitution in Einklang; sie sind in den Tab. 2 und 3 aufgeführt.

Obwohl aus den Spektren mit Sicherheit hervorgeht, daß **4** die Konstitution eines Derivates einer Cyclopropandicarbonsäure besitzt, haben wir **4** mit methanolischer KOH verseift und das erwartete Butyrolacton **8** erhalten.

Die oben berichteten Befunde werfen mechanistische Fragen auf. Ursprünglich^{1d} wurde die Bildung der Cyclopropanderivate des Typs **D** als Anionotropie des aromatischen Restes R der eingesetzten substituierten Methylen-meldrumsäure **A** aufgefaßt, später aber^{1g} Zweifel bezüglich dieser Auffassung geäußert.

Diese Zweifel wurden durch die Beobachtung, daß auch Alkylreste relativ gut „wandern“², verstärkt. Die von uns jetzt beobachtete Bildung von **5** und **6** ist mit einem anionotropen Mechanismus nicht vereinbar und wirft u. a. die folgenden Fragen auf:

1. Findet die Bildung von **4**, **5** und **6** in übersichtlicher Reaktion statt?

2. Welche Mechanismen liegen der Bildung dieser Produkte zugrunde?

Zur Beantwortung der ersten Frage haben wir uns der Isotopentechnik (¹⁴C) bedient und berichten hierüber in dem unmittelbar folgenden Beitrag, während die Untersuchungen zur Beantwortung der zweiten Frage noch nicht abgeschlossen sind.

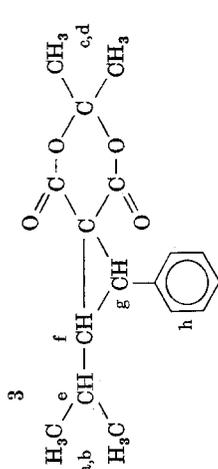
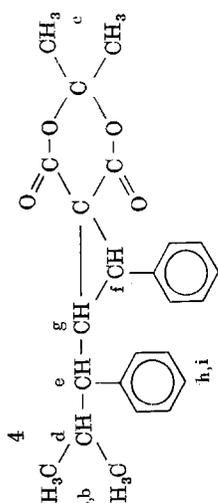
Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden auf einem IR-Spektrometer Infracord 237 der Firma Perkin-Elmer gemessen, dabei wurden bei einer Schichtdicke von 0,1 mm etwa 1proz. Lösungen in CCl₄ bzw. CHCl₃ untersucht oder auch KBr-Preßlinge hergestellt.

Die 60 MHz-Kernresonanzspektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer A-60 A, die 100 MHz-Spektren mit dem Gerät HA 100 der

⁶ G. A. Bihlmayer, P. Schuster und O. E. Polansky, *Mh. Chem.* **97**, 145 (1966).

Tabelle 2. Zuordnung der NMR-Signale

Verbindung	Proton	[ppm]	Int.	Mult.	J [Hz]	Lsgm. und Bemerkung	
 <p>3</p>	a	1,02	3	(2)	$J_{ad} = 6,5$	CDCl ₃ 60 MHz	
	b	1,17	3	(2)	$J_{bd} = 6,5$		
	c (d)	1,72	3	(1)			(breit)
	d (e)	1,76	3	(1)			
	e	2,53	1	(M)		$J_{de} = 9,7$	
	f	2,85	1	(2) ²		$J_{ef} = 9,6$	
 <p>4</p>	a (b)	0,75	3	(2)	$J_{ad} = 6,5$	CD ₃ SOCD ₃ 100 MHz	
	b (a)	0,91	3	(2)	$J_{bd} = 6,5$		
	c	1,68	6	(1)			
	d	2,10	1	(M)		$J_{de} = 7,0$	
	e	3,27	1	(2) ²		$J_{eg} = 9,8$	
	f	3,34	1	(2)		$J_{fg} = 10,2 \pm 1,0$	
	g	3,51	1	(2) ²			
	h, i	7,20	10	(M)			

C₆D₆
100 MHz $J_{ae} = 5,7$
 $J_{be} = 5,7$ (2)
(2)3
30,62
0,69a
bc(d)
d(e)1,28
1,99

e

2,79
3,44

f

3,64
3,92g
h4,28
6,81i
jk
l5
56,93
7,12m
n5
5

7,17

CCl₄
60 MHz $J_{ae} = 6,6$
 $J_{be} = 6,6$ (2)
(2)3
30,82
1,00a(b)
b(a)c(d)
d(e)1,55
1,69

e

2,20
4,58

f

g
h7,29
7,925
16,8
6,8(2)
(2)²(1)
(2)6
10,76
1,98a
b

c

2,54

1

2,80
3,05d
e5,02
6,97f
g(h)

7,13

h(g)

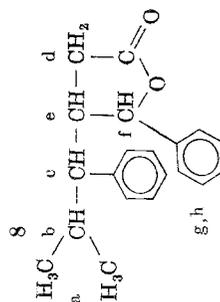
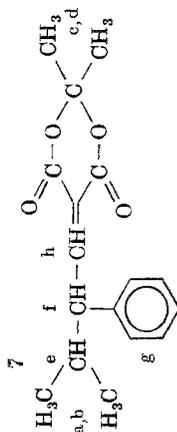
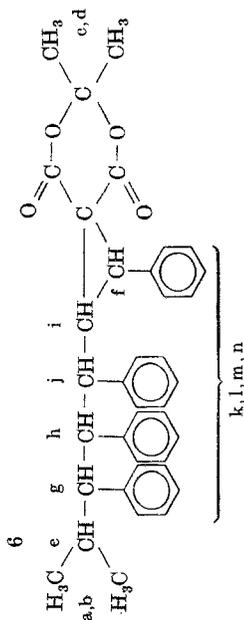
(2)
(2)²(1)
(2)2
13,2
6,8J_{eb} = 3,2
J_{ce} = 10,5
J_{de} = 6,8J_{fe} = 5,0(M)
(M)

Tabelle 3. Lage einiger Banden im IR [cm⁻¹]

Verbindung	Lsgm.	Carbonyl	Phenyl	Isopropyl	Andere Grp.
4	KBr	1737 (s) 1760 (m)	1595	1362 1382	gem. CH ₃ : 1382 1393
	CHCl ₃	1737 (s) 1758 (m)	1596	1363 1378	1378 1390
6	KBr	1737 (s) 1764 (m)	1603	1368 1386	gem. CH ₃ : 1386 1397
	CCl ₄	1740 (s) 1770 (m)	1596	1370 1380	$\begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \\ 1625 \text{ (s)} \end{array}$ gem. CH ₃ : 1380 1393
8	CCl ₄	1790 (s)	1590	1365 1384	

Firma Varian Associates, Palo Alto, aufgenommen, wobei TMS als innerer Standard verwendet wurde.

Die potentiometrische Titration von **7** wurde mit einem selbstregistrierenden Titrator, Type SBR 2 b, der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt.

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Firma Reichert bestimmt und sind unkorrigiert.

Isobutylidenmeldrumsäure (**1**)^{1c} und Phenylldiazomethan^{7, 8, 9} (**2**) wurden nach den Angaben der Literatur dargestellt.

1. Umsetzung von **1** und **2** in Chloroform und in Cyclohexen und Chloroform

a) 2-(1'-Phenyl-isobutyl)-3-phenyl-cyclopropan-(1,1)-dicarbonsäure-isopropylidenacetal (**4**)

10 g **1** (gelöst in 100 ml trockenem CHCl₃) wurden unter Rühren zu einer Lösung von 20 g **2** (Gehalt etwa 80%) in 200 ml trockenem CHCl₃ innerhalb 75 Min. so zugetropft, daß bei einer Kühlbadtemp. zwischen 0 und + 5° C die Innentemp. zwischen 10 und 15° C blieb. Nach der Zerstörung des überschüssigen **2** mit etwas Eisessig wurde die so erhaltene gelbe Lösung unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in 100 ml Diisopropyläther (DIPÄ) aufgenommen und anschließend mit 100 ml Petroläther (PÄ) versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei etwa - 20° C ergaben sich ungefähr 10 g feuchtes Rohprodukt **4** (Mutterlauge A). Nach Lösen in 100 ml DIPÄ und Behandeln mit Aktivkohle wurde **4** mit 120 ml PÄ zur Kristallisation gebracht (Mutterlauge B). Abermaliges Umkristallisieren aus DIPÄ/PÄ ergab 5,3 g **4** (28% Ausb., Schmp. 135—152° C. Diese Substanz ist trotz des schlechten Schmelzpunktes NMR-spektroskopisch rein. Ein besserer Schmelz-

⁷ Th. Curtius und L. Pflug, J. prakt. Chem. [2], **44**, 537 (1891).

⁸ H. Staudinger und A. Gaule, Ber. dtsh chem. Ges. **49**, 1906 (1916).

⁹ G. L. Closs und R. A. Moss, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 4042 (1964).

punkt läßt sich nur durch sehr verlustreiches Umkristallisieren aus *DIPÄ* mit sehr wenig *PÄ* erhalten.

$C_{24}H_{26}O_4$. Ber. C 76,17, H 6,92. Gef. C 76,26, H 7,00.

- b) 2-(1',2',3'-Triphenyl-4'-methyl-pentyl)-3-phenyl-cyclopropan-(1,1)-dicarbonsäureisopropylidenacetal (**6**)

Aus den vereinigten Mutterlaugen A und B konnte durch Zusatz von 200 ml *PÄ* je 100 ml ursprünglich angewandten *DIPÄ* rohes, stark mit **4** verunreinigtes **6** erhalten werden. Durch Umkristallisation mit *DIPÄ/PÄ* (1 : 3) (Aktivkohle) und darauffolgende Sublimation bei 130—155° C/0,01 Torr im liegenden Rohr¹⁰⁻¹² wird **4** entfernt, zurück bleibt **6**; zweimalige Umkristallisation aus *DIPÄ/PÄ* (1 : 3) ergab 400 mg (1,5% Ausb., Schmp. 208—212° C).

$C_{38}H_{38}O_4$. Ber. C 81,69, H 6,86. Gef. C 81,55, H 6,79.

c) Ein gleicher Ansatz wie unter 1a) wurde in Cyclohexen/Chloroform 1:5 zur Reaktion gebracht und anschließend aufgearbeitet (s. S. 1634).

2. Umsetzung von **1** und **2** in Methanol

Diese wurde wie die in $CHCl_3$ durchgeführt. Nach Zerstörung des Überschusses an **2** wurde wie unter 1. aufgearbeitet. Ergebnisse s. Tab. 1.

3. Synthese von α -Phenylisovaleraldehyd und dessen Umsetzung mit Meldrumsäure zur 2-Phenyl-3-methyl-butyliden-(1)-meldrumsäure (**7**)

Die Darstellung des α -Phenylisovaleraldehyds erfolgte auf die von Cram et al. angegebene⁴ Weise (Glycidestersynthese). Die Umsetzung mit Meldrumsäure wurde nach den allgemeinen Angaben von P. Schuster et al.^{1c} durchgeführt, wobei dessen Vorschrift wie unter¹³ modifiziert wurde, um den Aldehyd besser auszunützen. Kugelrohrdest. (140—150° C/0,01 Torr) ergab 15,55 g **7** (82% Ausb.).

4. β -(1'-Phenyl-isobutyl)- γ -phenylbutyrolacton (**8**)

500 mg **4** wurden mit 15 ml Äthanol, 7,5 ml Wasser und 0,5 g KOH versetzt und 24 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen unter vermindertem Druck wurde mit verd. HCl angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nicht lactonisierte Säure wurde mit 5proz. $NaHCO_3$ entfernt. Darauf wurde die organische Phase getrocknet, abgedampft und sublimiert (120° C/0,01 Torr). Ausb. 130 mg (34% d. Th., Schmp. 115—118° C).

$C_{20}H_{22}O_2$. Ber. C 81,60, H 7,53. Gef. C 81,56, H 7,70.

Herrn Dr. J. Leitich, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr, danken wir für die Aufnahme und Diskussion der 100 MHz-NMR-Spektren; Frl. H. Jager, Frl. H. Martinek und Herrn W. Zemann für die Aufnahme der 60 MHz NMR- und der IR-Spektren, Herrn H. Bieler für die Durchführung der Elementaranalysen.

¹⁰ G. Schmidt, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **229**, 67 (1956).

¹¹ G. Schmidt, Microchim. Acta [Wien] **1959**, 406.

¹² G. Billek, Atompraxis **4**, 371 (1958).

¹³ F. P. Schmook und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 1640 (1969).