

Über die Reaktion einiger substituierter Methylenmeldrumsäuren mit 2,3-Dimethylbutadien

(Zur Kenntnis organ. Lewissäuren, 15. Mitt.*)

Von

F. J. Kunz und **O. E. Polansky**

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

(Eingegangen am 2. April 1969)

Es wird die Umsetzung von substituierten Methylenmeldrumsäuren mit 2,3-Dimethylbutadien beschrieben und der Zusammenhang zwischen der Lewissäurestärke dieser Verbindungen und ihrer Reaktivität als Dienophile diskutiert. Die erhaltenen substituierten Isopropylidenacylale der 3,4-Dimethyl-3-cyclohexen-1,1-dicarbonsäure lassen sich leicht zu den entsprechenden Dicarbonsäuren verseifen.

Reaction of Some Substituted Methylene Meldrum's Acids with 2,3-Dimethylbutadiene (Organic Lewis Acids, XV)

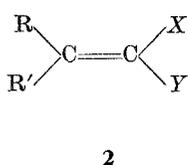
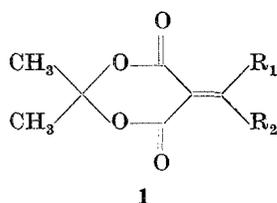
The reaction of substituted methylene Meldrum's acids with 2,3-dimethylbutadiene is investigated and the connection between their strengths as organic Lewis acids and their dienophilic reactivity is discussed. The reaction products of diene synthesis can easily be hydrolyzed to give substituted 3,4-dimethyl-3-cyclohexene-1,1-dicarboxylic acids.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Reaktivität substituierter Methylenmeldrumsäuren des Typs **1** schien es auch von Interesse, das Verhalten dieser Verbindungsklasse in der Umsetzung mit Dienen zu studieren.

Schon Alder und Rickert¹ haben gezeigt, daß Verbindungen der Typen **2a—d** mit verschiedenen Dienen Additionsreaktionen nach dem Schema der Dien-Synthese eingehen.

* 14. Mitt.: P. Margaretha und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 584 (1969)

¹ K. Alder und H. F. Rickert, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1983 (1939).



- 2a:** X = Y = —COOEt
b: X = —COOEt; Y = —CN
c: X = Y = —CN
d: X = —COCH₃; Y = —COOEt

So gelang z. B. in Ausbeuten von 54—80% die Umsetzung von Äthylidenmalonester (**2a**; R = CH₃, R' = H) mit 1,3-Butadien, 2,3-Dimethylbutadien, Cyclopentadien und 1,3-Cyclohexadien¹. Diese Synthesen wurden stets im Autoklaven bei Temperaturen von 170—180°C meist ohne Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt, lieferten aber trotz der annähernd gleichen Reaktionsbedingungen sehr unterschiedliche Ausbeuten an Additionsprodukt (vgl. Tab. 1). *Skvarcenko* et al.² erhielten das Dienaddukt aus Benzylidenmalonester und 2,3-Dimethylbutadien durch 14stdg. Erhitzen der Komponenten auf 180°C im Autoklaven in Gegenwart von Hydrochinon und Pikrinsäure in 85,5% Ausbeute.

Tabelle 1. Umsetzung von 2,3-Dimethylbutadien mit Verbindungen des Typs **2** (vgl.¹)

	R	R'	X	Y	Ausb., % d. Th.	Rkts.- zeit(h)	Reaktions- temp. (°C)
2d	C ₂ H ₅ O	H	COCH ₃	COOEt	61,5	12	170—180
2b	CH ₃	H	COOEt	CN	69	12	170—180
2a	CH ₃	H	COOEt	COOEt	80	12	170—180
2d	CH ₃	H	COCH ₃	COOEt	83	12	170—180
2c	C ₆ H ₅	H	CN	CN	91,5	10	185—195

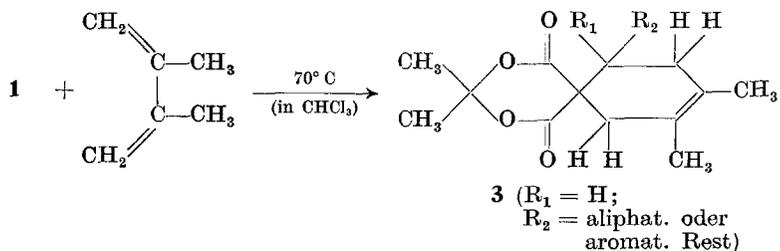
Alle oben angeführten Verbindungstypen **2a—d** lassen sich — wie die substituierten Methylenmeldrumsäuren **1** — in die Reihe der organischen *Lewis*säuren einordnen, für die bereits früher ein allgemeines Bauprinzip abgeleitet wurde³. Die variable *Lewis*säurestärke dieser Verbindungen ergibt sich hauptsächlich aus der Natur der Substituenten X und Y bzw. R und R' und hat einen entscheidenden Einfluß auf den verschieden stark ausgeprägten dienophilen Charakter dieser Substanzen. Nimmt man für die *Diels—Alder*-Reaktion dieser Systeme einen überwiegend ionischen Ablauf an, so sollte unter entsprechend polar gewählten Reaktionsbedingungen die Addition des Diens an die C=C-Doppelbindung des Dienophils — hier der organischen *Lewis*säure — mit steigender Acidität des letzteren leichter erfolgen.

² V. R. *Skvarcenko*, V. A. *Pučnova*, E. A. *Bakova* und R. Ja. *Levina*, J. Org. Khim. [russ.] **2**, 2080 (1966) [engl. Übersetzung: **2**, 2040]; Chem. Zbl. **140**/4, 126 (1969).

³ P. *Schuster*, O. E. *Polansky* und F. *Wessely*, Tetrahedron [London] **8**, 463 (1966).

Unter dieser Annahme wählten wir für die Umsetzung der thermisch nicht sehr stabilen Meldrumsäurederivate **1** mit 2,3-Dimethylbutadien relativ milde Reaktionsbedingungen, welche den oben angeführten polaren Charakter der Reaktion eher begünstigen sollten: wir führten die Versuche in absol. CHCl_3 beim Siedepunkt des Diens (70°C) durch. Zu Vergleichszwecken und um obige Hypothese stützen zu können, wurde Benzylidenmalonester mit 2,3-Dimethylbutadien unter denselben Reaktionsbedingungen umgesetzt; wir konnten aber erwartungsgemäß nur die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien wiedergewinnen.

Im Gegensatz dazu gelang uns durch Umsetzung der substituierten Methylenmeldrumsäuren **1** und 2,3-Dimethylbutadien in glatter Reaktion die Synthese von 17 neuen Verbindungen des Typs **3**, deren Eigenschaften und Analysendaten in Tab. 2 zusammengefaßt sind.



Die NMR- und IR-Spektren dieser Verbindungen stehen in Einklang mit den angenommenen Strukturen **3** und seien an dieser Stelle nur kurz diskutiert:

Charakteristisch für alle Verbindungen des Typs **3** ist das Auftreten eines stark verbreiterten 6-Protonensignals in den NMR-Spektren bei $\delta \approx 1,75$ ppm, welches den beiden Methylgruppen an der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung des Cyclohexenringes zugeordnet werden muß und auch in den NMR-Spektren aller Dicarbonsäuren des Typs **4** aufscheint. Die Signale für die beiden geminalen Methylgruppen des Acylalringes sind durch magnetische Anisotropieeffekte deutlich voneinander getrennt, nur im Falle der Verbindung **3a** erscheinen sie als einziges, stark verbreitertes 6-Protonensignal. Bei allen aromatisch substituierten Verbindungen **3c—r** tritt im Bereich von $\delta = 3,57\text{—}4,35$ ppm ein dublettirtes Dublett (Intensität 1 H) auf, welches dem benzyliischen Proton im Cyclohexenring zuzuordnen ist.

In den IR-Spektren aller Verbindungen **3a—r** beobachtet man im $\text{C}=\text{O}$ -Gebiet zwei stark strukturierte Banden (etwa 1740 bzw. 1775 cm^{-1}), von denen die niederfrequente die größere Intensität aufweist. Diese Banden sind einer Valenzschwingung der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen des Meldrumsäurerings zuzuschreiben⁴ und bilden zusammen mit dem ebenfalls bei allen Verbindungen **3a—r** beobachteten Auftreten zweier scharf getrennter Banden etwa gleicher Intensität bei 1383 bzw. 1395 cm^{-1} (Deformationsschwingung

⁴ G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch und O. E. Polansky, Mh. Chem. **98**, 564 (1967).

der geminalen Methylgruppen) einen Beweis für das Vorliegen des intakten Acylalringes.

Es sei hier nochmals auf den auffallenden Zusammenhang zwischen dem pK_L' -Wert³ der eingesetzten organischen *Lewis*säuren und ihrer Reaktivität als Dienophile hingewiesen. Keinen Umsatz in der *Diels—Alder*-Reaktion mit 2,3-Dimethylbutadien erzielten wir mit substituierten Methylenmeldrumsäuren vom pK_L' -Wert 8,3 oder darüber; mit folgenden 11 Verbindungen führten wir derartige — negative — Versuche durch [in Klammer sind die pK_L' -Werte³ in 99proz. (v/v) *MeOH* angegeben]:

- o-Methylbenzylidenmeldrumsäure (8,3)
- p-Methylbenzylidenmeldrumsäure (8,5)
- Cyclopentylidenmeldrumsäure (8,6)
- Cyclohexylidenmeldrumsäure (8,7)
- Isopropylidenmeldrumsäure (8,8)
- o-Methoxybenzylidenmeldrumsäure (9,0)
- p-Methoxybenzylidenmeldrumsäure (9,2)
- 2'-Thienylidenmeldrumsäure (10,0)
- 2'-Furfurylidenmeldrumsäure (10,3)
- Cinnamylidenmeldrumsäure (11,2)
- p-Dimethylaminobenzylidenmeldrumsäure (11,3).

Mit organischen *Lewis*säuren vom pK_L' -Wert 7,9 und kleiner erhielten wir hingegen in der Regel Umsätze zwischen 70% und 80%; mit Isobutylidenmeldrumsäure ($pK_L' = 8,2$) erhielten wir das *Diels—Alder*-Addukt in einer Ausbeute von 40%. Somit ergibt sich das Bild eines sprunghaften Anstiegs der Reaktivität der organischen *Lewis*säuren vom Typ 1 als Dienophile mit dem Unterschreiten eines pK_L' -Wertes von 8,3.

Wie *Schuster* et al. in der oben erwähnten Arbeit³ darlegten, zeigen die pK_L' -Werte von substituierten Benzylidenmeldrumsäuren eine ausgeprägte Strukturabhängigkeit. Donatorsubstituenten bewirken eine starke Herabsetzung der Acidität dieser *Lewis*säuren, während Substituenten mit Elektronenakzeptoreigenschaften die Acidität merklich erhöhen. Dies steht auch in Übereinstimmung mit der von uns beobachteten Reaktivität als Dienophile: die Arylidenmeldrumsäuren 1 ($R_1 = H$, $R_2 =$ aromatischer Rest) reagieren — abgesehen von Benzylidenmeldrumsäure selbst, welche sich glatt umsetzen läßt — nur dann mit 2,3-Dimethylbutadien zu den Addukten 3, wenn der Phenylring durch elektronenanziehende Gruppen (z. B. O_2N- , $Br-$, $Cl-$, $F-$) substituiert ist; im Falle von Donatorsubstituenten [z. B. o,p- CH_3- , o,p- CH_3O- , p-(CH_3)₂N-] gelingt die Umsetzung nicht und man isoliert in quantitativen Ausbeuten die unveränderten Ausgangsmaterialien.

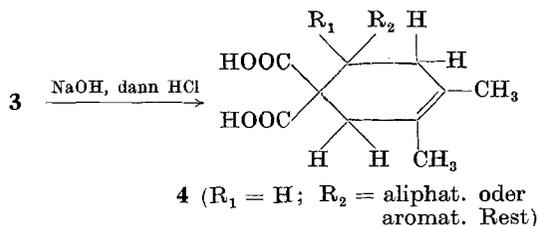
Erwartungsgemäß erhielten wir mit p-Hydroxybenzylidenmeldrumsäure, welche sich wie eine *Brønsted*säure ($pK = 9,4$) verhält³, kein

Diels—Alder-Addukt. Beim Vorliegen zweier Säurefunktionen in einem Molekül wird bei einer Säure—Basen-Reaktion stets die stärkere zuerst betätigt, so daß *p*-Hydroxybenzylidenmeldrumsäure im Falle einer Reaktion als *Lewis*säure einen höheren pK_L' -Wert als 9,4³ zeigen müßte und daher mit 2,3-Dimethylbutadien nicht reagiert.

Auch mit Hydroxy-, Alkoxy- und Aminomethylenmeldrumsäuren (1; $R_1 = H$, $R_2 = -OH$ bzw. $-OR$ bzw. $-NHR$)⁴, deren pK_L' -Werte nicht bestimmt sind, erhielten wir keine *Diels—Alder-Addukte* mit 2,3-Dimethylbutadien. Wie weit hier die eigentümliche Elektronenverteilung dieser Verbindungen eine Rolle spielt, sei vorläufig dahingestellt.

Zusammenfassung: Die auffallende Parallelität der *Lewis*säurestärke substituierter Methylenmeldrumsäuren und ihrer Reaktivität als Dienophile steht mit der bekannten Tatsache in Einklang, daß *Diels—Alder-Reaktionen* dann besonders gut ablaufen, wenn ein elektronenreiches 1,3-Dien — hier 2,3-Dimethylbutadien — an eine elektronenarme dienophile Verbindung addiert wird.

Die von uns erhaltenen substituierten Isopropylidenacylale der 3,4-Dimethyl-3-cyclohexen-1,1-dicarbonsäure (3) lassen sich leicht zu den entsprechenden Dicarbonsäuren des Typs 4 verseifen, deren Daten in Tab. 3 zusammengefaßt sind. Die NMR- und IR-Spektren dieser Verbindungen stehen in Einklang mit den Strukturen 4.



Es ergibt sich somit durch die Umsetzung von substituierten Methylenmeldrumsäuren mit 2,3-Dimethylbutadien und anschließende Verseifung der dabei erhaltenen Addukte ein einfaches Syntheseprinzip zur Darstellung von substituierten Cyclohexendicarbonsäuren des Typs 4.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Infracord 237 der Fa. Perkin-Elmer entweder an KBr-Preßlingen oder 0,01*m* Lösungen (in CHCl_3) gemessen.

Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät A-60 A der Fa. Varian aufgenommen; zur Untersuchung gelangten entweder gesättigte Lösungen in

Tabelle 2. Verbindungen **3a—r**
(R₁ = H)

	R ₂	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.		Elementaranalysen	
					ber.	gef.
3a	(CH ₃) ₂ CH	98—99	40	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	C 68,54	C 68,60
					H 8,63	H 8,65
3b	(CH ₃) ₃ C	107—110	71,5	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	C 69,36	C 69,47
					H 8,90	H 9,17
3c	C ₆ H ₅	113—115	66	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	C 72,58	C 72,83
					H 7,05	H 7,40
3d	o-O ₂ N—C ₆ H ₄	175—178	72,5	C ₁₉ H ₂₁ O ₆ N	C 63,50	C 62,86
					H 5,89	H 5,59
					N 3,90	N 3,77
3e	m-O ₂ N—C ₆ H ₄	148—150	70	C ₁₉ H ₂₁ O ₆ N	C 63,50	C 62,95
					H 5,89	H 5,59
					N 3,90	N 3,66
3f	p-O ₂ N—C ₆ H ₄	167—169	67	C ₁₉ H ₂₁ O ₆ N	C 63,50	C 63,13
					H 5,89	H 5,98
					N 3,90	N 3,70
3g	o-F—C ₆ H ₄	122—125	76	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ F	C 68,66	C 68,86
					H 6,37	H 6,21
3h	m-F—C ₆ H ₄	98—99	72	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ F	C 68,66	C 68,54
					H 6,37	H 6,32
3j	p-F—C ₆ H ₄	145—147	69	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ F	C 68,66	C 68,72
					H 6,37	H 6,43
3k	o-Cl—C ₆ H ₄	149—151	76	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Cl	C 65,42	C 65,33
					H 6,07	H 6,11
					Cl 10,17	Cl 10,90
3l	m-Cl—C ₆ H ₄	137—141	75	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Cl	C 65,42	C 65,17
					H 6,07	H 5,97
					Cl 10,17	Cl 10,28
3m	p-Cl—C ₆ H ₄	151—153	77	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Cl	C 65,42	C 65,26
					H 6,07	H 5,80
					Cl 10,17	Cl 10,51
3n	o-Br—C ₆ H ₄	165—166	84	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Br	C 58,26	C 58,13
					H 5,38	H 5,30
					Br 20,32	Br 20,10
3o	m-Br—C ₆ H ₄	150—155	71,5	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Br	C 58,26	C 58,19
					H 5,38	H 5,29
					Br 20,32	Br 20,50
3p	p-Br—C ₆ H ₄	175—178	71,5	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ Br	C 58,26	C 58,01
					H 5,38	H 5,10
					Br 20,32	Br 19,53
3q	m-OH—C ₆ H ₄	147—148	89	C ₁₉ H ₂₂ O ₅	C 69,07	C 69,23
					H 6,71	H 6,66
3r	m-CH ₃ O—C ₆ H ₄	110—111	64	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	C 69,75	C 69,77
					H 7,02	H 7,11

Tabelle 3. Verbindungen **4a—r**
(R₁ = H)

	R ₂	Schmp. (Zers.)	Ausb., % d. Th.		Elementaranalysen	
					ber.	gef.
4a	(CH ₃) ₂ CH	160—164	83,5	C ₁₃ H ₂₀ O ₄	C 64,98 H 8,39	C 65,18 H 8,42
4b	(CH ₃) ₃ C	152—157	80	C ₁₄ H ₂₂ O ₄	C 66,11 H 8,72	C 66,79 H 9,07
4c	C ₆ H ₅	175—178	82,5	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	C 70,05 H 6,61	C 70,05 H 6,67
4d	o-O ₂ N—C ₆ H ₄	164—169	71	C ₁₆ H ₁₇ O ₆ N	C 60,18 H 5,37 N 4,39	C 60,11 H 5,09 N 4,51
4e	m-O ₂ N—C ₆ H ₄	183—187	78,5	C ₁₆ H ₁₇ O ₆ N	C 60,18 H 5,37 N 4,39	C 60,14 H 5,27 N 4,58
4f	p-O ₂ N—C ₆ H ₄	185—188	79	C ₁₆ H ₁₇ O ₆ N	C 60,18 H 5,37 N 4,39	C 59,80 H 5,26 N 4,52
4g	o-F—C ₆ H ₄	164—169	85	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ F	C 65,74 H 5,86	C 65,58 H 6,07
4h	m-F—C ₆ H ₄	172—178	83	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ F	C 65,74 H 5,86	C 65,54 H 5,93
4j	p-F—C ₆ H ₄	167—172	81,5	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ F	C 65,74 H 5,86	C 65,78 H 5,82
4k	o-Cl—C ₆ H ₄	172—176	81	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Cl	C 62,24 H 5,55	C 62,43 H 5,62
4l	m-Cl—C ₆ H ₄	184—189	73	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Cl	C 62,24 H 5,55	C 61,74 H 5,50
4m	p-Cl—C ₆ H ₄	176—180	81	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Cl	C 62,24 H 5,55	C 62,18 H 5,61
4n	o-Br—C ₆ H ₄	169—174	82	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Br	C 54,40 H 4,85	C 54,56 H 5,10
4o	m-Br—C ₆ H ₄	175—180	78	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Br	C 54,40 H 4,85	C 54,32 H 4,79
4p	p-Br—C ₆ H ₄	182—186	75	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ Br	C 54,40 H 4,85	C 54,30 H 4,53
4q	m-OH—C ₆ H ₄	180—184	78	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	C 66,19 H 6,25	C 66,27 H 6,19
4r	m-CH ₃ O—C ₆ H ₄	175—179	79	C ₁₇ H ₂₀ O ₅	C 67,09 H 6,62	C 66,97 H 6,67

CDCl₃ oder — im Falle der Cyclohexendicarbonsäuren — Lösungen in D₂O/K₂CO₃; TMS diene als innerer Standard.

1. Ausgangssubstanzen

Die substituierten Methylenmeldrumsäuren⁵ sowie 2,3-Dimethylbutadien⁶ wurden nach den Angaben der Literatur synthetisiert. Die Fluorbenzylidenmeldrumsäuren wurden in analoger Weise⁵ aus Meldrumsäure und den entsprechend substituierten Benzaldehyden dargestellt:

o-Fluorbenzylidenmeldrumsäure, Schmp. 140—141° C (EtOH); Ausb. 66% d. Th.

m-Fluorbenzylidenmeldrumsäure, Schmp. 118—120° C (EtOH); Ausb. 69% d. Th.

p-Fluorbenzylidenmeldrumsäure, Schmp. 139—141° C (EtOH); Ausb. 63% d. Th.

2. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von substituierten Methylenmeldrumsäuren mit 2,3-Dimethylbutadien

Eine Lösung von 0,01 Mol der substituierten Methylenmeldrumsäure und 0,82 g (0,01 Mol) 2,3-Dimethylbutadien in 50 ml absol. CHCl₃ wird 14 Stdn. auf 70° C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand — meist nach kurzer Zeit erstarrende Öle — aus Diisopropyläther/CHCl₃ (im Falle von **3q**, **r** nur Diisopropyläther) umkristallisiert.

Ausb. und Schmp. s. Tab. 2.

3. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verseifung der Diels—Alder-Addukte **3** zu substituierten 3,4-Dimethyl-3-cyclohexen-1,1-dicarbonsäuren (**4**)

0,002 Mol des Diels—Alder-Addukts werden mit einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 20 ml *n*-NaOH versetzt und 7 Stdn. auf 90° C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Äthanol i. Vak. entfernt und die verbleibende alkal. Lösung mit verd. HCl (1:1) angesäuert. Man extrahiert 3mal mit je 50 ml Äther, wäscht die vereinigten äther. Phasen 2mal mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende feste Rückstand wird durch Umfällen aus Methanol/Wasser, im Falle von **4q** durch Umkristallisation aus Äther/Petroläther, gereinigt.

Ausb. und Schmp. s. Tab. 3.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn *H. Bieler* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) ausgeführt, die NMR-Spektren von Fräulein *H. Martinek* (Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien) aufgenommen, denen wir an dieser Stelle dafür danken. Herrn Dr. *H. Partale* (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr) danken wir für die Synthese der o-Fluorbenzylidenmeldrumsäure.

⁵ *P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely*, Mh. Chem. **95**, 53 (1964); *P. Schuster, A. Stephen, O. E. Polansky und F. Wessely*, Mh. Chem. **99**, 1248 (1968).

⁶ Organikum (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967), p. 421; *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **37**, 1754 (1915).