

Zur Kenntnis cyclischer Acylale, 8. Mitt.*

Die Acidität cyclischer Acylale substituierter Methylen-malonsäuren

Von

Gertrude Swoboda (geb. Adametz), J. Swoboda und F. Wessely

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 5. Juni 1964)

Cyclische Acylale substituierter Methylen-malonsäuren verhalten sich bei der Titration mit Alkali wie einprotonige Säuren. Die Ursache dieses Verhaltens ist eine sehr rasch verlaufende und durch Zugabe von Mineralsäure wieder umkehrbare Addition von OH^- -Ionen an die genannten Verbindungen. Es werden chemische und spektroskopische Beweise für die Struktur der durch die OH^- -Anlagerung entstandenen mesomeren Anionen beigebracht. Über Darstellung und Reaktionen einiger Acylale substituierter Methylen-malonsäuren wird berichtet.

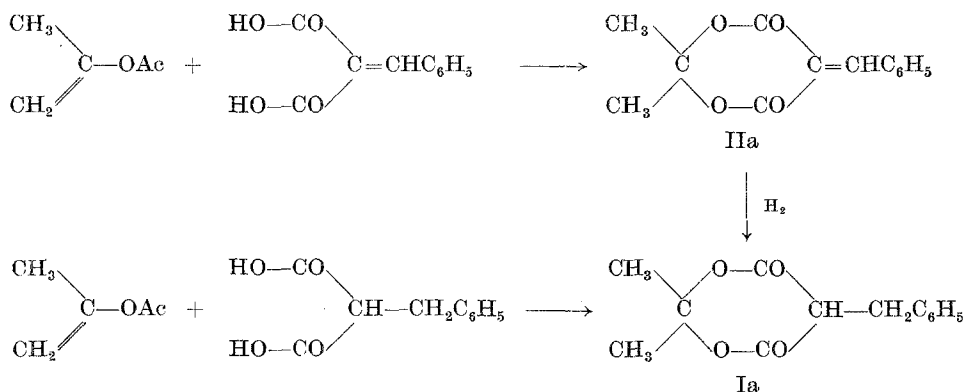
Cyclic acylals of substituted methylenemalonic acids can be titrated as monoprotic acids. The reason for such a behaviour is the very rapidly proceeding addition of OH^- to these compounds, readily reversible on addition of mineral acids. Chemical and spectroscopical evidence for the structure of the mesomeric anions formed by the addition of OH^- is given. The preparation and reactions of some acylals of substituted methylenemalonic acids are reported.

Aus Isopropyliden-malonat (I , = *Meldrumsäure*, = 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan)² oder anderen analog gebauten cyclischen Acylalen der Malonsäure entstehen durch Kondensation mit Aldehyden oder

* Einige wichtige Ergebnisse der in dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungen wurden bereits in einer kurzen vorläufigen Mitt.¹ veröffentlicht. Hier sollen die dort erwähnten Befunde ergänzt und das experimentelle Material nachgetragen werden.

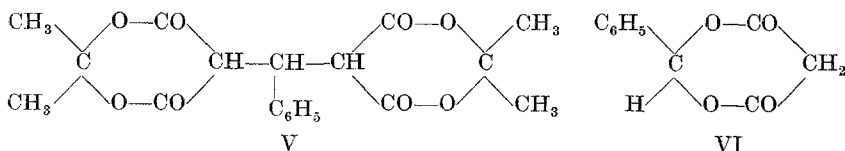
¹ Gertrude Adametz, J. Swoboda und F. Wessely, *Mh. Chem.* **92**, 802 (1961).

² A. N. Meldrum, *J. Chem. Soc. [London]* **93**, 598 (1908).



Durch Hydrierung kann IIa in Isopropyliden-benzylmalonat (Ia)^{1, 5} übergeführt werden, das andererseits auch aus 2-Acetoxypropen und Benzylmalonsäure erhalten wurde. Jeder Zweifel an der Struktur von IIa erscheint somit ausgeschlossen.

Die übliche Darstellungsmethode für IIa ist die Kondensation von I mit Benzaldehyd in Gegenwart von etwas Eisessig. Da dabei die Ausbeuten nur bei ca. 50% d. Th. liegen, wurde versucht, eine Verbesserung durch Ersatz des Benzaldehyds durch α -Methoxy-benzylchlorid zu erreichen⁶. Dessen Umsetzung mit I gab aber IIa nur in 35proz. Ausbeute; bei Verwendung des Na-Salzes von I erhielten wir 58% d. Th. IIa neben 14% Benzyliden-bis-isopropyliden-malonat (V).



Ein Versuch, I mit Benzaldehyd in Gegenwart von Acetanhydrid statt von Essigsäure umzusetzen, lieferte überwiegend Benzyliden-malonat (VI) neben wenig IIa*.

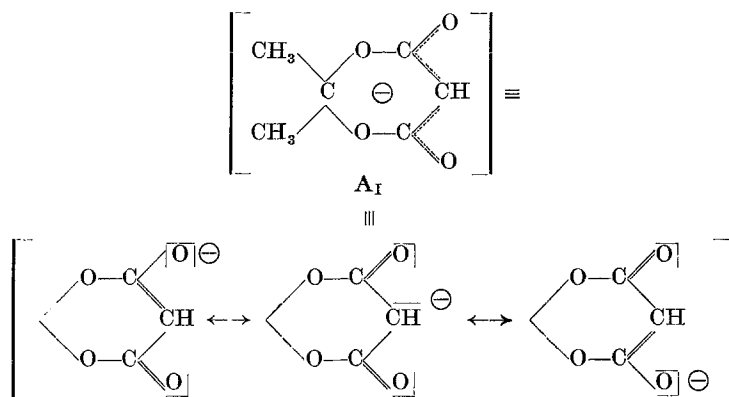
Ehe auf die Acidität von IIa oder seiner Analoga eingegangen wird, sollen noch kurz die Eigenschaften seiner Muttersubstanz, der *Meldrum*-säure (I), wiederholt werden. Es ist schon lange bekannt, daß I eine schwache Säure ist und bei der Behandlung mit OH⁻ das mesomere Anion A_I liefert.

* Inzwischen gelang es, durch eine veränderte Arbeitsmethodik die Ausbeute an IIa auf 70% zu steigern⁷. Dort sind auch für andere substituierte *Meldrum*-Säuren Ausbeuteverbesserungen beschrieben.

⁵ J. A. Hedge, C. W. Kruse und H. R. Snyder, J. Org. Chem. **26**, 992 (1961).

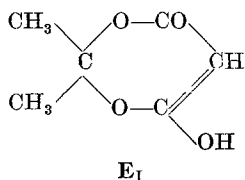
⁶ F. Straus und G. Heinze, Ann. Chem. **493**, 191 (1932).

⁷ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).



Die im Vergleich zu offenkettigen Malonestern um viele Zehnerpotenzen größere Acidität von I wurde bereits mehrfach diskutiert^{3, 8a, b, 9}, wobei insbesondere die — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei offenkettigen Verbindungen — geringe Entropieänderung beim Übergang von I in das mesomere Anion A_I herangezogen wurde. Es ist hier nicht nötig, darauf nochmals einzugehen; man hat aber festzustellen, daß das mesomere System in A_I energiearm genug ist, um eine Stabilisierung dieser Partikel und damit ihre Bildung durch Abdissoziation eines Protons aus I zu ermöglichen.

Auch das carbocyclische Analogon der Meldrum-Säure I, das Dimedon, verhält sich gleichartig. Die beiden Verbindungen unterscheiden sich nur dadurch, daß das Dimedon — in Abhängigkeit vom Lösungsmittel — mehr oder weniger in der Enolform vorliegt, während I nur in der Ketoform existent ist. Das Enol E_I konnte in keinem Fall nachgewiesen werden*.



Es wäre nun zu erwarten, daß Verbindungen wie IIa , in denen die beiden zur Dissoziation zur Verfügung stehenden Wasserstoffe am C-5

* Bezüglich einer Diskussion dieser Sachlage siehe^{8a}. Die Nichtexistenz von E_I ist der Grund, warum in dieser Arbeit das Ion A_I nicht wie früher als Enolation bezeichnet wird. Wir sind zur Ansicht gelangt, daß diese Bezeichnung, die implicit E_I als Vorläufer von A_I nahelegt, irreführend ist. Das Vorhandensein des undissoziierten Enols E_I ist keineswegs für die Entstehung von A_I notwendig.

^{8a} B. Eistert und F. Geiss, Tetrahedron [London], **7**, 1 (1959).

^{8b} B. Eistert und F. Geiss, Chem. Ber. **94**, 929 (1961).

⁹ Dissertation G. Swoboda, Univ. Wien, 1964.

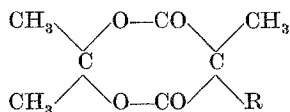
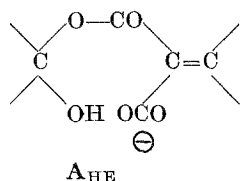
durch eine substituierte Methylengruppe ersetzt worden waren, keine sauren Eigenschaften mehr besitzen. Wie aber bereits vorweggenommen wurde, ist das Gegenteil der Fall. Zur Erklärung dieses Phänomens wurden nun drei Möglichkeiten in Betracht gezogen:

a) *Acidität eines H-Atoms*

Diese — unwahrscheinliche — Hypothese wurde durch die Feststellung, daß IIa und IVd bei der Bestimmung nach *Zerewitinoff* keinen aktiven Wasserstoff zeigten, ausgeschlossen.

b) *Reversible Acylalring-Öffnung*

Bei der Titration könnte das Anion des Halbesters A_{HE} entstehen. Es war denkbar, daß die Verseifung der zweiten Estergruppe im Gegensatz zur ersten in der Kälte äußerst langsam erfolgt und daß beim Ansäuern wieder Schließung des Acylal-Rings eintritt. Dagegen sprach aber, daß Acylale, die sich von Dialkylmalonsäuren ableiten (z. B. das Isopropyliden-dimethylmalonat VIIa), schon in der Kälte unter Verbrauch



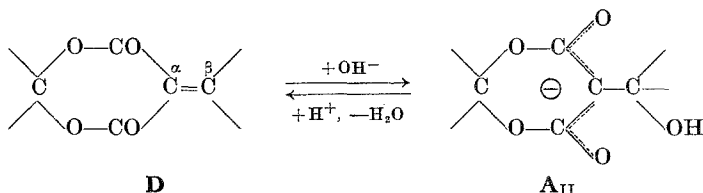
VIIa: $R = CH_3$ —

VIIb: $R = C_6H_5 \cdot CH(OCH_3)$ —

von 2 Mol Alkali irreversibel verseift werden⁴. Es besteht kein Grund zur Annahme, daß Ersatz der beiden Methylgruppen von VIIa durch die Benzylidengruppe in IIa die vollständige Verseifung verhindern sollte. Auch die UV-Spektren der alkalischen Lösungen der Acylale von substituierten Methylmalonsäuren waren, wie überhaupt die meisten experimentellen Befunde (die später erläutert werden), mit einer derartigen Ringöffnungs-Hypothese unverträglich.

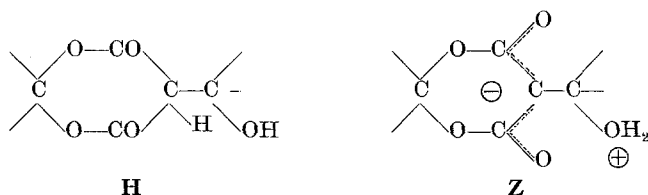
c) *Addition eines OH^- -Ions an die $C=C$ -Doppelbindung*

Die Annahme einer nucleophilen Addition von OH^- an das C_3 der aktivierten $C=C$ -Doppelbindung in der allgemeinen Struktur **D** erlaubt eine zwanglose Erklärung sämtlicher Versuchsergebnisse:



Wie man sieht, besitzt demnach das in alkalischer Lösung vorliegende A_{II} ein mesomeres System, das dem von A_I , dem Anion der *Meldrum*-säure, vollständig gleicht. Die Tatsache, daß diese Reaktion schon in sehr verdünnter Lösung mit $0,1n$ -NaOH scheinbar momentan verläuft, erscheint vorerst erstaunlich. Allerdings liegt die Halbwertszeit eines normalen Protonenaustausches im Rahmen einer normalen Säure—Basen-Reaktion bei max. 10^{-6} sec; die OH^- -Addition könnte durchaus um 5—6 Zehnerpotenzen langsamer verlaufen und dennoch unter den verwendeten experimentellen Gegebenheiten gleich schnell wie der H^+ -Austausch erscheinen.

Da beim Ansäuern der alkalischen Lösungen der Acylale substituierter Methylenmalonsäuren sofort wieder die ursprünglichen Verbindungen entstehen, muß die OH -Gruppe offenbar leicht eliminiert werden. Ob diese „Rückreaktion“ über eine hydratisierte Form H verläuft oder ob die OH -Gruppe nach Protonisierung zum Zwitterion Z direkt als H_2O eliminiert wird, kann nicht entschieden werden. Es ist nicht gelungen, eine Hydratform H zu isolieren oder ihr Vorliegen irgendwie nachzuweisen*.



Eine genauere Diskussion der Ursachen der, im Gegensatz zu den bekanntlich nicht titrierbaren offenkettigen Estern substituierter Methylenmalonsäuren, äußerst großen „Acidität“** der Acylale dieser Säuren soll hier unterlassen werden, da dieses Problem gegenwärtig — wie bereits angekündigt¹⁰ — noch eingehend untersucht wird***. Vorläufig sei nur festgestellt, daß die $C_\alpha=C_\beta$ -Doppelbindung, z. B. in IIa , sehr stark polarisiert ist und die im Wege einer Basen—Antibasen-Reaktion (Antibase = *Lewis*-Säure) stattfindende Addition des OH^- durch die Aus-

* H wäre auch als Zwischenstufe bei der Titration mit OH^- denkbar, doch bringt eine solche Betrachtungsweise nichts prinzipiell Neues, da bei der Bildung von H aus der Doppelbindungsform D der entscheidende Schritt in einer nucleophilen Addition von H_2O an das C_β von D bestünde, die gleichfalls äußerst schnell verlaufen müßte.

** Einiges über die auf potentiometrischem Weg ermittelten Zahlenangaben über die „Säurestärke“ solcher Acylale ist im exper. Teil ausgeführt. Wie bereits angekündigt¹⁰, ist eine weitere umfangreichere und detailliertere Untersuchung dieses Fragekomplexes im Gange und wird zur gegebenen Zeit mitgeteilt werden.

*** Eine eingehendere Diskussion auf der Basis des jetzt vorliegenden Materials siehe ⁹.

¹⁰ O. E. Polansky und P. Schuster, Mh. Chem. **95**, 281 (1964).

bildung eines energiearmen mesomeren Systems im Anion A_{II} ermöglicht wird. Darin ist die treibende Kraft dieser Reaktion zu suchen, wie auch aus quantenmechanischen Rechnungen^{10, 11} hervorgeht.

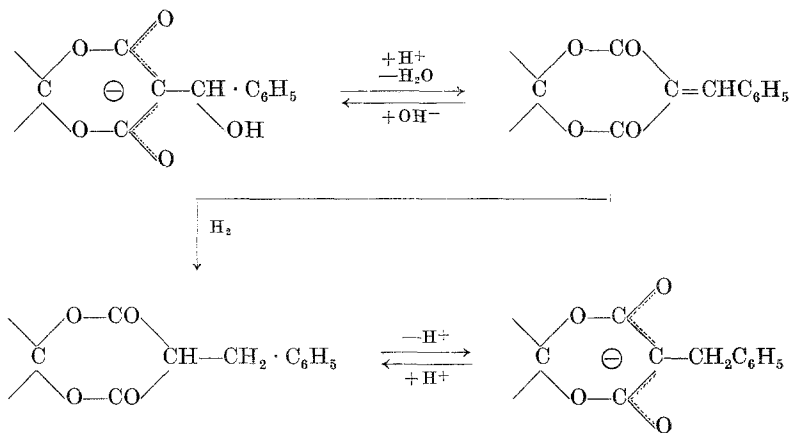
In der Folge sollen nun die experimentellen Beweise für die Struktur von A_{II} dargelegt werden.

Beweise für die Struktur des Anions A_{II}

I. Durch chemische Versuche

a) Nichthydrierbarkeit alkalischer Lösungen der cyclischen Acylale von Alkylidenmalonsäuren

In A_{II} ist die α, β -Doppelbindung verschwunden. Es war daher zu erwarten, daß sich die Alkalisalze der Acylale nicht mehr hydrieren lassen sollten. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Während z. B. IIa in der Doppelbindungsform schon unter milden Bedingungen (10% Pd—C, Alkohol, Zimmertemp., Normaldruck) unter Aufnahme von 1 Mol H_2 in die gesättigte Verbindung Ia übergeht, nehmen Lösungen seines Alkalisalzes keinen Wasserstoff auf, wie sich beispielsweise an Hand einer gegen Phenolphthalein alkalischen Lösung von IIa in Äthanol—Wasser zeigt. Ein zur Entfärbung des Phenolphthaleins gerade ausreichender Zusatz von verd. HCl genügt aber, um die Hydrierung in Gang zu bringen.



Eine geringe Menge im Gleichgewicht vorhandenes „Doppelbindungsacylal“, das laufend hydriert wird, bewirkt offenbar eine ständige Gleichgewichtsverschiebung, so daß schließlich quantitativ Ia entsteht.

Um sicher zu gehen, daß an dem negativen Hydrierungsbefund nicht eine mögliche Desaktivierung des Katalysators im alkal. Medium Schuld

¹¹ O. E. Polansky, Mh. Chem. 92, 820 (1961).

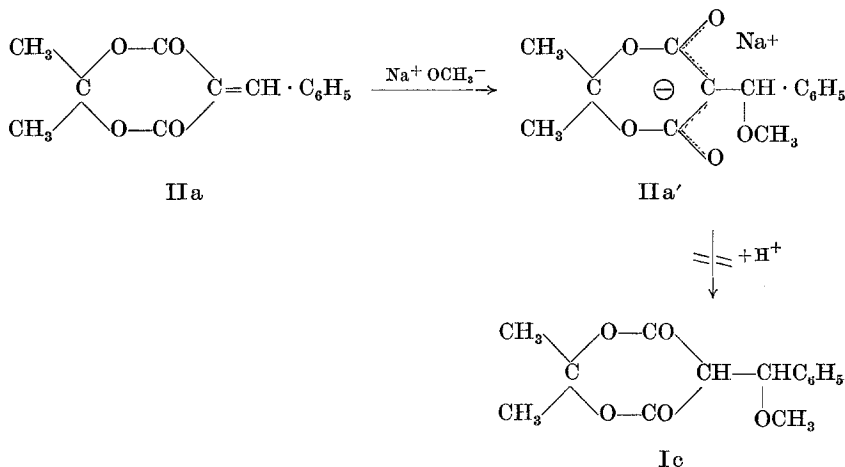
trug, wurde das Na-Salz der Zimtsäure und — als den Acylalen möglichst ähnliches System — das Na-Salz des Benzylidenmalonsäure-monoäthylesters unter denselben Bedingungen der Wasserstoffeinwirkung unterworfen. Beide Verbindungen waren auch bei großem Alkaliüberschuß glatt hydrierbar.

Auch Benzyliden-benzylidenmalonat (IV a) verhält sich in alkal. Lösung gegen katalytisch erregten H_2 indifferent, obwohl dieselbe Verbindung als Neutralsäure 3 Mol H_2 aufnimmt⁸ und unter Sättigung der C=C-Doppelbindung kombiniert mit Hydrogenolyse des Rings Toluol liefert (vgl. auch ¹²).

Man muß also aus der Nichthydrierbarkeit anionischer Acylal-Lösungen schließen, daß das Anion keine C=C-Doppelbindung mehr besitzt.

b) *Addition von Natrium-methylat an Isopropyliden-benzylidenmalonat (IIa)*

Sowohl *Meldrum*-Säure (I) als auch ihr Benzyliden-Derivat IIa lassen sich in absolutem Methanol mit 0,1 *n*-NaOCH₃-Lösung gegen Phenolphthalein wie einprotonige Säuren titrieren*. Durch Ansäuern der Lösung werden die Acylale wieder regeneriert. NaOCH₃ in CH₃OH verhält sich also erwartungsgemäß wie NaOH in Wasser, es wird nur statt OH⁻ das entsprechende OCH₃⁻ unter Ausbildung eines analogen mesomeren Anions angelagert.



In Analogie zu der schon lange bekannten NaOR-Anlagerung an Benzylidenmalonester¹⁴ gelang es, das Natrium-methylat-Anlagerungs-

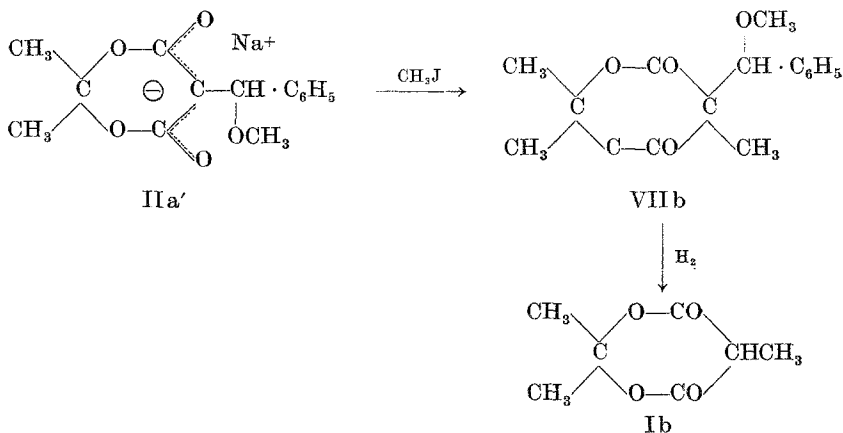
* Die Disubstitutionsprodukte der *Meldrum*-Säure, wie das Isopropyliden-dimethylmalonat (VII a) zerfallen unter Bildung des Na-Salzes des Monoesters^{4, 13}.

¹² H. Hopff und G. Hegar, *Helv. Chim. Acta* **44**, 2016 (1961).

¹³ P. J. Scheuer und S. G. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4933 (1958).

¹⁴ E. Liebermann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **26**, 1876 (1893).

produkt an IIa, das Salz IIa' zu isolieren*. Die Darstellung der entsprechenden freien Säure Ic ist nicht gelungen. Säuert man wäßrige Lösungen von IIa' mit verd. HCl an, so wird sofort IIa wiedergewonnen. IIa' liefert auch in Suspension in absol. Äther mit trockener HCl unter NaCl-Abscheidung wieder IIa**. Auch IIa' war unter den früher angeführten Bedingungen (Pd—C, Methanol) nicht hydrierbar und verhielt sich vollständig analog den OH-Anlagerungsprodukten. Zum weiteren Beweis der Konstitution von IIa' wurde versucht, eine C-Methylierung am mesomeren System des Anions zu erreichen und ein Folgeprodukt zu erhalten, das noch die C β —OCH $_3$ -Bindung enthält. Dies gelang mittels CH $_3$ J sowohl mit isoliertem IIa', das in Methanol gelöst wurde, als auch mit einer mit NaOCH $_3$ austitrierten Lösung von IIa, wobei VIIb erhalten wurde.



Verbindung VIIb verhielt sich bei Laugeeinwirkung wie ein normales 5,5-disubstituiertes Acylal. Schon 0,1 *n*-NaOH führte in der Kälte schnelle Verseifung herbei. Durch Hydrierung wurde VIIb in Isopropyliden-methylmalonat (Ib) übergeführt¹⁵.

* Bei einer klaren wäßrigen Lösung von IIa' trat nach 1stdg. Stehen starker Benzaldehyd-Geruch auf. Das dann wiedergewonnene Material enthielt nur mehr rund die Hälfte des ursprünglichen OCH $_3$ -Gehaltes. Bei Versuchen, das IIa' entsprechende OH-Anlagerungsprodukt als festes Salz zu fassen, wurden stets nur stark hygroskopische, zersetzliche Niederschläge erhalten.

** Hingegen sind die freien ROH-Anlagerungsverbindungen an C $_6$ H $_5$ CH= =C(COOR) $_2$ erhältlich. [C $_6$ H $_5$ · CHOR · C(COOR) $_2$]-Na $^+$ zerfällt nämlich in Wasser in NaOH und C $_6$ H $_5$ · CHOR · CH(COOR) $_2$, das durch Ausäthern isoliert werden kann. Beim Acylal versagt diese Methode, da die hypothetische Verbindung Ic selbst sauer sein muß und daher erst beim Ansäuern entstehen könnte. Dabei tritt aber sofort Methanol-Eliminierung ein.

¹⁵ J. Ott, Ann. Chem. **401**, 159 (1914).

II. Durch physikalische Messungen

Die UV-Spektren cyclischer Acylale von substituierten Methylenmalonsäuren

a) *Spektren in saurem und neutralem Medium.* Im Gegensatz zur Meldrum-Säure I, die zwei isolierte C=O-Gruppen besitzt, führt das konjugierte System der cyclischen Acylale von Alkyliden-malonsäuren in neutraler oder saurer Lösung zum Auftreten einer intensiven Bande in der Umgebung von 240 m μ ($\log \epsilon \cong 4$).

Tabelle 1. Absorptionsmaxima einiger Acylale mit dem System

$$\begin{array}{c} \text{---CO} \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{---CO} \end{array}$$

Verbindung	λ_{max} (m μ)	$\log \epsilon_{\text{max}}$	Lösungsmittel
II b	237,5	3,940	Äthanol, sauer*
III a	245,5	4,057	Äthanol, sauer
III b	243	4,007	Äthanol, sauer
Cycloheptyliden- isopropylidenmalonat ⁸	236	4,016	Methanol
II a.	320	4,28	Äthanol, sauer*

* 95proz. Äthanol, angesäuert mit einer Spur verd. wässr. HCl.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, absorbiert IIa, dessen Chromophor noch durch eine Phenylgruppe verlängert ist, bedeutend längerwellig und mit etwas größerer Intensität als die Alkylidenmalonsäure-Acylale. Dioxan als Lösungsmittel bewirkt bei IIa eine hypsochrome Verschiebung des Maximums auf 314,5 m μ *.

b) *Spektren in alkalischem Medium.* Das Anion der Meldrum-Säure (A_I) weist eine intensive Absorptionsbande bei 259 m μ ⁸ auf, die durch einen Alkylsubstituenten an C-5 erwartungsgemäß bathochrom verschoben wird. So absorbieren die Anionen des Cycloheptyliden-methyl- (bzw. äthyl-) malonats⁸ bei 270—275 m μ , das Anion des Isopropyliden-benzylmalonats (Ia) bei 272 m μ . Es zeigen aber auch die alkalischen Lösungen der Acylale substituierter Methylenmalonsäuren in diesem Bereich ein hohes Absorptionsmaximum, während die Bande der sauren Form verschwunden ist. Tab. 2 und die Abb. 2 und 3 sollen das verdeutlichen.

Eine derartige Übereinstimmung kann kein Zufall sein. Zweifellos handelt es sich in allen diesen Fällen um das gleiche absorbierende π -System, das sowohl im Anion A_I als auch im Anion A_{II} für die Absorption verantwortlich ist, wobei je nach Art der Substituenten kleine Verschie-

* Positive Solvatochromie = Verschiebung von π — π^* -Absorptionsbanden mit zunehmender Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels ins Längerwellige.

Tabelle 2.
Absorptionsdaten einiger Acylale in alkalischem Medium

Anion der Verbindung	$\lambda_{\max}$ (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$	Lösungsmittel
II a	262,5	4,25	80proz. Äthanol, die äquiv. Menge NaOH enthaltend
III b	262	4,22	— „ —
II b	266	4,20	— „ —
I (=A _I)	259	ca. 4,33	„basisches“ Methanol ^{8a}
Cycloheptyliden-methyl- (bzw. äthyl-) malonat	270—275	ca. 4,3	„basisches“ Methanol ^{8a}
I a	272	4,32	Äthanol/Wasser, die äquiv. Menge NaOH enthaltend
II a'	262	4,30	Methanol

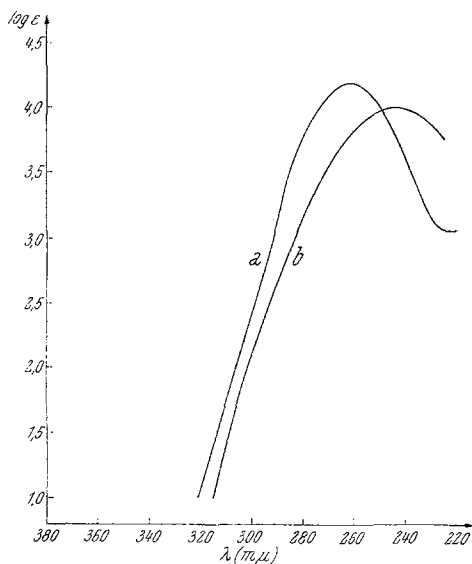


Abb. 2

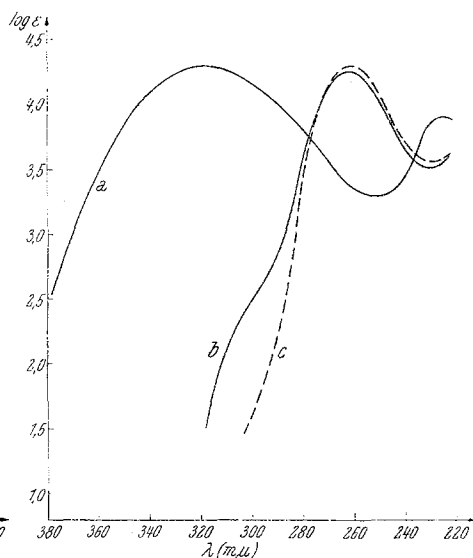


Abb. 3

Abb. 2. UV-Spektren von Isopropyliden-cyclohexyldienmalonat (III b) in saurem und alkalischem Medium

Kurve a: in 80proz. Äthanol, die äquiv. Menge NaOH enthaltend
Kurve b: in 95proz. Äthanol, angesäuert mit einer Spur verd. wäßr. HCl

Abb. 3. UV-Spektren von Isopropyliden-benzylidenmalonat (II a) in saurem und alkalischem Medium. UV-Spektrum des NaOCH₃-Anlagerungsproduktes (II a')

Kurve a: II a in 95proz. Äthanol, angesäuert mit einer Spur verd. wäßr. HCl
Kurve b: II a in 80proz. Äthanol, die äquiv. Menge NaOH enthaltend
Kurve c: II a' in absol. Methanol

bungen von $\lambda_{\max}$ auftreten. Der resultierende Substituenteneinfluß ist bei den OH-Additionsprodukten gering, wohl weil die OH-Gruppe am C₃ durch ihren —I-Effekt die Einflüsse der anderen Liganden an diesem C-Atom abschwächt.

Besonders auffällig ist das Verschwinden der langwelligen Bande des Acylals II a bei 320 m μ , denn in diesem Fall bringt die Addition des OH

an die C=C-Doppelbindung eine Aufhebung der Wechselwirkung zwischen Phenyl- und Carbonylsystem mit sich. Dadurch unterscheidet sich das Anion von IIa praktisch nicht mehr von den Anionen der Verbindungen IIb und IIIb*. Bei den Kondensationsprodukten der *Meldrum*-Säure mit aliphatischen Ketonen ergibt sich insoferne ein anderes Bild, als die Verschiebung der Maxima beim Übergang sauer $\rightarrow$ alkalisch in umgekehrter Richtung als bei IIa, also bathochrom, erfolgt.

Schließlich soll noch einmal auf die Verhältnisse beim Isopropylidenbenzylidenmalonat (IIa) zurückgekommen werden. Sein Anion, gleichgültig, ob es durch Versetzen einer alkoholischen oder wäßrig-alkoholischen Lösung von IIa mit einer äquivalenten Menge OH⁻-Ionen oder durch Auflösen des isolierten NaOCH₃-Anlagerungsproduktes IIa' in Methanol erhalten wurde, hat offenbar immer dasselbe π -System (vgl. Abb. 3 und Tab. 2)**. Auch die Reversibilität der OH-Addition manifestiert sich in seinem Spektrum: Zugabe von Lauge zu einer Lösung von IIa führt zum Auftreten des Spektrums des Anions, nach Zusatz von Mineralsäure erhält man wieder die ursprüngliche Kurve.

Die UV-Spektren bilden also die wesentlichste Stütze für die Theorie der OH-Addition, weil sie die Existenz eines — dem Anion der *Meldrum*-Säure analogen — mesomeriestabilisierten Anions bei den Acylalen von substituierten Methylenmalonsäuren unmittelbar belegen. Die UV-Spektren zeigen — wie die Nichthydrierbarkeit dieser Verbindungen in alkalischer Lösung —, daß bei der Titration Reaktion an der Doppelbindung eintritt; sie sind hingegen mit einer Ringöffnungshypothese unvereinbar***.

Verschiedenes

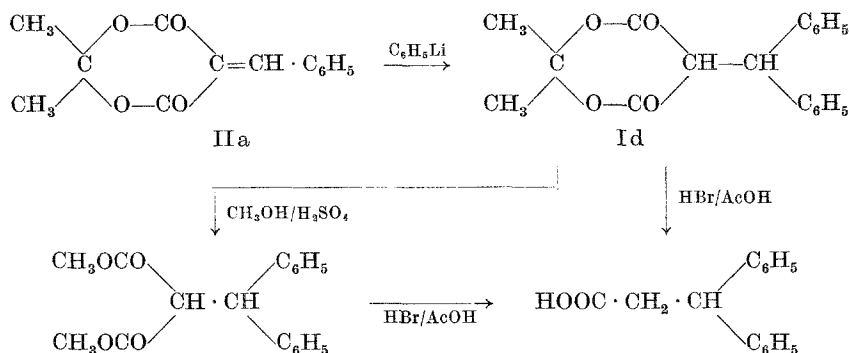
Abschließend sei noch über einige im Zusammenhang mit den früher besprochenen Fragen durchgeführte Reaktionen mit cyclischen Acylalen von Alkylidenmalonsäuren und die Darstellung einiger solcher Verbindungen berichtet.

* Die isolierte Phenylgruppe hat zwar im selben Gebiet eine Bande, doch ist diese, entsprechend einem „verbotenen“ $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang nur von geringer Intensität und muß daher nicht weiter berücksichtigt werden. Im Spektrum von VII b, bei dem die CO-Gruppen nichts mehr zur Absorption beitragen können, scheint diese Absorptionsbande isoliert auf ($\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon_{\max} = 2,52$).

** Der Unterschied OH/OCH₃ wirkt sich UV-spektroskopisch nicht aus, da das Molekül in einem protischen Lösungsmittel gelöst ist und man zwischen intramolekularen (können beim OH-Anlagerungsprodukt auftreten) und intermolekularen H-Brücken nicht unterscheiden kann. Die nähere Umgebung — einschließlich der Solvathülle — des absorbierenden π -Elektronensystems ist jedenfalls immer gleich.

*** Im Falle einer Acylalring-Öffnung müßte z. B. das Anion von II a in einem ganz anderen Bereich absorbieren als das Anion von II b.

Reaktion von Isopropyliden-benzylidenmalonat IIa mit Phenyllithium führte zum erwarteten Isopropyliden-benzhydrylmalonat (Id), das auf dem im Formelschema angegebenen Weg zur β,β -Diphenyl-propionsäure abgebaut wurde:



Titration von IIa mit KCN-, bzw. Na_2CO_3 -Lösung: Titriert man IIa mit KCN-Lösung, bzw. eine Na_2CO_3 -Lösung mit einer Lösung von IIa und verfolgt den Reaktionsverlauf potentiometrisch, so findet man eine Kurve, die der mit NaOH erhaltenen gleicht und einen Potentialsprung beim Molverhältnis 1:1 aufweist. Da die Reaktionsgemische nicht aufgearbeitet wurden, läßt sich allerdings über die Natur der an IIa angelagerten nucleophilen Partikeln keine Aussage machen. Es kann sich entweder um Carbonat- bzw. Cyanid-Ion, oder aber um durch deren Hydrolyse gebildete OH-Ionen handeln.

Synthese und Eigenschaften einiger Acylale: Bei Isopropyliden-cyclohexylidenmalonat (IIIb)¹⁶ konnte die Ausbeute durch Einsatz von absolutem Pyridin an Stelle von Dimethylformamid von 18 auf 62% d. Th. erhöht werden. Katalytische Hydrierung dieser Verbindung lieferte Isopropyliden-cyclohexylmalonat (Ie). Isopropyliden-cyclopentylidenmalonat (IIIa) und Isopropyliden-isopropylidenmalonat (IIb)⁵ wurden auf die gleiche Weise dargestellt wie IIIb.

Benzyliden-(p-nitrobenzyliden)-malonat (IV b) wurde dargestellt, um den Einfluß der Nitrogruppe auf den „pK“-Wert (siehe exper. Teil) seiner Muttersubstanz IV a zu studieren. Leider gelang dies nicht, da IV b in dem bei unserer Versuchsserie angewandten Lösungsmittelgemisch sehr schlecht löslich war. In sehr wasserarmem Medium läßt sich IV b als einprotonige Säure titrieren und durch Ansäuern regenerieren. Das ebenfalls dargestellte Benzyliden-(p-carbomethoxy-benzyliden)-malonat (IV c) war deswegen interessant, weil es sowohl eine normale Carboxylgruppe als auch die „saure“ Alkylidenacylal-Gruppierung enthält. Tatsächlich ließ sich IV c als zwei-protonige Säure titrieren. Die OH-Anlagerung an die α,β -Doppelbindung des Acylalsystems wird also durch Ausbildung eines Carboxylations in einem — allerdings entfernten — Teil des Moleküls nicht behindert.

¹⁶ H. R. Snyder und C. W. Kruse, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 1942 (1958).

Experimenteller Teil

Allgemeines

Bei der Aufarbeitung von Reaktionsgemischen erhaltene Lösungen der Produkte in mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln (meist Äther) wurden immer vor dem Eindampfen mit NaCl getrocknet. Das Abdampfen organischer Lösungsmittel im Vak. erfolgte meist auf einem Rotationsverdampfer.

Bei Destillationen im Kugelrohr werden die angewandten Bedingungen in der Form ($^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$) angegeben; die Temperatur ist jene des verwendeten Luftbads. Bei Destillationen im Fraktionierkolben erfolgt die Angabe in der Form $\text{Sdp.}_{\text{Torr}} = ^{\circ}\text{C}$, hier entspricht die Temp. der Siedetemp. der Substanz.

Schmelzpunkte (Schmp.) wurden auf einem *Kofler*-Heiztisch bestimmt.

Katalytische Hydrierungen erfolgten durchwegs bei Raumtemp. und Normaldruck.

Äquivalenzgewicht-Bestimmungen an Acylalen erfolgten nach Lösen der Substanz in einem organischen Lösungsmittel (säurefreies Methanol, Aceton p. A., säurefreies Dioxan) und Versetzen mit etwas Wasser durch Titration mit 0,1*n*-NaOH gegen Phenolphthalein. Zur Wiedergewinnung der ursprünglichen Acylale wurde die Titrationslösung mit verd. HCl angesäuert und das ausgefallene Produkt nach kurzem Stehen abgesaugt. Die auf diese Weise in wechselnder Ausbeute wiedergewonnenen Acylale waren stets mit dem Ausgangsmaterial identisch (Misch-Schmp.).

Analysen wurden von den Herren Doz. Dr. G. Kainz, Dr. J. Zak und H. Bieler, alle Univ. Wien, ausgeführt.

Darstellung und Reaktionen einiger Acylale

Benzyliden-malonat (VI)

Aus Isopropylidenmalonat (I) und Benzaldehyd.

1,44 g (10 mMol) I wurden mit 1,6 g (15 mMol) Benzaldehyd und 1 g (10 mMol) Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei bald Braunfärbung eintrat. Die beim Erkalten teilweise erstarrende Masse lieferte beim Digerieren mit kaltem Äther weiße Kristalle, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Nach Umkrist. aus Methanol: 0,5 g (26% d. Th.) VI, Schmp. 140—145° (Zers.). Bei zwei anderen Versuchen wurde die Reaktionstemp. herabgesetzt, die Reaktionszeit aber verlängert. Die Ausbeute an — durch seine Schwerlöslichkeit in Äther leicht abtrennbarem — VI stieg, aus der Mutterlauge konnte jeweils etwas II a gewonnen werden. Diese Darstellungsmethode von VI ist nicht empfehlenswert.

Isopropyliden-benzyliden-malonat, (II a)

a) Zur Darstellung aus I und Benzaldehyd^{3, 7}:

Die Reinigung des Produktes erfolgt am besten durch Umlösen aus Diisopropyläther (Kristallisation bei ca. — 20°). Auch Umfällen aus Äther/Petroläther oder Methanol/Wasser ist brauchbar. II a ist im Kugelrohr — sofern es schon vorgereinigt wurde — bei 140°/0,01 Torr unzersetzt sublimierbar.

b) Aus Na-Isopropylidenmalonat und Benzaldehyd:

3 g I wurden durch Zugabe der äquiv. Menge 10proz. wäsr. NaOH in das Na-Salz übergeführt, dann ein geringer Überschuß (2,6 g) Benzaldehyd

zugegeben und die sich bald intensiv gelb färbende Lösung 2 Tage stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser und Abtrennung von nicht umgesetztem Benzaldehyd durch Ausäthern wurde angesäuert und über Nacht bei 5° stehen gelassen. Das abgeschiedene Öl bildete Kristalle vom Schmelzbereich 50—140°. Beim Behandeln mit kaltem Methanol blieb V (weißes Pulver, Roh-Schmp. 145—157° [Zers.]) zurück; das Filtrat ergab beim Füllen mit Wasser 0,5 g (10% d. Th.) II a mit Schmp. 84°. Eine Wiederholung des Versuches in Dioxan/Wasser als Lösungsmittel unter sonst gleichen Bedingungen lieferte nur V; es konnte kein II a gefunden werden.

c) Aus Benzylidenmalonsäure und 2-Acetoxypropen:

Eine Suspension von 9,6 g Benzylidenmalonsäure in 6,2 g 2-Acetoxypropen wurde mit 2 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und über Nacht geschüttelt. Das braune, nicht völlig homogene Reaktionsgemisch wurde mit Eis zersetzt, wobei sich ein Öl abschied. Die Lösung dieses Öls in Methanol wurde 2mal mit Aktivkohle behandelt und dann mit Wasser gefällt. Es schieden sich 3 g (25% d. Th.) leicht bräunlich verfärbte Kristalle von II a aus; Schmp. 82—84° (Misch-Schmp.).

d) Aus Isopropyliden-malonat (I) und α -Methoxy-benzylchlorid:

1,44 g (10 mMol) I, 2 ml (ca. 14 mMol) α -Methoxybenzylchlorid⁶ und 5 ml absol. Tetrahydrofuran wurden getrennt vorgekühlt und dann gemischt. Die orangebraun verfärbte Lösung wurde nach Stehen über Nacht mit Äther und Wasser versetzt. Die äther. Phase wurde bei 25° im Vak. eingedampft und das zurückgebliebene gelbe Öl zur Entfernung von Benzaldehyd mit Petroläther behandelt. Es schied sich ein braunes, bald kristallin erstarrendes Öl ab. Digerieren mit kaltem Äther führte zu 0,5 g (22% d. Th.) leicht bräunlicher Kristalle vom Schmp. 50—70°, aus denen durch Umlösen aus wenig Methanol etwas II a, Schmp. 81—83° (Misch-Schmp.) erhalten wurde.

Bei einem zweiten Versuch wurden 2,5 g (15 mMol) Na-Salz von I (erhalten durch Titration einer methanol. Lösung von 3 g I mit $NaOCH_3$ -Lösung gegen Phenolphthalein, Füllen mit absol. Äther, Zentrifugieren, Waschen mit einem Methanol—Äther-Gemisch und Trocknen im Vak.; Ausb. 2,8 g, nicht hygroskopisches, weißes Pulver) in absol. Äther suspendiert und 3,1 ml (ca. 2,2 mMol) α -Methoxybenzylchlorid zugegeben. Nach Schütteln über Nacht wurde abgesaugt und der Niederschlag (1,1 g, in Wasser teilweise löslich) mit Äther gewaschen. Der in Wasser unlösliche Teil des Niederschlags bestand aus 0,4 g (14% d. Th.) V. Aus der äther. Lösung konnten durch Füllen mit Petroläther und Stehenlassen bei 5° 2,0 g (58% d. Th.) II a erhalten werden; nach Umfällen aus Methanol/Wasser: Schmp. 82—84°.

Über Versuche zur Darstellung von II a aus I und Benzaldehyd in Gegenwart von Acetanhydrid wurde bereits vorher unter Benzyliden-malonat berichtet.

Eine Zerewitinoff-Bestimmung an II a in Pyridin bei 20° ergab keinen akt. Wasserstoff.

Isopropyliden-isopropylidenmalonat (II b)

0,7 g I, 0,4 ml Aceton (p. A.) und 1 ml absol. Pyridin wurden 5 Tage bei Raumtemp. verschlossen stehen gelassen. Das Pyridin wurde im Vak. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es schieden sich 0,22 g (25% d. Th.) Kristalle von rohem II b ab; nach Umfällen aus Methanol/Wasser: Schmp. 74,5 — 76°.

Äquiv.-Gew. in Methanol/Wasser gegen Phenolphthalein: Ber. 184, gef. 188. Auf die Alkalilöslichkeit von II b dürfte auch der von den Erstdarstellern⁵ beschriebene Ausbeuteverlust bei einem Versuch einer Trennung von I und II b mittels Sodalösung zurückzuführen sein. Die Acidität von II b wurde von diesen Autoren nicht erkannt.

Isopropyliden-cyclopentylidenmalonat (III a)

1,44 g (10 mMol) I, 0,84 g (10 mMol) frisch destill. Cyclopentanon und 2,5 ml absol. Pyridin wurden 1 Tag stehen gelassen. Nach Aufarbeitung, wie bei II b beschrieben: 0,71 g (34% d. Th.) III a, nach Umfällen aus Aceton/Wasser: Schmp. 78—79°.

III a ($C_{11}H_{14}O_4$). Ber. C 62,84, H 6,71. Gef. C 63,08, H 6,67.

Äquiv.-Gew. in Methanol/Wasser ber. 210, gef. 213. Gegen Ende der Titration schien sich der Alkaliverbrauch etwas zu verlangsamen (jeweils kurzzeitige Rosafärbung nach Laugezugabe), doch war der Endpunkt deutlich zu erkennen. Nach der Titration wurden 38% des eingesetzten III a mit Schmp. 77—78° (Misch-Schmp.) regeneriert.

Isopropyliden-cyclohexylidenmalonat (III b)

1,44 g (10 mMol) I, 0,98 g (10 mMol) frisch destill. Cyclohexanon und 2,5 ml absol. Pyridin wurden wie bei III a beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausb. 45% d. Th. III b, nach Umfällen aus Aceton/Wasser und Methanol/Wasser: Schmp. 86—87°. Bei einem zweiten, größeren Ansatz betrug die Rohausbeute 62%, die Reinausbeute 57% d. Th.

III b ($C_{12}H_{16}O_4$). Ber. C 64,27, H 7,19. Gef. C 64,39, H 7,03.

Es wurde eine Bestimmung nach Zerevitinoff (in Anisol, 20°) durchgeführt, die 0,03% akt. H (berechnet für 1 akt. H: 0,45%) ergab. Die Äquiv.-Bestimmung in Methanol/Wasser ergab 232 (ber. 224), der etwas zu hoch gefundene Wert erklärt sich aus der schon vor Ende der Neutralisationsreaktion auftretenden Rosafärbung, die eine genaue Erkennung des Umschlagpunkts erschwerte. Nach der Titration konnten 58% des eingesetzten III b regeneriert werden.

Benzyliden-(p-nitrobenzyliden)-malonat (IV b)

1,5 g (10 mMol) p-Nitrobenzaldehyd wurden in 4 ml absol. Pyridin gelöst und 1,92 g (10 mMol) VI zugegeben. Nach Stehen über Nacht, Abdampfen des Pyridins im Vak. und Digerieren des Rückstands zuerst mit Äther, dann mit Methanol wurden die erhaltenen weißen Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen. 1,62 g = 50,4 d. Th. IV b, Schmp. 202 bis 204° (Umkristallisieren führte nur zur Verschlechterung des Schmp. und zu Verlusten durch Zersetzung).

IV b ($C_{17}H_{11}NO_6$). Ber. C 62,77, H 3,41, N 4,31.
Gef. C 63,36, H 3,77, N 3,99.

Äquiv.-Gew. in Aceton/Wasser gef. 314, ber. 325. IV b konnte aus der austitrierten Lösung regeneriert werden (Misch-Schmp.).

Benzyliden-(p-carboxymethoxy-benzyliden)-malonat (IV c)

0,60 g (p-Formylphenoxy)-essigsäure wurden in 2 ml absol. Pyridin gelöst und mit 0,48 g VI versetzt. Beim Stehen über Nacht schieden sich

Kristalle ab, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. 0,5 g (56% d. Th.) rohes IV c, nach Umlösen aus Äthanol: Schmp. 179—180° (Zers.). Äquiv.-Gew. in Dioxan/Wasser gef. 180, ber. für 2 Äquiv. Alkali 177. Aus der Titrationslösung konnten 21% des eingesetzten IV c regeneriert werden (Misch-Schmp.).

Ein Versuch, die Kondensation von (p-Formylphenoxy)-essigsäure in Dioxan in Gegenwart von etwas Eisessig durchzuführen, ergab IV c in nur 10proz. Ausb.

Isopropyliden-benzylmalonat (I a), Hydrierung von II a

Alle Hydrierungen wurden mit 10% Pd—C als Katalysator vorgenommen.

a) Hydrierung von II a:

0,5 g II a lieferten unter Aufnahme von 1,1 Mol H₂/Mol II a (nach 5 Min. waren 90% der angegebenen Wasserstoff-Menge verbraucht) I a, Schmp. 77—80°, nach Abdampfen des Lösungsmittels Äthanol. Nach Umfällen aus Methanol/Wasser und dann Äther/Petroläther Schmp. 80—81°.

I a (C₁₃H₁₄O₄). Ber. C 66,65, H 6,02. Gef. C 66,56, H 5,88.

Äquiv.-Gew. in Äthanol/Wasser gef. 237, ber. 234. Nach der Titration konnten 95% des eingesetzten I a rückgewonnen werden.

Zu I a gelangt man auch durch katalytische Hydrierung eine Spur Alkaliunterschuß enthaltender Lösungen von II a in NaOH oder NaOCH₃-Lösungen (also Lösungen von II a' oder des entsprechenden OH-Anlagerungsproduktes, die im Gleichgewicht noch eine kleine Menge II a enthalten). So wurden 0,338 g II a in Methanol gelöst und mit 0,1n-NaOH gegen Phenolphthalein gerade austitriert, dann wurden 3 Tr. 0,1n-HCl zugegeben und wie oben hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme (0,98 Mol H₂/Mol II a) erfolgte wesentlich langsamer. Ausb. 0,31 g = 91% d. Th. I a mit Schmp. 79—81°.

Hydrierungsversuche an II a in Gegenwart von Alkaliüberschuß: 0,5 g II a, in Äthanol gelöst und mit geringem Überschuß an verd. NaOH versetzt, zeigten nach 3 Stdn. keine Wasserstoff-Aufnahme. Es konnten roh 0,4 g II a, Schmp. 77—83° regeneriert werden, nach Umfällen aus Methanol/Wasser Schmp. 82—84° (Misch-Schmp.).

Auch eine Lösung des durch NaOCH₃-Anlagerung an II a erhaltenen Salzes II a', der ein geringer NaOCH₃-Überschuß zugesetzt worden war, zeigte bei der katalyt. Hydrierung keine Wasserstoff-Aufnahme, auch nicht nach Zusatz von Wasser. Nach Ansäuern wurde II a zurückgewonnen.

Eine analoge Nichthydrierbarkeit wurde auch beim Na-Salz des Benzyliden-benzylidenmalonats (IV a) festgestellt. Auch hier konnten nach 24 Stdn. von 0,5 g eingesetztem IV a 0,3 g zurückgewonnen werden.

b) Aus Benzylmalonsäure und 2-Acetoxypropen:

4,8 g Benzylmalonsäure wurden in 3,2 ml 2-Acetoxypropen und 2 Tr. konz. H₂SO₄ suspendiert. Unter Braunfärbung bildete sich allmählich eine klare Lösung. Nach Stehen über Nacht wurde mit Wasser versetzt; das sich abscheidende braune Öl erstarrte teilweise kristallin. Das Produkt wurde auf einem Tonteller von Schmierölen befreit, zuerst aus Methanol (unter Kühlung auf —70°) und dann aus Äther/Petroläther umgelöst. 1 g = 17% d. Th. I a, Schmp. 78—81° (Misch-Schmp.).

Hydrierungsversuche von Vergleichssubstanzen

Sowohl die Hydrierungsbedingungen als auch die Aufarbeitung entsprachen völlig denen bei den Acylalen. Das Na-Salz der Zimtsäure nahm

in Äthanol/Wasser binnen 15 Min. 98% der berechneten H_2 -Menge auf, auch bei Anwendung eines Alkaliüberschusses wurden 1 Mol H_2 /Mol Zimtsäure aufgenommen (55% binnen 15 Min.).

Ein vollständig gleiches Verhalten zeigte auch das Na-Salz des Benzyliden-malonsäure-monoäthylesters. Ohne Alkaliüberschuß wurden 79% des insgesamt aufgenommenen Wasserstoffs (1 Mol H_2 /Mol Substrat) innerhalb 10 Min. verbraucht, bei Anwendung von Alkaliüberschuß 41% binnen 10 Min.

Isopropyliden-cyclohexylmalonat (I e)

1 g III b nahm mit 10proz. Pd—C als Katalysator in Methanol 1,05 Mol H_2 /Mol III b (88% davon innerhalb 45 Min.) auf. Da während der Hydrierung weiße Nadeln ausgefallen waren, wurde heiß vom Katalysator abgesaugt. Der nach Abdest. des Methanols im Vak. zurückgebliebene Rückstand bestand aus weißlichen Nadeln vom Schmp. 120—127°. Nach Umfällen aus Aceton/Wasser 0,85 g (84% d. Th.) mit Schmp. 127—130°, nach nochmaligem Umfällen aus Methanol/Wasser Schmp. 129,5—130,5°.

$C_{12}H_{18}O_4$. Ber. C 63,70, H 8,02. Gef. C 63,60, H 8,03.

Addition von $NaOCH_3$ an II a, Isolierung des Anlagerungsproduktes II a'

a) Titration von II a mit $NaOCH_3$ -Lösung:

Titration von II a mit 0,1*n*- $NaOCH_3$ -Lösung in absol. Methanol ergab gegen Phenolphthalein (wegen der schlechten Erkennbarkeit des Indikatorumschlags in diesem Milieu wurde ein gleiches Volumen reines Lösungsmittel mit $NaOCH_3$ -Lösung auf einen bestimmten Farbton gebracht und die dazu benötigte Menge an Alkalilösung bei der Titration der Substanz auf den gleichen Farbton in Abzug gebracht) das Äquiv.-Gew. 228, ber. 232.

b) Präparative $NaOCH_3$ -Anlagerung:

1 g = 4,3 mMol II a wurde in absol. Äther gelöst und tropfenweise mit 1*n*-absol.-methanol. $NaOCH_3$ -Lösung versetzt. Vorübergehend fiel ein weißer Niederschlag aus, der bei weiterer $NaOCH_3/CH_3OH$ -Zugabe (insgesamt 5 ml = 5 mMol) wieder in Lösung ging. Zusatz eines größeren Überschusses an absol. Äther bewirkte eine zuerst ölige Fällung, die beim Kratzen bald kristallin wurde. Das Produkt II a' wurde abgesaugt, mit Äther/Methanol gewaschen und getrocknet; es zeigte ein von der Anheizgeschwindigkeit abhängiges Zersetzungsintervall von ca. 165—180°. Während sich die wäßrige Lösung des Rohproduktes — wohl durch einen Gehalt an überschüssigem $NaOCH_3$ — bei Zusatz von Phenolphthalein tief rot färbte, war dies bei einem 2mal aus Methanol/Äther umgefällten Material nicht mehr der Fall. II a' ist löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und Dimethylformamid, schwer löslich in Äther und Benzol.

II a' ($C_{14}H_{15}O_5Na$). Ber. OCH_3 10,8, Na 8,0. Gef. OCH_3 10,6, Na 7,9.

II a' wurde auch durch Titration einer Lösung von II a in absol. Methanol mit 1*n*- $NaOCH_3$ -Lösung im gleichen Lösungsmittel gegen Phenolphthalein, Einengen der Lösung im Vak. unter Feuchtigkeitsausschluß bei maxim. Raumtemp., Füllen mit Äther und Weiterbehandlung wie oben erhalten.

Behandlung einer wäßrigen Lösung von II a' mit verd. HCl gab II a vom Schmp. 78—83° (Misch-Schmp.), eine Suspension von II a' in absol. Äther lieferte mit trockener HCl nach einiger Zeit NaCl, von dem abfiltriert wurde, und eine Ätherphase, die als Eindampfrückstand weiße Kristalle

vom Schmp. 73—76° hinterließ. Es handelte sich hierbei um eine tiefer-schmelzende Modifikation von II a, ein Misch-Schmp. mit einer normal bei 81—83° schmelzenden Probe zeigte keine Depression. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits an einer aus Cyclohexan auskristallisierten Probe von II a beobachtet¹⁷.

Isopropyliden-methyl-(α -methoxybenzyl)-malonat (VII b); Methylierung von II a'

a) Ausgehend von isoliertem II a':

1,7 g II a' wurden in möglichst wenig absol. Methanol gelöst und nach Versetzen mit 4 g CH₃J in einer dunklen Flasche 4 Tage stehen gelassen. Nach dem Einengen im Vak. bei Raumtemp. wurde mit Wasser versetzt; das ölig ausfallende Produkt erstarrte bald, im Filtrat konnte J⁻ nachgewiesen werden. Aus 0,27 g gelblichem, klebrigen Rohprodukt wurden durch Umfällen aus Methanol/Wasser 0,165 g (10% d. Th.) VII b als weiße Nadeln mit Schmp. 122—123° erhalten.

VII b (C₁₅H₁₈O₅). Ber. C 64,73, H 6,52, OCH₃ 11,1.
Gef. C 64,92, H 6,96, OCH₃ 10,9.

VII b zeigte bei einem Titrationsversuch in Methanol/Wasser allmählichen Alkaliverbrauch unter Verseifung des Acylals.

b) Ausgehend von II a:

1,2 g II a wurden in absol. Methanol mit NaOCH₃ gegen Phenolphthalein neutralisiert. Die Lösung wurde dann im Hochvak. (0,05 Torr bei max. 20° Badtemp.), unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 3 ml eingengt und nach Zugabe von 3 ml CH₃J mehrere Tage stehen gelassen. Dann wurde Wasser zugesetzt, ausgeäthert und die äther. Phase zwecks Entfernung von beigemengtem II a mit verd. NaOH gewaschen. Der nach Abdampfen des Äthers im Vak. erhaltene Rückstand kristallisierte; Schmp. 119—122° (VII b). Nach Umfällen aus Methanol/Wasser und Umlösen aus Diisopropyläther: Schmp. 122,5—123,5°.

c) Hydrierung von VII b zu Isopropyliden-methylmalonat (I b):

In Methanol mit 10proz. Pd—C als Katalysator war keine Wasserstoffaufnahme zu beobachten. Hingegen nahmen 0,3 g VII b in Eisessig mit Pd-Mohr als Katalysator innerhalb 2 Stdn. 2,1 Mol H₂/Mol VII b auf. Die Lösung wurde dann stark mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Aus der Ätherlösung wurde durch Eindampfen I b, weiße Kristalle vom Schmp. 107—114°, Äquiv.-Gew. gef. 164, ber. 158, nach Umlösen aus Äther/Petroläther Schmp. 113—114° (Misch-Schmp.), erhalten.

Isopropyliden-benzhydrylmalonat (I d); Reaktion von II a mit Phenyllithium

a) Darstellung von Id:

Zu einer Lösung von 5,25 g (22,6 mMol) II a in absol. Äther wurden 30 ml absol. C₆H₅Li-Lösung (Gehalt ca. 29 mMol) unter Rühren zutropfen gelassen. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der gegen Ende gelb und schließlich rot-

¹⁷ J. A. Hedge, C. W. Kruse und H. R. Snyder, J. Org. Chem. **26**, 3166 (1961).

braun wurde. Dann gab man eine Lösung von Essigsäure in Äther und endlich Wasser zu. Es bildeten sich zwei klare Schichten. Aus der wäßr. Phase schied sich beim Ansäuern mit verd. HCl ein Öl ab, das bald soweit erstarrte, daß es abgesaugt werden konnte; aus der Ätherphase wurde durch Abdampfen ein beim Anreiben mit etwas Äther teilweise kristallisierendes Öl erhalten. Alle kristallisierten Fraktionen stellten dieselbe, saure Verbindung Id dar. Id zeigte nach Umkrist. aus Methanol/Wasser zwar einen einigermaßen scharfen Zersetzungspunkt, der jedoch bei verschiedenen Ansätzen und Fraktionen etwas variierte, z. B. 131—132°, 132—135°, 139—141°. Ausb. 18% d. Th.

Id ($C_{19}H_{18}O_4$). Ber. C 73,53, H 5,85. Gef. C 73,16, H 5,85.

Äquiv. Gew. in Methanol/Wasser: ber. 310, gef. 306 und 312. Id war nach der Titration fast quantitativ regenerierbar.

b) Benzhydrylmalonsäure-dimethylester aus Id:

Es wurde nicht von reinem Id, sondern von einem Teil des unter a) beschriebenen öligen Ätherrückstandes ausgegangen. Dieser wurde 2 Stdn. mit 10proz. H_2SO_4 in Methanol am Wasserbad erhitzt. Das durch Verdünnen mit Wasser und Aufnehmen in Äther abgetrennte Produkt kristallisierte nach längerem Aufbewahren bei 5° teilweise. Die gebildeten Kristalle wurden mit einem Äther/Petroläther-Gemisch gewaschen, dann noch aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umgefällt und so Benzhydrylmalonsäure-dimethylester mit Schmp. 84—86° erhalten. Nach nochmaligem Umlösen aus Äthanol Schmp. 86—88°.

$C_{18}H_{18}O_4$. Ber. C 72,46, H 6,08, OCH_3 20,8.
Gef. C 72,64, H 6,26, OCH_3 20,7.

c) Abbau zu β,β -Diphenylpropionsäure:

0,25 g Id wurden mit 5 ml 10proz. HBr in Eisessig—Wasser (2:1) unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung war nach kurzer Zeit homogen und verfärbte sich über bräunlich nach dunkelgrün. Nach 2 Stdn. wurde Wasser zugesetzt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel: β,β -Diphenylpropionsäure, aus Eisessig/Wasser Schmp. 151—155° (Misch-Schmp.).

Auch 0,1 g Benzhydrylmalonsäure-dimethylester gab bei Behandlung mit 5 ml obiger HBr-Lösung und gleicher Aufarbeitung β,β -Diphenylpropionsäure (Misch-Schmp.).

Versuche zur Bestimmung der „Säurestärke“ einiger cyclischer Acylale

Bei dieser Versuchsreihe kam es in erster Linie darauf an, eine ungefähre Maßzahl für die Acidität der cyclischen Acylale von verschiedenen Malonsäuren, insbesondere der sich von substituierten Methylenmalonsäuren ableitenden Verbindungen zu gewinnen und zu zeigen, daß manche unter ihnen recht starke Säuren sind. Eine Interpretation der Meßwerte soll unterlassen werden, vor allem auch deshalb, weil gegenwärtig weit umfangreichere und exaktere Messungen vorgenommen werden.

Da einige der untersuchten Substanzen in Wasser sehr schlecht löslich sind, mußten unsere Untersuchungen in Methanol/Wasser vorgenommen werden. Eine genau gewogene Menge des Acylals wurde in 60proz. Methanol zu einer ca. 0,05 *m*-Lösung gelöst und mit 0,1 *n*-NaOH im gleichen Lösungsmittelgemisch titriert. Mittels eines Batterie-pH-Meters (Fa. Metrohm,

Zürich) mit kombinierter Glaselektrode (AgCl-Bezugselektrode) — jeweils mit wäßriger pH-7-Pufferlösung geeicht — wurde der Potentialverlauf während der Titration verfolgt. Die vorgelegte Lösung wurde mit einem Magnetprüher gründlich durchmischt. Die vom Gerät beim Halbäquivalenzpunkt (HÄ) angezeigte Potentialdifferenz war reproduzierbar und stellte für jede Substanz eine charakteristische, die „Säurestärke“ messende Größe dar (für Wasser gilt: $\text{pH}_{\text{HÄ}} = \text{pK}$). Um die Acidität der Acylale in Relation zu Carbonsäuren mit bekanntem pK zu setzen, wurde eine Reihe von Carbonsäuren unter gleichen Bedingungen titriert und auch bei ihnen die $\text{mV}_{\text{HÄ}}$ ermittelt. Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Zahlenwerte geben daher eine *Reihung der Acidität* von Acylalen und Vergleichs-Carbonsäuren im verwendeten Medium (60proz. Methanol):

Verbindung	Formelnummer	* $\text{mV}_{\text{HÄ}}$ in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$	pK in Wasser (laut Lit.)
Isopropyliden-benzhydrylmalonat	Id	— 260	
Isopropyliden-benzylmalonat	Ia	— 251	
Ameisensäure	—	— 224	3,75
Isopropyliden-malonat	I	— 167	
Ascorbinsäure	—	— 161	4,1
Isopropyliden-cyclohexylidenmalonat	III b	— 156 ¹⁸	
Benzylidenmalonat	VI	— 150	
Phenyllessigsäure	—	— 141	4,27
Benzoesäure	—	— 139	4,19
Zimtsäure	—	— 133	4,42
Isopropyliden-benzylidenmalonat	IIa	— 126	
Essigsäure	—	— 114	4,76
Isopropyliden-cyclopentylidenmalonat	IIIa	+ 65	

* HÄ = Halbäquivalenzpunkt.

Die angegebenen Zahlen für $\text{mV}_{\text{HÄ}}$ sind stets Mittelwerte aus mehreren Messungen und besitzen eine Genauigkeit von ungefähr $\pm 5 \text{ mV}$.

Wie aus den Zahlen hervorgeht, sind alle gemessenen Acylale mit Ausnahme der Verbindung IIIa in Methanol/Wasser stärkere Säuren als Essigsäure, Ia und Id sogar stärker als Ameisensäure.

Wenn man die bei den Vergleichs-Carbonsäuren ermittelten $\text{mV}_{\text{HÄ}}$ -Werte (in Methanol—Wasser) gegen ihre pK-Werte (in Wasser) aufträgt, so erhält man eine Kurve. Sucht man die bei den Acylalen gefundenen $\text{mV}_{\text{HÄ}}$ -Zahlen auf, dann kann man diesen durch Ablesen auf der pK-Koordinate sogenannte pK'-Daten für die entsprechenden Acylale zuordnen. Diese pK'-Werte wären mit den auf Wasser als Lösungsmittel bezogenen pK-Werten der Acylale

¹⁸ Bei IIIb mußte — zum Unterschied zu den anderen Substanzen — nach jeder Alkalizugabe stets mehrere Min. bis zur Einstellung einer konstanten Potentialdifferenz gewartet werden. Nach neueren Untersuchungen von Herrn P. Schuster ist dies auf eine relativ rasch erfolgende Spaltung in Cyclohexanon und Meldrum-Säure zurückzuführen. Dadurch ergibt sich auch ein Fehler im so bestimmten pK-Wert von IIIb. Schaltet man diese Fehler aus, findet man den pK-Wert bei $\sim 7,7$.

identisch, wenn sich die Acidität der Acylale beim Übergang Methanol/Wasser zu Wasser im gleichen Verhältnis ändert wie die der verwendeten Vergleichs-Carbonsäuren. Es ergeben sich so folgende Zahlen für die pK' -Werte: Id: 3,6; Ia: 3,7; I: 4,1; III b: 4,2¹⁸; VI: 4,2; IIa: 4,5; IIIa: 7,6. Die Gültigkeit der angeführten Voraussetzung ist zweifelhaft, da es sich bei den verglichenen Verbindungen um solche verschiedenen Typs, und zwar Carbonsäuren, C—H-acide Verbindungen, wie z. B. I, und Antibasen (*Lewis*-Säuren) wie z. B. II a, handelt. Eine Nichterfüllung dieser Voraussetzung würde die Reihung der Säurestärke der in der Tab. angeführten Verbindungen für das Lösungsmittel Wasser hinfällig machen, die Reihung im System 60proz. Methanol/Wasser bliebe selbstverständlich weiter gültig.