

Jörg Schnekenburger und Peter Kaiser¹⁾

Acylderivate methylenaktiver Dicarbonylverbindungen, IX ²⁾

Dimere des Homophthalsäureanhydrids

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 22. Juni 1970)

Homophthalsäureanhydrid dimerisiert sich bei Anwesenheit von Triäthylamin zu einem Gemisch diastereomerer 3.3'-Spirobi-[3.4-dihydro-isocoumarin]-carbonsäuren-(4), deren Struktur durch Abbau und Spektren gesichert wird.

Acyl Derivatives of Methylene Active Dicarboxyl Compounds, IX ²⁾

Dimers of Homophthalic Acid Anhydride

In the presence of triethylamine, homophthalic acid anhydride dimerizes, yielding a mixture of diastereomeric 3.3'-spirobi-(3.4-dihydro-isocoumarine)-4-carboxylic acids, the structure of which was determined by degradation and spectra.

Homophthalsäure (1) und ihr Anhydrid 2 gehen, zum Teil in Anwesenheit anderer methylenaktiver Verbindungen, leicht intermolekulare Aldolreaktionen ein. So beschrieben *Aknin* und *Molho*³⁾ die Darstellung von 3 beim Erhitzen von 2 und Malonsäure in Pyridin, und *Knabe* und *Schaller*⁴⁾ erhielten dieselbe Verbindung als Zwischenprodukt zu 4 aus 1, 2 und Natriumacetat. Daß diese Eigenschaft nicht auf 1 und 2 beschränkt bleibt, lehrte das Verhalten des Säurechlorids von 2-Carboxyphenyllessigsäure-methylester, das sich bei Gegenwart von tert.-Butylamin zu 5 kondensiert^{4–7)}.

Wir haben im Laufe unserer Untersuchungen über basenkatalysierte Acylierungen gefunden, daß sich 2 in Gegenwart von Triäthylamin (TÄA) auch schon bei –20 bis –30° sehr schnell zu einem Gemisch zweier Dimerer C₁₈H₁₂O₆ 6a, Schmp. 208°, und 6b, Schmp. 164°, umsetzt, deren Mengenverhältnis von der Reaktionstemperatur abhängt.

¹⁾ Teil der Dissertat. P. Kaiser, Univ. Kiel 1969.

²⁾ VIII. Mitteil.: J. Schnekenburger und P. Kaiser, Arch. Pharmaz., im Druck.

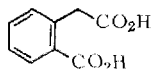
³⁾ J. Aknin und D. Molho, Bull. Soc. chim. France 1965, 3025.

⁴⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 300, 62 (1967).

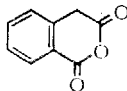
⁵⁾ J. Knabe und G. Grund, Arch. Pharmaz. 297, 529 (1964).

⁶⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 301, 451 (1968).

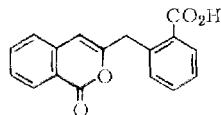
⁷⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 301, 457 (1968).



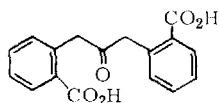
1



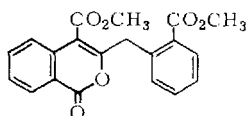
2



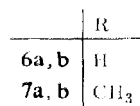
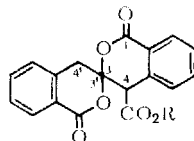
3



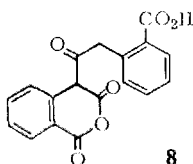
4



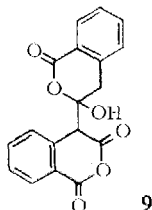
5



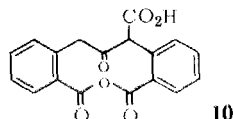
Beide Dimeren lösen sich in wäbr. Natriumhydrogencarbonat und sind nach 20 Min. unverändert zurückzugewinnen. Die alkalische Hydrolyse ergibt unter vorübergehender Gelbfärbung und Decarboxylierung jeweils **4**, in beiden liegt demnach ein durch C-4/C-3'-Verknüpfung gebildetes C-Skelett vor. Auf Grund dieses Skeletts waren neben **6** die Formeln **8**–**13** zu diskutieren.



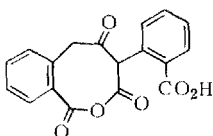
8



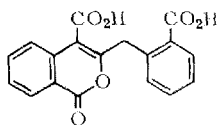
9



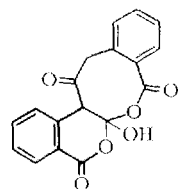
10



11



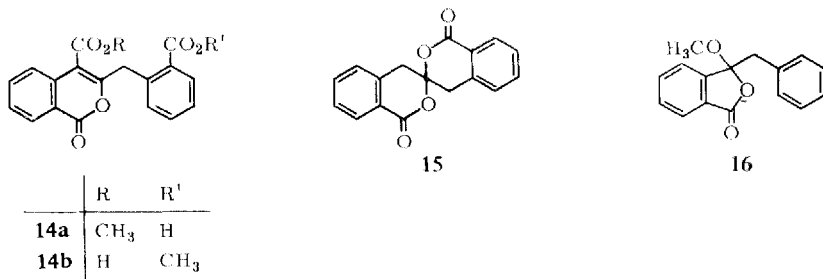
12



13

Beim Erhitzen in methanolischer Lösung bleibt **6b** unverändert, aus **6a** entsteht unter diesen Bedingungen eine Modifikation vom Schmp. 175°, die sich spektroskopisch von der bei 208° schmelzenden nicht unterscheidet. Diese Beständigkeit gegen Solvolyse spricht gegen Strukturen mit Anhydridgruppe, wie **8**–**11**. Wird **6b** wenig über die Schmelztemperatur erhitzt, so geht es in wenigen Min. unter Decarboxylierung quantitativ in **3** über. Dieselbe Umsetzung verläuft bei **6a** sehr viel langsamer und uneinheitlich; nach dem NMR-Spektrum sind in der Schmelze außer **3** noch andere, nicht identifizierte Verbindungen in wesentlicher Menge nachweisbar.

Die Methylderivate $C_{19}H_{14}O_6$ **7a**, Schmp. 168° *), bzw. **7b**, Schmp. 208° , sind durch Umsetzung mit Diazomethan in Äther darzustellen; sie reagieren neutral und verändern sich auch bei mehrstdg. Erhitzen in Methanol nicht. Nach diesen Eigenschaften können die Vertreter **7** nicht Derivate von **8–11** oder von **12** sein, da sie sonst Carbonsäureanhydrid-Gruppierungen oder freie Carboxylgruppen enthalten müßten. Läßt man **6a** über Nacht mit äther. Diazomethanlösung reagieren, entsteht **5** anstelle von **7a**. Dieses unerwartete Verhalten ist dadurch zu erklären, daß **7a** relativ leicht – u. a. beim Schmelzen, in DMSO oder Pyridin schon bei Raumtemp. in wenigen Min. – zu **14a**, Schmp. 159° , isomerisiert, dessen Umsetzung mit Diazomethan zu **5** führt. **7b** ist vergleichsweise stabiler; es kann jedoch ebenfalls zu **14a** isomerisiert werden, z. B. durch 15 min. Erhitzen auf 200° , 3stdg. Erwärmen in DMSO auf 80° oder kurzes Stehenlassen in Pyridinlösung bei Raumtemp.



Tab. 1. UV-Absorptionsmaxima von substit. 3-Benzyl-isocumarinen und deren Isomeren

Solvens	Verbindung	λ_{\max}	$\epsilon_{\max} \cdot 10^{-3}$	λ_{\max}	$\epsilon_{\max} \cdot 10^{-3}$	λ_{\max}	$\epsilon_{\max} \cdot 10^{-3}$
Dioxan	6b			290	2.3	280	2.5
Dioxan	7a			288	2.0	280	2.4
Dioxan	7b			290	3.75	281	4.2
Dioxan	5	317	3.0	280	10.0	270	10.8
Dioxan	14a	317	3.8	280	9.8	271	10.1
Dioxan	15			288	1.9 ^{a)}	282	2.0 ^{a)}
Äthanol	6a ^{c)}			284	2.1	277	2.1
Äthanol	6b			290 ^{b)}	3.0	284	3.1
Äthanol	3	327	3.8	275	9.0	266	10.8
Äthanol	5	318	3.75	278	9.0	268	9.4

a) Nicht vollständig gelöst, Werte können ca. 20% größer sein.

b) Schulter.

c) Da **6a** in Dioxan zu schwer löslich ist, wurden einige der Verbindungen auch in Äthanol gemessen.

Aus den UV-Spektren geht hervor, daß weder **6** noch **7** einen Isocoumarin-Chromophor enthalten. In den IR-Spektren von **6** und **7** findet sich kein Hinweis auf eine mittelstarke Bande im Bereich der Carbonyl-Valenzschwingung aliphatischer Ketone, auch fehlen starke Banden im Bereich $1550\text{--}1600/\text{cm}$ (enolisierbares β -Dicarbonyl-System) und desgl. die $C\equiv C$ -Valenzbanden des Isocoumarin-Systems. Ferner liegen in **6** keine aromatisch konjugierten Carboxylgruppen vor. Nach der chemischen

*) Aus den beiden Modifikationen von **6a** wird dasselbe **7a** erhalten (Schmp., IR-Spektrum).

Tab. 2. IR-Absorptionsbanden (in cm^{-1}) von 2-Derivaten (KBr)

Verbindung	$\nu_1, \text{C}=\text{O}$	$\nu_2, \text{C}=\text{O}$	$\nu_3, \text{C}=\text{O}$	$\nu_{\text{C}-\text{C}} (\text{al.})$	$\nu_{\text{C}-\text{C}} (\text{ar.})$	$\nu_{\text{C}=\text{C}} (\text{ar.})$
6a	1755 s	1746 s	1705 s		1607 m	
6b	1755 s	1740 s	1725		1607 m	
7a	1768 s	1743 s			1612 m	
7b	1750 s	1735 s			1610 m	
3		1730 s	1690 s	1666 m	1610 m	1580 s
4		1715 m ^{*)}	1675 s		1602 m	1582 s
5	1745 s	1730 s	1717 s	1635 m	1608 m	1586 s
14a	1750 s	1720 s	1695 s	1633 m	1610 m	1582 s
15		1735 s			1610 m	

*) Ketocarbonyl.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen δ der aliphatisch gebundenen Protonen^{*)} von 2-Derivaten in ppm, relat. zu TMS, Lösungsmittel DMSO- d_6 , Gerät Varian-A 60-A

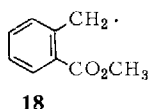
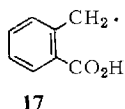
Verbindung	$\text{>C}-\text{H}$	>CH_2	$-\text{OCH}_3$	$\text{>C}-\text{H}$	$\text{H}_{\text{austauschb.}}^{\text{c)}$
6a	4.83 ^{a)}	3.38	3.73 ^{b)}		1
6b	4.68 ^{a)}	3.63	3.93 ^{b)}		1
7a	5.06 ^{a)}	3.42	3.76 ^{b,c)}	3.77	0
7b	4.85 ^{a)}	3.62	3.85 ^{b)}	3.78	0
3		4.32		6.10	1
4		4.42			2
5		4.51	3.86	3.94	0
14a		4.60	3.92		1
15		3.58	3.66 ^{b)}		0
16		3.40 ^{d)}	3.05 ^{d)}		0
1		3.96			2
2-Carboxy-phenyl- essigsäure-methylester		4.20			1

a) Mit D_2O nicht austauschbar. b) AB-System, $J_{\text{AB}} = 17.5$ Hz. c) In CDCl_3 : >CH 4.46; >CH_2 3.24; 3.48 (AB , $J_{\text{AB}} = 17.5$ Hz); $-\text{OCH}_3$ 3.73. d) In CDCl_3 . e) Anzahl pro Molekel.*) Im Bereich aromatisch gebundener Protonen sind die Signale der zu Carbonylgruppen α -ständigen H-Atome paramagnetisch verschoben (bei **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **3**, **4**, **5**, **14a** und **15** je 2 von 8 H_{ar} , bei **16** 1 von 9 H_{ar} , bei **1** und 2-Carboxy-phenylessigsäure-methylester 1 von 4 H_{ar}).

Verschiebung und magnetischen Nichtäquivalenz der Methylenprotonen sowie der Anzahl austauschbarer H-Atome in den NMR-Spektren von **6** und **7** scheiden, in Übereinstimmung mit den IR-Daten, Formeln mit β -Dicarbonylgruppierung, mit aromatisch gebundener Carboxylgruppe, mit einer Benzylketon-Methylengruppe sowie mit 2 austauschbaren Protonen, mithin **8–13**, als Formeln der Dimeren aus.

Andererseits sprechen die AB-Systeme der Methylenprotonen (Tab. 3) bei **6** und **7** nach Abschirmung und Kopplungskonstante für eine enge strukturelle Verwandtschaft zu **15**⁴⁾, und die paramagnetische Verschiebung der Methinprotonen bei Veresterung deutet auf α -Stellung dieser Protonen zu einer Carboxylgruppe und zu einem aromatischen Ring hin. Auch die glatt verlaufende Umlagerung von **7a**, **b** in **14a** erlaubt den Schluß, daß bei dieser Isomerisierung keine tiefgreifende Strukturänderung stattfindet.

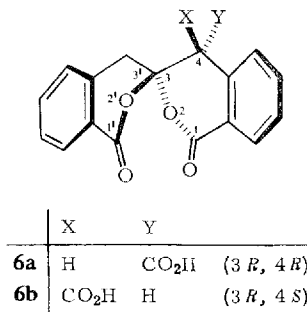
In den Massenspektren ^{*)} unterscheiden sich **6** und **7**, abgesehen vom Peak des Molekel-Ions bei m/e 324 bzw. 338, wenig. Als wesentliche Stütze für unseren Strukturvorschlag sehen wir je einen Peak $M-135$ an, der einer Abspaltung von **17** entspricht und bedeutet, daß die Carboxylgruppe in **17** nicht die sauer reagierende Gruppe der Dimeren gewesen sein kann. Derselbe Peak erscheint auch im MS von **14a** und gilt, da ein Peak $M-149$, entsprechend einer Abspaltung von **18**, fehlt, als wesentliches Argument gegen die — theoretisch mögliche — Struktur **14b** dieser Verbindung.



Wir sehen deshalb als erwiesen an, daß **6a** und **6b** die diastereomeren 3,3'-Spirobi-[3,4-dihydro-isocumarin]-carbonsäuren-(4), **7a** und **7b** deren Methylester sind.

Beide müssen Racemate und deshalb in optische Antipoden spaltbar sein. Wegen der Schwerlöslichkeit beider Säuren in den meisten nicht solvolysierenden Lösungsmitteln sind jedoch Bedingungen nur schwer zu realisieren, unter denen Salze mit organischen Basen nicht leichter löslich sind als die freien Säuren selbst. Wir konnten bislang nur aus den Chininsalzen von **6b** eine Fraktion abtrennen, die nach Entfernung der Base ein α_D^{25} : $+25^\circ$ ($c = 2.5$; Acetonitril) zeigte.

Formuliert man die leicht erfolgende Decarboxylierung von **6b** zu **3** als *cis*-Eliminierung, und nimmt man bei der Decarboxylierung von **6a** eine teilweise Isomerisierung an, so stehen bei **6a** die Carboxylgruppe, bei **6b** das C-4-H-Atom in *trans*-Stellung zum 2'-Sauerstoffatom. Demnach besäße **6a** die 3*R*,4*R*(3*S*,4*S*)-Konfiguration und **6b** die 3*R*,4*S*(3*S*,4*R*)-Konfiguration. Auch die leicht vor sich gehende Isomerisierung von **7a** zu **14a** wäre dann als *cis*-Eliminierung zu deuten, während für die Isomerisierung **7b** \rightarrow **14a** wegen des glatten Reaktionsablaufs eine basenkatalysierte *trans*-Eliminierung eher zuträfe als der Weg über das Gleichgewicht **7b** \rightleftharpoons **7a**.

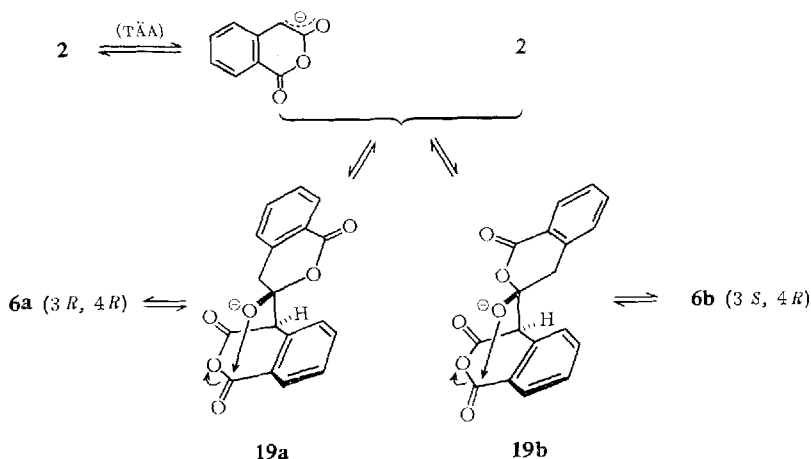


Die Verbindungen **6** können sich nach folgendem Mechanismus bilden: Aus **2** und TAA entsteht ein 2-Anion, das, möglicherweise infolge der Abschirmung des C-3-Sauerstoffs im Ionenpaar durch das Triäthylammonium-Ion⁸⁾, fast ausschließlich als

^{*)} Herrn Prof. Dr. H. Budzikiewicz sind wir für Aufnahme und Diskussion der Massenspektren zu Dank verpflichtet.

⁸⁾ XI. Mitteil.: J. Schnekenburger und P. Kaiser, Arch. Pharmaz., im Druck.

Carbanion reagiert. Dieses Carbanion addiert sich an den C-3-Carbonyl-Kohlenstoff einer 2-Molekel zum Aldol-Anion **19**, das im Gleichgewicht mit seinen Ausgangsprodukten steht und andererseits durch Angriff des Oxid-Sauerstoffs an der C-1-Carbonylgruppe zu einem 6-Anion stabilisiert wird. Da das 2-Carbanion die 2-Molekel von oben oder von unten angreifen kann, sind zwei Aldol-Anionen **19a** und **19b** denkbar, deren Stabilisierung — entsprechend der oben gegebenen Deutung — zu **6a**-Anionen bzw. **6b**-Anionen führen würde.



Bei tiefer Reaktionstemp. ($< -15^\circ$) wird **6a**, bei höheren Temp. **6b** in größerem Anteil erhalten. Andererseits ist **6a** durch mehrstdg. Stehenlassen der Lösung in Acetonitril/TÄA bei 0° quantitativ zu **6b** zu isomerisieren; eine Umkehrung dieser Umlagerung ist bis -33° nicht zu erreichen. Die freien Säuren **6a** und **6b** sind nicht ineinander umzulagern. Wir schließen daraus, daß sich die **6a**-Anionen (oder deren Vorstufe **19a**) bevorzugt in kinetisch gelenkter Reaktion bilden, die **6b**-Anionen aber thermodynamisch stabiler sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für ein Stipendium (P. K.), dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

Schmelztemperaturen wurden mit dem Mettler-Gerät FP 1 ermittelt, UV-Spektren mit dem Zeiss-RPQ 20-A-Spektralphotometer, IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Infracord 237 gemessen. Die Elementaranalysen wurden von Fa. R. Glier, 8722 Sennfeld, ausgeführt.

3,3'-Spirobi-[3,4-dihydro-isocumarin]-carbonsäuren-(4) (6a und 6b): Zu einer auf -15° gekühlten Suspension von 6.48 g (40 mMol) Homophthalsäureanhydrid (**2**) in 20 ccm absol. Acetonitril wurden unter Rühren innerhalb von 15 Min. 5.0 g (50 mMol) Triäthylamin in 10 ccm absol. Acetonitril gegeben. Nach weiteren 15 Min. wurde die gelbe Lösung i. Vak. vom Solvens befreit, der sirupöse Rückstand mit Chloroform aufgenommen und mit 30 ccm 50proz. Schwefelsäure durchgeschüttelt. Die hierbei ausgefallenen Kristalle wurden abgetrennt, mit Wasser und Äther gewaschen und aus viel Acetonitril umkristallisiert: Farblose Nadeln vom Schmp. 208° (Zers.), Ausb. 3.8 g (59%) **6a**.

Die organische Phase des Filtrats wurde mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Solvens befreit. Der Rückstand erstarrte nach Verreiben mit absol. Äther. Die hierbei erhaltenen Kristalle waren aus wenig Acetonitril umzukristallisieren: Farblose Prismen vom Schmp. 164° (Zers.), Ausb. 2.6 g (39%) **6b**.

$C_{18}H_{12}O_6$ (324.3) Ber. C 66.67 H 3.73

6a: Gef. C 66.50 H 3.83

6b: Gef. C 66.32 H 3.70

3,3'-Spirobi-[3,4-dihydro-isocumarin]-carbonsäure-(4)-methylester (**7a** bzw. **7b**): Je 2.0 g **6a** bzw. **6b** wurden in 30 ccm absol. Äther suspendiert und mit überschüss. Diazomethan in Äther (dargestellt aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid und KOH in Diäthylenglykol-monomethyläther) versetzt. Nach 1–1.5 Stdn. wurden die Suspensionen i. Vak. vom Solvens befreit und die Rückstände aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.90 g (90%) **7a** mit Schmp. 168° bzw. 1.95 g (92%) **7b** mit Schmp. 208°.

$C_{19}H_{14}O_6$ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.18

7a: Gef. C 66.98 H 4.19

7b: Gef. C 66.88 H 4.19

3-[2-Methoxycarbonyl-benzyl]-isocumarin-carbonsäure-(4)-methylester (**5**)

a) Aus 2.0 g **6a** mit Diazomethan in Äther wie oben, nach 20stdg. Reaktionszeit bei Raumtemp. und Umkristallisieren des Rückstands aus Methanol Kristalle vom Schmp. 97° (Lit.⁵): 98–99°. Ausb. 1.87 g (86%).

b) Aus **14a** mit überschüss. Diazomethan in Äther, Schmp. 98°, Ausb. 83%.

3-[2-Carboxy-benzyl]-isocumarin (**3**): 0.5 g **6b** wurden bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung (3–5 Min.) im Ölbad auf 170° erhitzt und die Kristallmasse nach Abkühlen auf Raumtemp. aus Methanol umkristallisiert: 0.37 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. 210°, identisch mit unabhängig dargestelltem Material⁴).

3-[2-Carboxy-benzyl]-isocumarin-carbonsäure-(4)-methylester (**14a**)

a) 0.5 g **7a** wurden im Ölbad von 175° bis zum Schmelzen erhitzt, die Schmelze nach weiteren 3 Min. abgekühlt und aus Acetonitril umkristallisiert: 0.46 g (92%) farblose Kristalle vom Schmp. 158–159°.

b) Je 0.5 g **7a** bzw. **7b** wurden in 5 ccm absol. Pyridin bei Raumtemp. gelöst, die Lösungen nach 5 Min. mit überschüss. verd. Schwefelsäure angesäuert und die ausgefallenen Kristalle aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 158° bzw. 159°, identisch mit **14a** nach a). Ausb. aus **7a** 0.41 g (82%), aus **7b** 0.44 g (88%).

c) Je 0.5 g **7a** bzw. **7b** wurden, in 3.0 ccm DMSO gelöst, 5 Min. bei Raumtemp. bzw. 3 Stdn. bei 80° aufbewahrt, die Lösungen anschließend mit 20 ccm Wasser verdünnt und nach 1 Stde. die ausgefallenen Kristalle abgetrennt. Aus Acetonitril farblose Kristalle vom Schmp. 157° bzw. 158°, identisch mit **14a** nach a). Ausb. aus **7a** 0.38 g (76%), aus **7b** 0.36 g (72%).

$C_{19}H_{14}O_6$ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.18 Gef. C 67.40 H 4.33

[219/70]