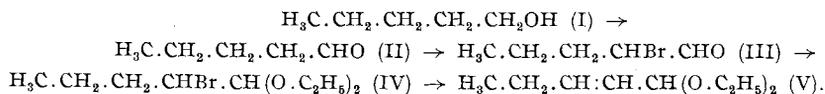


329. Richard Kuhn und Christoph Grundmann: Synthese der Hildebrandt-Säure; über den Aufbau methylierter Polyen-dicarbonensäuren.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 28. Juli 1937.)

Nach Fütterung von Geraniol, von Citral und von Geraniumsäure scheidet das Kaninchen im Harn eine Dicarbonsäure $C_{10}H_{14}O_4$ aus, die von H. Hildebrandt¹⁾ entdeckt wurde. In reichlicher Menge erhält man die Verbindung auch durch Verfüttern von Dihydro-myrcen²⁾. Die von R. Kuhn und K. Livada³⁾ vorgeschlagene Konstitutionsformel der Hildebrandt-Säure (XVI) ist mit F. und L. Köhler²⁾, außer durch Isolierung der drei mit Ozon erhaltenen Spaltstücke, gesichert worden durch die vom 3-Methyl-cyclohexanon ausgehende Synthese einer α, ϵ -Dimethyl-korksäure (XIII), die sich durch Schmp. und Mischprobe ihres Bis-*p*-bromphenacylestere (110—111°) als identisch mit der durch katalytische Hydrierung der Hildebrandt-Säure erhaltenen Tetrahydro-Verbindung erwiesen hat. Die Synthese der Hildebrandt-Säure selbst wird im folgenden beschrieben. Das Risiko, das wir dabei eingingen, war bedingt durch die mit M. Hoffer⁴⁾ gemachte Erfahrung, daß seitenständige Methylgruppen die energetische Bevorzugung der höchstschmelzenden Formen bei Polyencarbonensäuren aufheben, so daß es unsicher war, ob sich von den 4 theoretisch möglichen *cis-trans*-isomeren Formen gerade die in der Natur aufgefundene bilden würde. Es war auch ungewiß, ob eine anfallende *cis-trans*-isomere Form sich in die Hildebrandt-Säure würde umlagern lassen, da aus dieser durch Einwirkung von ultraviolettem Licht bereits ein Isomeres erhalten worden war⁵⁾, das noch nicht in die natürliche Dicarbonsäure zurückverwandelt werden konnte.

Das als Ausgangsmaterial dienende α -Pental (VI) haben wir, bequemer als nach bekannten Verfahren⁶⁾, vom *n*-Amylalkohol (I) ausgehend erhalten. Die Oxydation zum *n*-Valeraldehyd (II) erfolgte in bekannter Weise mit Chromsäure, die Bromierung zum α -Brom-*n*-valeraldehyd (III) in der Kälte unter starker Belichtung. Das noch mit Bromwasserstoff gesättigte Reaktionsgemisch lieferte auf Zusatz von absol. Alkohol das α -Brom-*n*-valeraldehyd-diäthylacetal (IV) als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 92—96°. Die Abspaltung von HBr wurde mit geschmolzenem Kaliumhydroxyd bei 150° vorgenommen. Das erhaltene α -Pental-diäthylacetal (V), welches bei 163—165°/760 mm siedet, wurde durch 2-*n*-Schwefelsäure zum α -Pental (VI) verseift⁶⁾:



¹⁾ Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **45**, 110 [1901].

²⁾ R. Kuhn, F. Köhler u. L. Köhler, Ztschr. physiol. Chem. **242**, 171 [1936].

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **220**, 235 [1933].

⁴⁾ R. Kuhn u. M. Hoffer, B. **65**, 651 [1932].

⁵⁾ R. Delaby u. S. Allègre, Compt. rend. Acad. Sciences **192**, 1467 [1931];

J. v. Braun u. W. Rudolph, B. **67**, 1735 [1934].

⁶⁾ vgl. die Darstellung von 3-Methyl-buten-(2)-al-(1) aus Isovaleraldehyd nach F. G. Fischer, L. Ertel u. K. Löwenberg, B. **64**, 30 [1931]; F. G. Fischer u. K. Löwenberg, A. **494**, 263 [1932].

Aus 151 g *n*-Valeraldehyd haben wir 172 g α -Pentalen-acetal (62% d. Th.) gewonnen. Aus dem Acetal läßt sich der Aldehyd in einer Ausbeute von 65—70% d. Th. gewinnen.

Das α -Pentalen gibt mit α -Brom-propionsäure-äthylester und Zink nach S. Reformatsky den Oxyester VII, aus dem man durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat Wasser abspaltet. Der 1-Methyl-hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIII) stellt eine angenehm riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 94—95° dar. Durch Kondensation mit Oxalester unter der Einwirkung von Kaliumalkoholat wird der 5-Oxalo-1-methyl-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-diäthylester (IX bzw. Enolform) erhalten, der sich aus verd. Alkohol in gelblichen Nadeln vom Schmp. 70° abscheidet. Die Acetyl-Verbindung (X) und deren Dihydroderivat (XI), das in üblicher Weise durch Reduktion mit Aluminiumamalgam gewonnen wurde, sind nicht rein dargestellt worden. Die rohe Acetyl-dihydro-Verbindung lieferte beim Kochen mit 25-proz. Kalilauge unter Abspaltung von Essigsäure sofort die 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbon-säure-(1.6) (XII) in einer Ausbeute von 17.5% d. Th. (ber. auf das angewandte α -Pentalen). Diese Säure krystallisierte aus Eisessig in weißen, wetzsteinförmigen Krystallen vom Schmp. 271°. Bei der Oxydation mit Chromsäure lieferte sie 2.05 Mol. Essigsäure. Der mit Diazomethan dargestellte Dimethylester schmolz bei 109°. Bei der Hydrierung mit Natriumamalgam lieferte die 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbon-säure-(1.6) unter 1.6-Addition eine bei 109° schmelzende 1.5-Dimethyl-hexadien-(2.4)-dicarbon-säure-(1.6), HO₂C . CH₂ . C(CH₃) : CH . CH : CH . CH(CH₃) . CO₂H, ein Isomeres der bei 193.5° schmelzenden Hildebrandt-Säure.

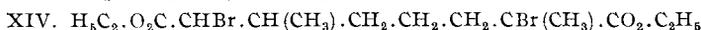
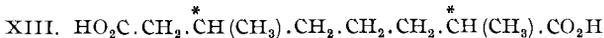
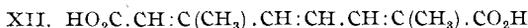
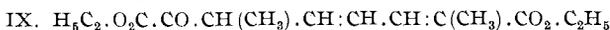
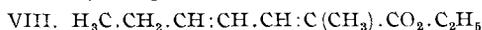
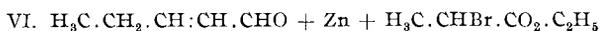
Die Dihydrosäure gibt durch Anlagerung von 2 Mol. HBr in Eisessig eine ölige α , ϵ -Dimethyl-dibrom-korksäure. Aus ihr lassen sich durch Silbernitrat in Pyridin nach E. Dane, Yu Wang und W. Schulte⁷⁾ wieder 2 Mol. HBr abspalten. Man kommt so zu einem neuen Isomeren der Hildebrandt-Säure vom Schmp. 145—146°. Das Absorptions-Spektrum dieser Säure stimmt mit demjenigen der Sorbinsäure nach Höhe und Lage der Bande bei 265 μ (Wasser) überein. Dies beweist, daß beide Doppelbindungen untereinander und mit einer der beiden Carboxylgruppen in Konjugation stehen, so daß die bei 145—146° schmelzende ψ -Hildebrandt-Säure entweder die Konstitution einer 1.5-Dimethyl-hexadien-(3.5)-dicarbon-säure-(1.6), HO₂C . CH : C(CH₃) . CH : CH . CH₂ . CH(CH₃) . CO₂H, oder einer 1.5-Dimethyl-hexadien-(1.3)-dicarbon-säure-(1.6), HO₂C . CH₂ . CH(CH₃) . CH : CH . CH : C(CH₃) . CO₂H⁸⁾, haben muß. Wir haben uns davon überzeugt, daß durch Anlagerung von 2HBr und Wiederabspaltung von 2HBr nach E. Dane auch bei der Butadien-1.4-diessigsäure⁹⁾, HO₂C . CH₂ . CH : CH . CH : CH . CH₂ . CO₂H, eine Verschiebung der Doppelbindungen erfolgt, die zu der von uns durch Umlagerung mit Alkali schon früher⁹⁾ erhaltenen Hexadien-(3.5)-dicarbon-säure-(1.6), HO₂C . CH : CH . CH : CH . CH₂ . CH₂ . CO₂H, vom Schmp. und Misch-Schmp. 227° führt.

⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. **245**, 80 [1936]. Mit alkohol. Kalilauge verläuft die Abspaltung von HBr auch bei den hier untersuchten aliphatischen Verbindungen sehr viel schlechter.

⁸⁾ Diese Formel halten wir für die wahrscheinlichere, da nach Ozonisierung der ψ -Säure die Farbreaktion auf Glyoxylsäure nach W. R. Fearon negativ ausfiel.

⁹⁾ R. Kuhn u. Ch. Grundmann, B. **69**, 1757 [1936].

Die katalytische Hydrierung der 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbon-säure-(1.6) (XII) lieferte eine α, ϵ -Dimethyl-korksäure (XIII), deren Bis-*p*-bromphenacyl-ester als dimorphe Verbindung erhalten wurde, die sich bei rascher Krystallisation aus 90-proz. Alkohol in Prismen vom Schmp. 90° , bei langsamer Krystallisation dagegen in Prismen vom Schmp. 104° abschied. Läßt man die bei 90° geschmolzene Substanz erstarren, so schmilzt sie, neuerdings erhitzt, erst bei 104° . Der Schmp. von 104° ließ sich weder durch Umkrystallisieren aus Alkohol noch aus Benzol höher treiben. Es ist daher wahrscheinlich, daß die von uns erhaltene α, ϵ -Dimethyl-korksäure nicht identisch ist mit der früher²⁾ gewonnenen Säure, deren Bis-*p*-bromphenacyl-ester bei 110 — 111° schmilzt. Vermutlich liegen die beiden Racemate vor, die den beiden asymmetrischen C-Atomen* entsprechend möglich sind, oder es handelt sich um schwer trennbare Gemische der Racemate.



Die α, ϵ -Dimethyl-korksäure (XIII) wird mit Thionylchlorid in das Dichlorid verwandelt, das man unter starker Belichtung in der Hitze bromiert. Durch Zusatz von absol. Alkohol erhält man einen α, ϵ -Dimethyl- α, ζ -dibrom-korksäure-diäthylester (XIV) vom Sdp._{0,08} 153 — 158° , der vermutlich ein Gemisch von Stereoisomeren darstellt. Vorversuche am α, ζ -Dibrom-korksäure-ester hatten gezeigt, daß man durch 6-*n*-methanolische Kalilauge¹⁰⁾ nur in sehr schlechter Ausbeute (etwa 2%) zur Subercolsäure, $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H}$, gelangen kann. In einer Ausbeute von 50% d. Th. konnte jedoch die Subercolsäure erhalten werden, als wir den Dibromester durch Natriumjodid in Aceton zunächst in den α, ζ -Dijod-korksäure-diäthylester verwandelten. Die Übertragung dieser Erfahrung auf den dimethylierten Dibromester (XIV) hat es ermöglicht, über die Dijodverbindung (XV) eine dritte synthetische 1.5-Dimethyl-hexadien-dicarbon-säure-(1.6) (XVI) zu gewinnen (Ausbeute 7% d. Th., ber. auf den Dibromester XIV), in der die Doppelbindungen dieselbe Lage wie in der Subercolsäure einnehmen. Die so erhaltene α, ϵ -Dimethyl-subercolsäure schmilzt wie die natürliche Hildebrandt-Säure bei 193.5° und gibt mit dieser keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

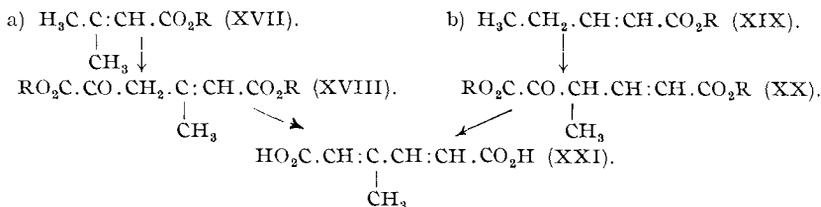
Aufbau methylierter Polyen-dicarbon-säuren.

Die Darstellung substituierter Polyen-dicarbon-säuren ist nach dem Oxalester-Verfahren⁸⁾ oft auf 2 verschiedenen Wegen möglich, je nachdem

¹⁰⁾ vergl. F. R. Goss u. Ch. K. Ingold, Journ. chem. Soc. London **1926**, 1471.

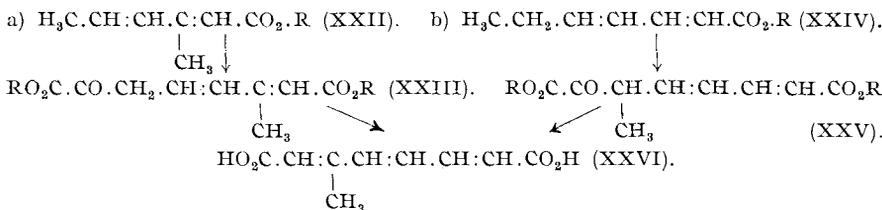
man die „rechte“ oder „linke“ Carboxylgruppe in Form des Oxalesters einführt. Welcher der beiden Wege den Vorzug verdient, wird im allgemeinen von der Zugänglichkeit und Reaktionsfähigkeit des Monocarbonsäure-esters abhängen.

Für die Synthese der β -Methyl-muconsäure kann man ausgehen a) vom β, β' -Dimethyl-acrylsäure-ester, b) vom β -Äthyl-acrylsäure-ester:



Man erhält die β -Methyl-muconsäure vom Schmp. 232° nach a) in einer Ausbeute von 34,5%, nach b) von 36,5% d. Th.

Bedeutend sind dagegen die Unterschiede bei der Synthese der β -Methyl-hexatrien-dicarbonsäure, für die man a) vom β -Methyl-sorbinsäure-ester, b) vom Hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-ester ausgehen kann:



Beide Wege führen zu derselben β -Methyl-hexatrien-dicarbonsäure-(1.6) vom Schmp. 245—247°. Aber die Ausbeute beträgt nach a) nur etwa 0,5%, während man nach b) 13% d. Th. erhält. Durch β -ständige Methylene wird der gewünschte Reaktionsverlauf nicht nur hier, sondern auch in anderen Fällen erschwert.

Beschreibung der Versuche.

n-Valeraldehyd (II).

In einem 2-l-Rundkolben, der mit Tropftrichter und einem absteigenden, gut wirkenden Kühler versehen ist, werden 300 g *n*-Amylalkohol (I), Sdp. 132—136°, im stark siedenden Wasserbade auf 100° erhitzt. Man läßt eine Lösung von 330 g Natriumbichromat und 270 g konz. Schwefelsäure in 650 ccm Wasser in dem Maße zufließen, daß der gebildete Aldehyd flott abdestilliert. Den Rest treibt man mit Wasserdampf über, trennt die wäßrige Schicht ab und destilliert das Gemisch von Aldehyd und Alkohol in einer gut wirkenden Kolonne nach Jantzen. Von 80 bis 98° geht der Aldehyd mit Wasser zusammen über, dann folgt etwas wasserfreier Aldehyd bis 105°. Schließlich steigt das Thermometer schnell auf 132°, den Siedepunkt des *n*-Amylalkohols, der bis 136° aufgefangen wird und im nächsten

Ansatz wieder oxydiert werden kann. Im Kolben bleibt ein hochsiedender Rückstand, hauptsächlich Amylvalerianat. Die Aldehydfraktion wird mit Chlorcalcium scharf getrocknet. Der Aldehyd geht bei nochmaliger Rektifikation scharf bei 100—102° über. Ausb. 80 g *n*-Valeraldehyd und 100 g zurückgewonnener *n*-Amylalkohol.

α -Brom-*n*-valeraldehyd-diäthylacetal (IV).

Ein 1-*l*-Rundkolben wird mit Rührer (Quecksilberschluß), Tropftrichter und Gasableitungsrohr (Chlorcalciumverschluss) versehen. Man beschickt ihn mit 151 g *n*-Valeraldehyd und 120 ccm Chloroform und kühlt mit Eis-Kochsalz auf —20°. Unter gutem Rühren und Belichten mit einer 500-Watt-Lampe läßt man 80 ccm Brom, mit 80 ccm Chloroform verdünnt, in 1½—2 Stdn. zutropfen. Während der Bromierung darf die Temperatur nicht über —15° steigen. Wenn alles Brom zugegeben worden ist und die Entfärbung nicht mehr weiter fortschreitet, gibt man vorsichtig unter Umschütteln 1.2 *l* auf —10° abgekühlten absol. Alkohol zu und läßt 40 Stdn. bei etwa 20° stehen. Man gießt dann unter Rühren und steter Kühlung in 2 *l* 2-*n*. Natronlauge, wobei die Temperatur +10° nicht übersteigen soll. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und die alkalische Lösung noch 2-mal mit je 150 ccm Chloroform ausgezogen. Man trocknet die vereinigten Chloroform-Auszüge über Kaliumcarbonat, destilliert das Lösungsmittel an der Kolonne auf dem Dampfbade möglichst ab und fraktioniert das Bromacetal im Vak. über etwas Kaliumcarbonat mit einer 10 ccm hohen Widmer-Spirale. Zunächst geht ein Vorlauf bei 40—50°/12 mm über, der im wesentlichen aus α -Brom-*n*-valeraldehyd (III) besteht und im nächsten Ansatz wieder mit acetalisiert werden kann. Das α -Brom-*n*-valeraldehyd-diäthylacetal folgt bei 92—96°/12 mm. Ausb.: 290 g.

12.830, 10.357 mg Sbst.: 10.01, 8.16 mg AgBr.

$C_9H_{19}O_2Br$ (239.1). Ber. Br 33.42. Gef. Br 33.20, 33.53.

α -Pentalal-diäthylacetal (V).

In einem 1-*l*-Rundkolben mit Rückflußkühler werden 290 g α -Brom-*n*-valeraldehyd-diäthylacetal und 600 g Kaliumhydroxyd in Plätzchenform im Ölbade auf 150° erhitzt. Mittels eines durch den Kühler geführten Flügelrührers werden die beiden Schichten 10 Stdn. gut durcheinander gemischt. Man läßt dann erkalten, löst den Kuchen in möglichst wenig Wasser auf, trennt die oben schwimmende Schicht des ungesättigten Acetals ab und äthert noch 2-mal mit je 100 ccm Äther aus. Die mit dem Acetal vereinigten Äther-Extrakte werden einmal mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium gut getrocknet und mit 10 cm hoher Widmer-Spirale zunächst langsam der Äther, dann unter 750 mm (Ölbad) das α -Pentalalacetal über etwas Kaliumcarbonat abdestilliert. Zwischen 160 und 167° geht das meiste bei 163—165° über. Ausb.: 172 g.

α -Pentalal (VI).

100 g α -Pentalal-diäthylacetal werden mit 600 ccm 2-*n*. Schwefelsäure 10 Min. geschüttelt. Dann wird der Aldehyd mit Dampf überdestilliert. Man trennt im Scheidetrichter ab und äthert die wäßrige Lösung 2-mal aus. Die ätherischen Auszüge werden mit der Hauptmenge des

Aldehyds vereinigt und 2-mal mit Wasser gewaschen. Nach gründlichem Trocknen über gepulvertem Calciumchlorid destilliert man an einer 25 cm hohen Widmer-Spirale den Äther und dann den Aldehyd ab. Dieser geht bei 122—125° (unkorr.) über. Ausb.: 34—37 g (65—70% d. Th.).

1-Methyl-hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIII).

35 g α -Pental, 75 g α -Brom-propionsäure-äthylester und 35 g Zinkspäne werden mit 150 ccm trockenem Benzol zum Sieden erhitzt, wobei die Reaktion sofort mit großer Heftigkeit einsetzt. Man mäßigt den Verlauf der Umsetzung durch gelegentliches Kühlen mit Wasser und führt die Kondensation durch 20 Min. langes Kochen unter Rückfluß zu Ende. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 2-n. Schwefelsäure zerlegt und die Benzolschicht mit Sodalösung und Wasser mehrfach gewaschen. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid destilliert man das Benzol ab und fraktioniert den Rückstand im Vak., wobei die Hauptmenge (52 g) zwischen 90 und 100°/10 mm übergeht. Eine Analyse zeigte, daß der zu erwartende β -Oxyester (VII) schon größtenteils Wasser abgespalten hatte.

Man erhitzt 49 g dieses Produktes mit 30 g Kaliumbisulfat 15 Min. unter 12 mm auf 70—90° und treibt dann durch weitere Steigerung der Temperatur den ungesättigten Ester über, den man mit wenig Äther aufnimmt und mit Natriumbicarbonat-Lösung wäscht. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wird nochmals im Vak. mit Widmer-Spirale rektifiziert. Der 1-Methyl-hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-äthylester geht dabei als farbloses Öl von gewürzigem Geruch bei 94—95°/11 mm über. Ausb. 33.2 g. Trotz mehrfacher Wiederholung der Destillation konnten keine genau stimmenden Analysenzahlen erhalten werden.

3.563 mg Sbst.: 3.145 mg H₂O, 9.100 mg CO₂.

C₁₀H₁₆O₂ (168.1). Ber. C 71.39, H 9.59, Gef. C 69.65, H 9.88.

5-Oxalo-1.5-dimethyl-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-diäthylester (IX).

Aus 3.9 g blankgeschältem Kalium und 18 ccm absol. Alkohol wird in 50 ccm absol. Äther eine Alkoholatlösung unter reinem Stickstoff dargestellt. Man tropft 7.3 g Oxalsäure-diäthylester, mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt, langsam zu. 10 Min. später werden 8.4 g des Esters VIII in gleicher Weise zugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch hellrot färbt. Nach wenigen Minuten beginnt sich das Kaliumsalz des Oxalo-esters in dicken zinnoberroten Krusten an der Kolbenwand abzusetzen. Nach 3 Tagen fällt man mit 300 ccm absol. Äther noch in Lösung befindliches Kaliumsalz aus, nutschts ab und wäscht mit Äther gründlich nach. Die Zerlegung des in Wasser gelösten Kaliumsalzes mit 2-n. Schwefelsäure liefert ein fast farbloses Öl, das beim Aufbewahren im Eisschrank größtenteils krystallin erstarrt. Zur Reinigung kocht man das Rohprodukt mit kleinen Mengen Benzin (Sdp. 70—80°) mehrere Male aus, bis nur noch braune Harze zurückbleiben. Aus dem Benzin fällt der Oxalo-ester IX beim Erkalten in gelblichen Körnern aus. Ausb.: 4.3 g (32% d. Th.).

Zur Analyse krystallisiert man mehrere Male aus verd. Äthylalkohol um, wobei der Oxalo-ester in verfilzten gelblichen Nadeln vom Schmp. 70° (k. Th.) erhalten wird.

4.223, 4.285 mg Sbst.: 9.680, 9.835 mg CO₂, 2.865, 2.940 mg H₂O.

C₁₄H₂₀O₅ (268.2). Ber. C 62.65, H 7.69. Gef. C 62.61, 62.60, H 7.59, 7.68.

1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbonensäure (XII).

2.5 g Oxalo-ester IX werden mit 10 ccm Acetanhydrid $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Dann wird das überschüssige Essigsäureanhydrid im Vak. bei 60—70° abdestilliert. Die Acetylverbindung X bleibt als dickes gelbliches Öl zurück, das in 100 ccm Äther gelöst und mit Aluminiumamalgam unter Zusatz von wenig Wasser reduziert wird. Nach 2 Stdn. saugt man ab, wäscht das Hydroxyd gut mit Äther nach und destilliert den Äther ab. Das hinterbleibende dicke farblose Öl, die Acetoxidihydro-Verbindung XI, wird in 20 ccm Methanol gelöst und mit dem gleichen Volumen 25-proz. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Der Methylalkohol wird dann soweit wie möglich abdestilliert und die alkalische Flüssigkeit vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert, worauf sich die Dicarbonensäure in käsigen, krystallinen Flocken abscheidet. Ausb. 0.75 g (43% d. Th.). Aus 34 g α -Pentalen wurden in einem weiteren Versuch, unter Verzicht auf Reindarstellung der Zwischenstufen, 13.8 g Dimethyl-hexatrien-dicarbonensäure (XII) erhalten.

Zur Analyse krystallisiert man die 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbonensäure-(1.6) 3-mal aus Eisessig um, wodurch man die Substanz in derben, wetzsteinförmigen Krystallen vom Schmp. 271° (k. Th.) erhält. Die Dicarbonensäure ist in Wasser auch in der Siedehitze nahezu unlöslich, in Eisessig, Alkohol und Dioxan, zumal in der Wärme, weit besser löslich als die nichtmethylierte Hexatrien-dicarbonensäure.

Zur Analyse wurde 8 Stdn. bei 110°/0.001 mm getrocknet.

4.262, 4.343 mg Sbst.: 2.375, 2.460 mg H₂O, 9.535, 9.705 mg CO₂. — 5.155 mg Sbst.: 5.09 ccm n_{100} -NaOH. — 1.584 mg Sbst. hydriert in 2.0 ccm Eisessig + 8.7 mg PtO₂, nach 15 Min. Endwert.

C ₁₀ H ₁₂ O ₄ (196.1).	Ber. C 61.19,	H 6.17,	C-Methylgr. 2.00,	= 3.0.
	Gef. „ 61.02, 60.95,	„ 6.32, 6.34,	„ 2.05,	= 3.05.

Dimethylester: 196 mg Dicarbonensäure werden fein gepulvert, in 20 ccm Äther aufgeschlämmt und mit 4 ccm einer ätherischen Diazomethan-Lösung (96 mg CH₂N₂) methyliert, wobei alles in Lösung geht. Man saugt von geringen Mengen flockiger Nebenprodukte ab, verdampft den Äther und krystallisiert den Rückstand aus 50-proz. Methanol um. Ausb. 177 mg (79% d. Th.). Aus Benzin (Sdp. 70—80°) erhält man derbe weiße Nadeln vom Schmp. 109° (k. Th.).

3.992 mg Sbst.: 2.645 mg H₂O, 9.440 mg CO₂.

C₁₂H₁₆O₄ (224.1). Ber. C 64.26, H 7.20. Gef. C 64.49, H 7.41.

1.5-Dimethyl-hexadien-(2.4)-dicarbonensäure-(1.6).

300 mg 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbonensäure-(1.6) werden in 20 ccm 1-n. Soda gelöst und mit 10 g 3-proz. Natriumamalgam 4 Stdn. reduziert. Man filtriert, säuert mit 20-proz. Schwefelsäure an und äthert erschöpfend aus. Die über Calciumchlorid getrockneten Ätherauszüge werden im Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert. Man erhält die 1.5-Dimethyl-hexadien-(2.4)-dicarbonensäure-(1.6) in sternförmig angeordneten, breiten zugespitzten Prismen. Ausb. 200 mg (66% d. Th.). Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Wasser liegt der Schmp. bei 109° (k. Th.).

2.849 mg Sbst.: 1.840 mg H₂O, 6.365 mg CO₂.

C₁₀H₁₄O₄ (198.1). Ber. C 60.58, H 7.11. Gef. C 60.93, H 7.23.

ψ-Hildebrandt-Säure.

2.1 g 1.5-Dimethyl-hexadien-(2.4)-dicarbonsäure-(1.6) werden mit 20 ccm Eisessig-Bromwasserstoffsäure übergossen und 48 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Nach dieser Zeit ist alles in Lösung. Man verdampft im Vak. und entfernt die Reste des Bromwasserstoffs durch Nachdestillieren mit Eisessig. Den Rückstand, ein schwarzbraunes zähes Öl, nimmt man in 50 ccm Äther auf und filtriert von schwarzen Flocken ab. Die Lösung hinterläßt beim Verdampfen im Vak. 4.0 g eines nur noch hell braungelben Öles. Dieses wird mit 20 ccm einer 20-proz. Lösung von Silbernitrat in Pyridin übergossen und 48 Stdn. bei etwa 20° stehengelassen. Zuletzt erhitzt man noch 2 Stdn. auf dem Dampfbade. Nach dem Abkühlen übersäuert man (Kongo) mit 2-n. Salpetersäure, filtriert das Silberbromid ab und zieht das Filtrat 6-mal mit je 50 ccm Äther aus. Die Ätherextrakte hinterlassen einen braunen Sirup, der im Exsiccator nach 3 Tagen teilweise krystallisiert. Man reibt mit wenig 50-proz. Methanol an und saugt ab. Die Mutterlauge scheidet bei längerem Stehenlassen noch mehr ab. Ausb. 330 mg. Zur Analyse wird 2-mal aus siedendem Wasser umkrystallisiert, aus dem sich die ψ-Hildebrandt-Säure in sternförmig angeordneten, zugespitzten Prismen abscheidet. Schmp. 147° (k. Th.). Sie ist in Wasser leichter löslich als die Hildebrandt-Säure, aber schwerer löslich als die 1.5-Dimethyl-hexadien-(2.4)-dicarbonsäure-(1.6).

3.803, 3.857 mg Sbst.: 8.47, 8.625 mg CO₂, 2.46, 2.45 mg H₂O. — 4.410, 4.260 mg Sbst. verbr. 4.47, 4.33 ccm *n*₁₀₀-NaOH. — 1.262 mg Sbst. in 2 ccm Eisessig + 5.5 mg PtO₂, Endwert nach 20 Min.

C₁₀H₁₄O₄ (198.1). Ber. C 60.58, H 7.11, $\bar{\Gamma}^-$ 2.00, Äquiv.-Gew. 99.
Gef. „ 60.74, 60.99, „ 7.24, 7.11, $\bar{\Gamma}^+$ 2.09, Äquiv.-Gew. 98.6, 98.3.

α, ε-Dimethyl-korksäure (XIII).

13.8 g 1.5-Dimethyl-hexatrien-dicarbonsäure-(1.6) (XII, nicht umkryst.) wurden mit 0.8 g Pt-SiO₂ Nr. 17v¹¹⁾ in 200 ccm Eisessig hydriert. Nach Aufnahme von 2.8 Mol. H₂ (24 Stdn.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde abfiltriert, verdampft und im Hochvakuum fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf gingen 8.2 g α, ε-Dimethyl-korksäure als zähes, fast farbloses Öl bei 168—174°/0.07 mm über. *n*_D²⁰ 1.4635.

112.5 mg Sbst. verbr. 11.0 ccm *n*₁₀-NaOH.

C₁₀H₁₈O₄ (202.2). Ber. Äquiv.-Gew. 101. Gef. Äquiv.-Gew. 102.

Bis-p-bromphenacylester: Analysiert wurde die mehrmals aus 70—90-proz. Alkohol umkrystallisierte höher schmelzende Modifikation, die sich bei langsamem Erkalten abschied. Schmp. 103—104° (k. Th.).

3.970, 3.080 mg Sbst.: 7.625, 5.925 mg CO₂, 1.70, 1.36 mg H₂O.

C₂₀H₂₈O₈Br₂ (590.0). Ber. C 52.35, H 4.73. Gef. C 52.38, 52.46, H 4.79, 4.94.

α, ε-Dimethyl-α, ζ-dibrom-korksäure-diäthylester (XIV).

7.9 g α, ε-Dimethyl-korksäure wurden mit 20 ccm reinem Thionylchlorid 1 Stde. auf dem Dampfbade erhitzt und dann im Lichte einer 500 Watt-Lampe ziemlich rasch tropfenweise mit 5.0 ccm Brom (10% Überschuß) versetzt. Nach 4 Stdn. war die HBr-Entwicklung beendet und fast alles Brom verbraucht. Überschüss. Thionylchlorid usw. wurde im Vak. bei 50° entfernt, der Rückstand auf 0° gekühlt und mit 50 ccm absol. Alkohol

¹¹⁾ Membranfilter-Gesellschaft m. b. H., Göttingen.

übergossen. Dabei fand unter starker Erhitzung die Bildung des Dibromesters statt. Wir isolierten ihn durch Eingießen in gesättigte Bicarbonatlösung, 2-maliges Ausäthern, Waschen mit Bicarbonatlösung, Trocknen über Calciumchlorid, Verdampfen des Äthers und Destillation im Hochvakuum. Nach 2-maliger Fraktionierung lagen 8.8 g α , ϵ -Dimethyl- α , ζ -dibromkorksäure-diäthylester vom Sdp._{0.08} 153—158° vor. Dickliches, gelbstichiges Öl ohne Geruch.

3.720, 3.140 mg Sbst.: 5.49, 4.65 mg CO₂, 2.01, 1.73 mg H₂O.

C₁₄H₂₄O₄Br₂ (416.0). Ber. C 40.38, H 5.81. Gef. C 40.25, 40.39, H 6.05, 6.16.

Hildebrandt-Säure (XVI).

8.8 g Dibromester XIV werden mit einer Lösung von 10 g Natriumjodid in 60 ccm Aceton $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbade gekocht. Man nutschts vom reichlich ausgefallenen Natriumbromid ab, wäscht mit etwas Aceton nach und engt das tiefrote Filtrat im Vak. auf die Hälfte ein. Es wird mit 200 ccm Wasser verdünnt, 3-mal ausgeäthert, der Äther durch Schütteln mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung entfärbt, 2-mal mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und im Vak. bei 30° verdampft. Der Dijodester XV (10 g) hinterbleibt als fast farbloses Öl.

Man löst das Öl in 10 ccm heißem Methanol und läßt die Lösung rasch in 100 ccm siedende 35-proz. methanolische Kalilauge einlaufen. In stürmischer Reaktion scheidet sich dabei unter Gelbbraunfärbung Kaliumjodid aus. Man kocht noch $\frac{1}{4}$ Stde. unter Rückfluß, läßt im Eisschrank erkalten, saugt die Salze ab und wäscht sie mit absol. Alkohol. Das Filtrat wird im Vak. bis zur Sirupkonsistenz eingengt und durch Nachdampfen mit 100 ccm Wasser völlig von Methanol befreit. Man säuert mit Salzsäure an, wobei sich ein bräunliches zähes Öl abscheidet, das man durch mehrmaliges Ausschütteln in Äther bringt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wird auf 20 ccm eingengt und angerieben, worauf die Hildebrandt-Säure zu krystallisieren beginnt. Nach 12 Stdn. (Eisschrank) saugt man ab und wäscht reichlich mit kaltem Äther. Ausb. 282 mg (7.3% d. Th.). Das Rohprodukt wird 2-mal mit Äther ausgekocht und dann aus 10-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Weiße Prismen vom Schmp. 193.5° (k. Th.). Mischschmp. mit natürlicher Hildebrandt-Säure vom Schmp. 193° (k. Th.) ohne Depression.

4.005, 3.795 mg Sbst.: 8.845, 8.405 mg CO₂, 2.53, 2.43 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₄ (198.1). Ber. C 60.58, H 7.11. Gef. C 60.23, 60.40, H 7.07, 7.16.

Die Untersuchung der Äther-Auszüge des Rohprodukts ergab keine Anhaltspunkte für das Vorliegen niedriger schmelzender Isomerer.

β -Methyl-muconsäure (XXI).

Aus 3.9 g Kalium und 17.5 ccm absol. Alkohol wird in 50 ccm trockenem Äther eine Kaliumäthylat-Lösung bereitet, zu der man 7.3 g Oxalsäure-diäthylester und dann 5.7 g β -Äthyl-acrylsäure-äthylester (XIX) (Sdp. 156—158°), mit etwas Äther verdünnt, unter Eiskühlung zutropfen läßt. Die Mischung färbt sich hellrot, und das gelbe Kondensationsprodukt beginnt nach wenigen Augenblicken auszufallen. Nach 4-stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird abgenutscht und mit Äther gewaschen. Ausb. 8.5 g (72% d. Th.). Löst man das Kaliumsalz in Wasser und säuert mit verd. Salzsäure vorsichtig an, so fällt der Oxalo- β -äthylacrylsäure-diäthyl-

ester (XX) in weißen sternförmig angeordneten Nadeln aus. Zur Analyse wurde die Substanz mehrfach aus Petroläther (Sdp. 30—50°) umkristallisiert. Schmp. 60°.

4.500 mg Sbst.: 9.21 mg CO₂, 2.85 mg H₂O.

C₁₁H₁₆O₅ (238.1). Ber. C 55.46, H 6.76. Gef. C 55.82, H 7.09.

8.0 g Kaliumsalz des Oxalo-esters XX werden mit 50 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 100 ccm Äther und wäscht 2-mal mit Wasser. Die ätherische Schicht wird im Vak. eingedampft und der ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 110°/0.002 mm geht die Acetylverbindung als sehr dickes, gelbliches Öl über. Ausb. 5.8 g (72% d. Th.). Man löst es in 100 ccm Äther und reduziert mit 10 g Aluminiumamalgam. Man saugt dann vom Aluminiumhydroxyd ab und wäscht gründlich mit Äther. Das Filtrat wird auf dem Dampfbade eingengt und das zurückbleibende farblose Öl mit 50 ccm 20-proz. Kalilauge unter Zusatz des gleichen Volumens Methanol durch 2-stdg. Kochen verseift. Nach dem Erkalten wird mit konz. Salzsäure angesäuert und die ausgefallene β-Methyl-muconsäure nach einigem Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt. Ausb.: 1.7 g (51% d. Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus kochendem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle schmilzt die Säure bei 232°. Der Mischschmp. mit dem nach a) dargestellten Präparat⁸⁾ lag bei derselben Temperatur.

β-Methyl-hexatrien-dicarbonensäure (XXVI) aus
Hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-äthylester (XXIV).

38 g α-Pentalen, 76 g Bromessigsäure-äthylester und 30 g Zinkspäne werden in 150 ccm trockenem Benzol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die Reaktion setzt sofort ein und schreitet gleichmäßig fort, bis fast alles Zink verbraucht ist. Nach dem Abkühlen zersetzt man mit 2-n. Schwefelsäure und wäscht die Benzolschicht gründlich mit verd. Sodalösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand im Vak. mit Widmer-Spirale fraktioniert, wobei 34 g β-Oxyester vom Sdp.₁₁ 112—114° erhalten werden.

Der rohe Oxyester wird mit 10 g feingepulvertem Kaliumbisulfat im Vak. 15 Min. auf 70—80° erhitzt, wobei sich die Wasserabspaltung vollzieht. Durch stärkeres Erhitzen treibt man dann den ungesättigten Ester so vollständig wie möglich über, nimmt ihn in wenig Äther auf und wäscht zur Entfernung von Spuren mitgerissener Säure mit Natriumbicarbonat-Lösung. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers fraktioniert man im Vak. mit Widmer-Spirale, wobei der Hexadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-äthylester (XXIV) bei 90—92°/12 mm übergeht. Ausb.: 23 g (76% d. Th.).

3.617 mg Sbst.: 3.030 mg H₂O, 9.175 mg CO₂.

C₉H₁₄O₂ (154.1). Ber. C 70.08, H 9.16. Gef. C 69.18, H 9.27.

Auch mehrfach wiederholte Fraktionierung des Esters lieferte keine besser stimmende Analyse.

5-Oxalo-5-methyl-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-diäthylester
(XXV).

Zu einer aus 3.9 g Kalium dargestellten Äthylatlösung werden unter Stickstoff 7.3 g Oxalsäure-diäthylester, mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt, zugetropft und 10 Min. später 7.7 g des Esters XXIV zugegeben. Das Reaktionsgemisch bleibt 4 Tage unter Stickstoff stehen, wobei

sich das Salz des Oxalo-esters langsam in dicken orangeroten Krusten an der Kolbenwand abscheidet. Durch Zugabe von 300 ccm absol. Äther wird noch gelöstes Kaliumsalz ausgefällt, abgesaugt und mit Äther gut nachgewaschen. Man löst in Wasser, säuert mit verd. Schwefelsäure an und nimmt den ölig abgeschiedenen Ester mit Äther auf. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und im Vak. eingedampft, wobei der Oxalo-ester XXV als dickes gelbrotcs Öl zurückbleibt. Ausb.: 3.1 g (24% d. Th.).

Der rohe Oxalo-ester wird mit 15 ccm Essigsäure-anhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt und dann das überschüss. Anhydrid im Vak. abdestilliert. Den Rückstand löst man in 100 ccm Äther und reduziert 4 Stdn. mit 5 g Aluminiumamalgam. Die vom Aluminiumhydroxyd abgesaugte ätherische Lösung wird auf dem Dampfbade eingeengt und der Rückstand mit wäßrig-alkohol. Kalilauge verseift. Nach dem Abdestillieren des Alkohols fällt beim Ansäuern mit konz. Salzsäure die 2-Methyl-hexatrien-dicarbonsäure-(1.6) als weißes sandiges Pulver aus. Ausb.: 1.32 g (53% d. Th.). Zur Analyse wird 2-mal aus Eisessig umkrystallisiert, wobei die Säure in derben, zugespitzten weißen Prismen vom Schmp. 245° bis 246° (k. Th.) erhalten wird.

4.082, 4.334 mg Sbst.: 8.87, 9.40 mg CO₂, 2.075, 2.165 mg H₂O. — 3.858 mg Sbst.: 1.98 ccm *n*_D¹⁰⁰-NaOH (Oxydation mit Chromsäure).

C₉H₁₀O₄ (182.1). Ber. C 59.31, H 5.53, H₃C.COOH 1.00.
Gef. „ 59.26, 59.19, „ 5.69, 5.59, „ 0.93.

β-Methyl-hexatrien-dicarbonsäure (XXVI) aus β-Methyl-sorbin-ester (XXII).

Zu einer aus 3.9 g Kalium dargestellten Kaliumäthylat-Lösung gab man 7.3 g Oxalsäure-diäthylester und nach einigen Min. 7.5 g β-Methyl-sorbinsäure-äthylester (XXII), mit dem gleichen Vol. Äther verdünnt. Nach 48 Stdn. saugte man das ausgefallene braune, harzige Kaliumsalz ab, löste in 100 ccm kaltem Wasser und säuerte mit 2-*n*. Schwefelsäure an. Das ölig abgeschiedene Kondensationsprodukt wurde in Benzol aufgenommen, 3-mal mit Wasser gewaschen und zur Reinigung durch eine Säule von Calciumcarbonat (25 cm hoch, 4.5 cm Durchmesser) filtriert. Beim Nachwaschen mit Benzol erhielten wir ein gelbrotcs Filtrat, das im Vak. eingedampft wurde. Es hinterließ den rohen Oxalo-β-methyl-sorbinester (XXIII) als dickes, bei längerem Stehenlassen im Vak. teilweise krystallisierendes Öl.

Das Rohprodukt (4 g) wurde ohne weitere Reinigung mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid 1 Stde. auf 100° erhitzt und dann das überschüssige Acetylierungsmittel im Vak. abgedampft. Den Rückstand unterwarf man, in 100 ccm Äther, der Reduktion mit Aluminiumamalgam, saugte nach 3 Stdn. vom gebildeten Hydroxyd ab und wusch dieses gründlich mit Äther. Das Filtrat verseifte man nach dem Verdampfen des Äthers mit 10-proz. alkoholisch-wäßr. Kalilauge 2 Stdn. auf dem Wasserbade und destillierte dann den Alkohol und neutrale Reaktionsprodukte mit Dampf ab. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fiel die gebildete 2-Methyl-hexatrien-dicarbonsäure-(1.6) in gelblichen Flocken aus, die erst nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle den Schmp. 242—245° erreichten. Der Mischschmp. mit dem auf dem anderen Wege dargestellten Präparat lag bei der gleichen Temperatur.

Hrn. H. Trischmann danken wir für seine eifrige und geschickte Unterstützung.