

Aus 29 g des rohen Addukts können durch vorsichtiges Umkristallisieren aus 150 ccm Cyclohexan 2.3 g (7% d.Th.)  $\alpha$ -Verbindung abgetrennt werden; Schmp. 61° (aus Cyclohexan).

$C_{16}H_{21}O_6N$  (323.3) Ber. C 59.5 H 6.6 Gef. C 59.6 H 6.5

Mutterlauge: Das Cyclohexan wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand bei Zimmertemperatur in Normalbenzin gelöst. Beim langsamen Eindunsten des Lösungsmittels kristallisiert die  $\beta$ -Verbindung in großen, gut ausgebildeten Kristallen aus. Ausb. 15 g (46% d.Th.); Schmp. 51°, der Misch-Schmelzpunkt mit der  $\alpha$ -Verbindung lag bei 39–51°.

$C_{16}H_{21}O_6N$  (323.3) Ber. C 59.5 H 6.6 Gef. C 59.6 H 6.6

#### 14. Hermann Stetter, Christa Büntgen und Marianne Coenen: Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, XI. Mitteil.<sup>1)</sup>: Weitere Beispiele für den Verlauf der Michael-Addition bei Cyclohexandionen-(1.3)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 2. November 1954)

Durch Michael-Addition von Dihydroresorcin und 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2.6) an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester unter gleichzeitiger Alkohololyse der Addukte wurden  $\delta$ -Ketocarbonsäureester erhalten, deren Verseifung und Reduktion  $\gamma$ -Äthyl-azelainsäure,  $\gamma$ -Benzyl-azelainsäure, 3-Methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7) und Heptandicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3) ergab.

In einer früheren Veröffentlichung dieser Reihe<sup>2)</sup> konnten wir zeigen, daß die Michael-Addition von 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6) und 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) an Acrylsäureester und Acrylnitril in wasserfreiem Alkohol mit Alkoholat als Katalysator unter gleichzeitiger Alkohololyse des Adduktes verläuft, wobei ringoffene  $\delta$ -Ketocarbonsäureester direkt erhalten werden konnten. Um festzustellen, wie weit dieser Reaktionsverlauf zu verallgemeinern ist, haben wir noch einige weitere Reaktionen der gleichen Art durchgeführt.

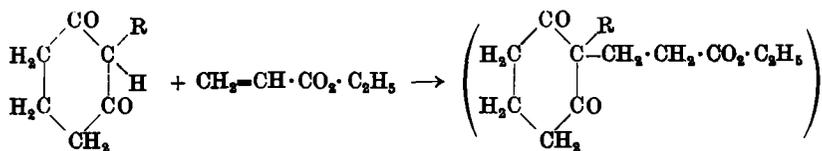
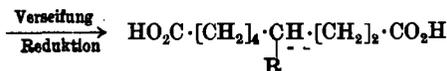
1-Äthyl-cyclohexandion-(2.6) (I) und 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (II) wurden in wasserfreiem Äthanol in Gegenwart von katalytischen Mengen Natriumalkoholat mit Acrylsäure-äthylester 15–20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Als Reaktionsprodukte wurden 4-Oxo-3-äthyl-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-diäthylester (III) und 4-Oxo-3-benzyl-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-diäthylester (IV) in Ausbeuten von 62% und 61% d.Th. erhalten. Es war also auch in diesen Fällen eine Alkohololyse der primär gebildeten Addukte unter Ringöffnung eingetreten.

Beide  $\delta$ -Ketocarbonsäureester lassen sich durch Wolff-Kishner-Reduktion und gleichzeitige Verseifung in  $\gamma$ -Äthyl-azelainsäure (V) und  $\gamma$ -Benzyl-azelainsäure (VI) überführen. Die Säuren wurden in Form ihrer Dimethylester isoliert (Ausb. 66 und 68% d.Th.).

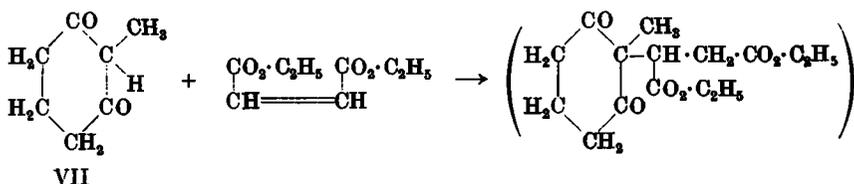
<sup>1)</sup> X. Mittel.: H. Stetter, H. Kessler u. H. Meisel, Chem. Ber. 87, 1617 [1954].

<sup>2)</sup> H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 990 [1954].

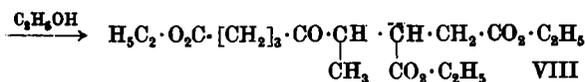
Eine weitere Umsetzung unter den gleichen Bedingungen wurde unter Verwendung von 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6) (VII) mit Maleinsäure-diäthylester vorgenommen. Auch hier fanden wir den gleichen Reaktionsverlauf. Wir erhielten als Reaktionsprodukt 4-Oxo-3-methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7)-triäthylester (VIII) (Ausb. 62% d.Th.). Die Wolff-Kishner-Reduktion dieses

I: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>II: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>III: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>IV: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>V: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>VI: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

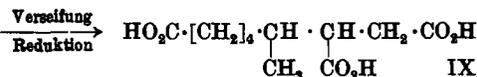
Esters ergab unter gleichzeitiger Verseifung 3-Methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7) (IX), die nach der Veresterung als Trimethylester in 40-proz. Ausbeute erhalten wurde.



VII



VIII



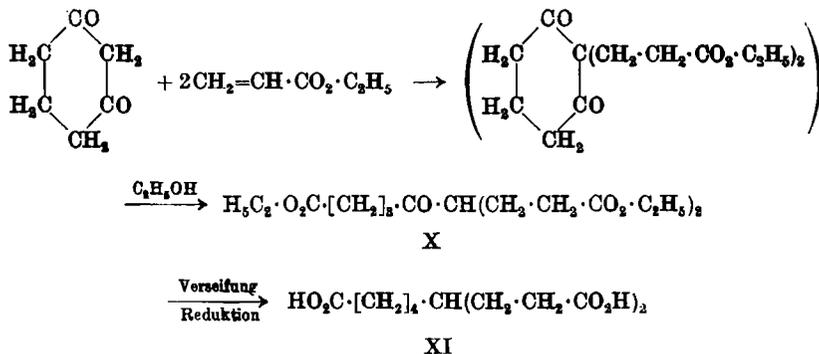
IX

Die bisher beschriebenen Beispiele lassen es als berechtigt erscheinen, den von uns gefundenen Reaktionsverlauf der Michael-Addition von 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2.6) unter gleichzeitiger Alkoholyse des Ringes als allgemein gültig zu bezeichnen.

Die bisherigen Ergebnisse ließen aber auch erwarten, daß bei der Addition von Dihydroresorcin selbst an zwei Moll. eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons, Esters oder Nitrils der gleiche Reaktionsverlauf eintreten würde. Das primär ent-

stehende Michael-Addukt muß zu einer erneuten Addition fähig sein, wobei das sich bildende Biaddukt der Alkohololyse unter Ringöffnung zugänglich ist.

Wir konnten diese Voraussage am Beispiel der Addition von 1 Mol. Dihydroresorcin an 2 Moll. Acrylsäure-äthylester bestätigen. Wir erhielten in diesem Falle in einer einzigen Operation 4-Oxo-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3)-triäthylester (X) in 64.5-proz. Ausbeute. Durch Wolff-Kishner-Reduktion dieses Ketotricarbonsäureesters wurde Heptan-dicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3) (XI) erhalten, die als Trimethylester in 29-proz. Ausbeute isoliert wurde.



### Beschreibung der Versuche

4-Oxo-3-äthyl-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-diäthylester (III): Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 30 ccm absol. Äthanol gibt man 14 g (0.1 Mol) 1-Äthylcyclohexandion-(2.6)<sup>3)</sup> und 20 g (0.2 Mol) frisch dest. Acrylsäure-äthylester und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und überschüss. Acrylesters i. Vak. löst man den öligen Rückstand in Äther. Der Ätherextrakt wird mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und darauf zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und unterwirft den Rückstand einer Vak.-Destillation. Ausb. 17.7 g (62% d. Th.); Sdp.<sub>3</sub> 168–172°; reiner Ester: Sdp.<sub>3</sub> 170°.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (286.4) Ber. C 62.92 H 9.15 Gef. C 62.80 H 9.08

4-Oxo-3-benzyl-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-diäthylester (IV): In einer Lösung von 1 g Natrium in 60 ccm wasserfreiem Äthanol werden 20.2 g (0.1 Mol) 1-Benzylcyclohexandion-(2.6)<sup>4)</sup> unter Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 20 g (0.2 Mol) frisch dest. Acrylsäure-äthylester und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 15 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und überschüss. Acrylsäureesters i. Vak. unter gelindem Erwärmen löst man den zähflüssigen Rückstand in Äther und arbeitet auf wie bei III beschrieben. Ausb. 21.8 g (61% d. Th.); Sdp.<sub>5</sub> 210 bis 215°; reiner Ester: Sdp.<sub>5</sub> 214°.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (348.4) Ber. C 68.92 H 8.11 Gef. C 68.78 H 7.95

<sup>3)</sup> In Abänderung der früher (H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 66 [1952]) beschriebenen Darstellungsweise wurde die Kondensation in 50-proz. wäßrigem Methanol durchgeführt. Unter diesen Bedingungen ist die Kondensation nach ca. 6 Stdn. beendet. Vor der Aufarbeitung wird das Methanol durch Destillation entfernt. Die Ausbeute ist die gleiche wie früher angegeben.

<sup>4)</sup> Darstellung: H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 1065 [1952].

4-Oxo-3-methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7)-triäthylester (VIII): Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 30 ccm wasserfreiem Äthanol gibt man 12.6 g (0.1 Mol) 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6)<sup>5</sup> und 20 g (0.12 Mol) frisch dest. Maleinsäure-diäthylester und erhitzt 20 Stdn. unter Rückfluß. Dabei färbt sich die Lösung braun. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüss. Maleinsäureesters i. Vak. wird der sirupöse Rückstand in Äther gelöst, und wie beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 21 g (62% d.Th.); Sdp.<sub>3</sub> 211--216°; reiner Ester: Sdp.<sub>3</sub> 214°.

$C_{17}H_{28}O_7$  (344.4) Ber. C 59.26 H 8.19 Gef. C 59.16 H 7.97

4-Oxo-heptan-dicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3)-triäthylester (X): Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 30 ccm wasserfreiem Äthanol gibt man 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin und 30 g (0.3 Mol) frisch dest. Acrylsäure-äthylester und erhitzt 15 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß. Nach dem Abdestillieren des Äthanol und überschüss. Acrylsäure-äthylesters i. Vak. löst man den Rückstand in 100 ccm Äther und arbeitet in üblicher Weise auf. Ausb. 23.2 g (64.5% d.Th.); Sdp.<sub>2</sub> 187--189°.

$C_{18}H_{30}O_7$  (358.4) Ber. C 60.31 H 8.44 Gef. C 60.08 H 8.14

#### Verseifung und Reduktion der $\delta$ -Ketoester

$\gamma$ -Äthyl-azelainsäure (V): 10 g feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter schwachem Erwärmen in 70 ccm Diäthylenglykol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 14.3 g (0.05 Mol) des Esters III und 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei man durch Zugabe von kleinen Mengen absol. Methanols die Temperatur der siedenden Lösung auf ca. 115° einstellt. Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazinhydrat soweit ab, daß die Temperatur der siedenden Lösung 195° erreicht (Thermometer in der Flüssigkeit!) und erhitzt bei dieser Temperatur weitere 10 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten mischt man den Kolbeninhalt mit 50 ccm Wasser und säuert mit 6*n*HCl an, wobei sich die Säure als dunkles Öl abscheidet. Man nimmt in Äther auf und äthert die Lösung noch mehrmals mit kleinen Mengen Äther aus. Der Ätherextrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt die rohe Säure als zähes Öl. Rohausb. 88% d. Theorie.

$\gamma$ -Äthyl-azelainsäure-dimethylester: Die rohe Säure V wird mit der 5fachen Menge wasserfreien Methanols und 10% konz. Schwefelsäure (bez. auf die rohe Carbonsäure) 5-7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Methanols i. Vak. wird der Rückstand in Eiswasser gegossen, mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers wird der Dimethylester i. Vak. destilliert. Ausb. 75% d. Theorie; Sdp.<sub>2</sub> 122-127°; reiner Ester: Sdp.<sub>2</sub> 125°.

$C_{13}H_{24}O_4$  (244.3) Ber. C 63.90 H 9.90 Gef. C 63.85 H 9.95

$\gamma$ -Benzyl-azelainsäure (VI): Durchführung der Verseifung und Reduktion wie im vorstehenden Beispiel. Reduktionsansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd in 70 ccm Diäthylenglykol, 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 17.4 g (0.05 Mol) des Esters IV. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhält man 12 g (86% d.Th.) der rohen Säure, die zur Reinigung und Identifizierung in den Dimethylester übergeführt wird.

$\gamma$ -Benzyl-azelainsäure-dimethylester: Veresterung und Aufarbeitung wie im vorhergehenden Beispiel. Ausb. 79% d. Theorie; Sdp.<sub>2</sub> 190-195°; reiner Ester: Sdp.<sub>2</sub> 192°.

$C_{18}H_{26}O_4$  (306.4) Ber. C 70.56 H 8.57 Gef. C 71.07 H 8.42

3-Methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7) (IX): Durchführung der Verseifung und Reduktion wie im ersten Beispiel. Reduktionsansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd in 70 ccm Diäthylenglykol, 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 17.2 g (0.05 Mol) des Esters VIII. Nach Beendigung der Reduktion erstarrt der Kolbeninhalt fast vollständig. Durch Zugabe von 50 ccm Wasser erhält man eine homogene Lösung, die mit 6*n*HCl angesäuert wird. Die Säure wird durch mehrfaches Ausäthern extrahiert.

<sup>5</sup>) Darstellung: H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 992 [1954], Anm. 3.

Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Natriumsulfat und dem Abdestillieren des Äthers erhält man die Tricarbonsäure als zähes Öl. Die Ausb. an roher Säure beträgt 52% d. Theorie. Zur Reinigung und Identifizierung wird die Säure in den Trimethylester übergeführt.

**3-Methyl-heptan-tricarbonsäure-(1.2.7)-trimethylester:** Darstellung und Aufarbeitung des Esters wie im ersten Beispiel beschrieben. Ausb. 76% d. Theorie; Sdp.<sub>2</sub> 172–178°; reiner Ester: Sdp. 176°.

$C_{14}H_{24}O_6$  (288.3) Ber. C 58.31 H 8.39 Gef. C 58.62 H 8.60

**Heptan-dicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3) (XI):** Durchführung der Reduktion und Verseifung wie im ersten Beispiel. Reduktionsansatz: 20 g gepulvertes Natriumhydroxyd in 150 ccm Diäthylenglykol, 12.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 35.8 g (0.1 Mol) des Esters X. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Ansätzen wurde hier 15 Stdn. bei 195° erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrt der gesamte Kolbeninhalt. Durch Zugabe von 150 ccm Wasser erreicht man eine homogene Lösung. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure schüttelt man die Lösung mehrfach mit Äther aus und trocknet den Ätherextrakt mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren erstarrt der Rückstand nur teilweise kristallin. Ausb. an Rohprodukt 19.5 g (75% d. Th.). Zur Reinigung und Identifizierung wird die Säure in den Trimethylester übergeführt.

**Heptan-dicarbonsäure-(1.7)-propionsäure-(3)-trimethylester:** 30 g der rohen Säure XI werden in 100 ccm wasserfreiem Methanol unter Zugabe von 10 ccm konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbade 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Darauf destilliert man den größten Teil des Alkohols i. Vak. ab. Der säurehaltige Rückstand wird auf fein zerstoßenes Eis gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Der Ester wird nun in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers unterwirft man den Rückstand der Vak.-Destillation. Ausb. 11.5 g (38% d. Th.); Sdp.<sub>2</sub> 159°.

$C_{18}H_{26}O_6$  (302.4) Ber. C 59.57 H 8.67 Gef. C 59.69 H 8.62

## 15. Rudolf Tschesche und Helmut Schäfer: Über Pteridine, X. Mitteil.<sup>1)</sup>: Über einige neue Reaktionen an 7-alkyl-substituierten Pteridinen

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 4. November 1954)

Es wird die Unbeständigkeit einer Acetyl-Seitenkette in 7-Stellung am Pteridinkern festgestellt: Säuren wie Laugen liefern unter Essigsäure-Abspaltung 7-Methyl-xanthopterin. Dieses wie andere Pteridin-Derivate mit einer  $CH_2$ - oder  $CH_3$ -Gruppe an C<sup>7</sup> geben mit konz. Schwefelsäure, gegebenenfalls unter Verkürzung der Seitenkette, 7-Sulfoalkyl-pteridine, die zum Nachweis einer derartigen Gruppierung am Pteridinkern herangezogen werden können. Es wird ferner die Herstellung eines Pteridins mit angegliederten Furanring in 6:7-Stellung beschrieben.

R. Tschesche und F. Korte<sup>2)</sup> haben 1951 über mehrere Synthesen des Erythropterins (I) berichtet, doch waren die Ausbeuten zu unzureichend, um auf diesem Wege diesen durch seine Endiol-Gruppierung interessanten Naturstoff in genügender Menge für biologische Versuche zu beschaffen. Die Synthesen gingen vom 4.6-Dioxy-2-amino-7-acetyl-pteridin (II) aus, das

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: R. Tschesche u. F. Korte, Chem. Ber. 87, 1713 [1954].

<sup>2)</sup> Chem. Ber. 84, 77 [1951].