

Rotenolon-III-methyläther (VIIIb, $R' = CH_3$): 5 g Chromsäure versetzte man unter Eiskühlung mit 100 ccm Pyridin, gab das Gemisch zu 1.5 g *Rotenolol-Iβ*¹⁰ (IXb) und hielt 45 Std. bei 0–5°. Sodann goß man das Gemisch in verd. Salzsäure, nahm mit Chloroform auf, trocknete über Kaliumcarbonat und dampfte ein. Den glasigen Rückstand löste man in 40 ccm *Methyljodid*, ließ bei Raumtemperatur 7 Tage über Silberoxyd stehen, kochte sodann 2 Std. unter Rückfluß, befreite durch Filtrieren von der Silberverbindung und dampfte ein. Das gewonnene Öl (0.5 g) wurde an 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert und mit je 30 ccm Chloroform eluiert. Die Fraktt. 2 und 3 hinterließen ein farbloses Öl, das, in wenig Äthanol gelöst, bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde. Erst nach etwa einem Jahr kristallisierten 0.2 g mit Schmp. 133–134° (aus Methanol).

$C_{24}H_{24}O_7$ (424.4) Ber. C 67.91 H 5.70 OCH_3 21.94 Gef. C 67.47 H 5.74 OCH_3 19.25
IR-Spektrum 1685 (C=O), 895 (>C=CH₂)/cm, keine OH-Absorption.

GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ und HERMANN ENGELHARD

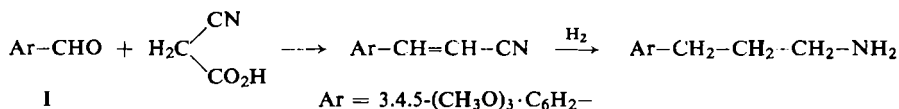
Trimethoxyphenylverbindungen, IV¹⁾

Die Reaktion von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Cyanessigsäure

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen
(Eingegangen am 25. Februar 1960)

Die piperidinkatalysierte Kondensation von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Cyanessigsäure führt zu den *cis-trans*-isomeren 3.4.5-Trimethoxy- α -cyanzimtsäuren, die entweder durch Decarboxylierung 3.4.5-Trimethoxy-*trans*-zimtsäure-nitril geben oder mit weiterer Cyanessigsäure zu β -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-glutarsäure-dinitril reagieren.

Homomezcalin (γ -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-*n*-propylamin) wurde von F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK JR. aus 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd (I) in einer 5-Stufen-Reaktion hergestellt²⁾. In der basisch katalysierten Reaktion von I mit Cyanessigsäure und katalytischer Hydrierung des zu erwartenden 3.4.5-Trimethoxyzimtsäure-nitrils schien ein erheblich kürzerer Weg vorzuliegen, der zudem die Endstufe



(Lithiumalanat-Hydrierung von β -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-propionsäure-amid) umginge, die wegen der geringen Löslichkeit des Amids in Äther selbst bei Anwendung der Extraktionsmethode³⁾ das Verfahren nur zur Gewinnung kleiner Mengen Homomezcalin geeignet macht.

¹⁾ III. Mittel.: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 92, 1336 [1959].

²⁾ J. org. Chemistry 21, 1545 [1956].

³⁾ K. BÄNHOLZER, T. W. CAMPBELL und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 35, 1577 [1952].

Die Kondensation von Carbonylverbindungen mit Cyanessigsäure, die z. B. von M. M. SHEMAKIN und D. M. TRACHTENBERG⁴⁾ im Falle der Ketone über die Zwischenstufen der α -Cyan- β -hydroxy-säuren und der α -Cyan-acrylsäuren formuliert wurde, ist bisher nur selten zur präparativen Darstellung β -substituierter Acrylnitrile genutzt worden. Der Grund dafür scheint in der aromatischen Reihe in zumeist schlechten Nitril-Ausbeuten sowie in dem häufigen Stehenbleiben auf der Stufe der α -Cyan-zimtsäuren zu liegen, deren nachträgliche Decarboxylierung auffallend schwierig verläuft⁵⁻⁷⁾; zudem wurde gelegentlich das Auftreten von β -Aryl-glutarsäure-dinitrilen beobachtet⁸⁾, die sogar das Hauptprodukt darstellen können⁹⁾. In allen diesen Punkten unterscheidet sich die Reaktion bemerkenswert von derjenigen aromatischer Aldehyde mit Malonsäure (meist gute bis sehr gute Ausbeuten an Zimtsäuren, glatte Decarboxylierung der Aralkyldenmalonsäuren, kein Auftreten von β -Aryl-glutarsäuren). Um Einblick in ihre präparativen Möglichkeiten zu erhalten, schien es uns daher wünschenswert, die Kondensation von Cyanessigsäure mit I eingehender zu untersuchen.

Die Umsetzung von I im wäßrig-natronalkalischen Medium führte zu 80% d. Th. zu einer einheitlichen 3.4.5-Trimethoxy- α -cyan-zimtsäure (IIA), die erst oberhalb des Schmp. unter weitgehender Zersetzung langsam decarboxyliert.

Ebenso verhielt sich α -Cyan-zimtsäure, aus der wir in Nacharbeit einer qualitativen Angabe von E. FIQUET⁵⁾ durch einstündiges Erhitzen über den Schmp. nur 13% d. Th. Zimtsäure-nitril und 22% des Ausgangsmaterials wiedergewannen, während die Hauptmenge verharzt war.

Eine Kondensation unter gleichzeitiger Decarboxylierung gelang glatt durch 5stdg. Erhitzen von I mit Cyanessigsäure auf 160° in Pyridin mit 40 Mol-% Piperidin; es entstand ein einheitliches 3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure-nitril (III) in 83-proz. Ausb., dessen *trans*-Konfiguration durch Synthese eines Vergleichspräparats gesichert wurde.

Unter ähnlichen Bedingungen sind u. W. erst zweimal Zimtsäure-nitrile dargestellt worden, nämlich der Grundkörper⁸⁾ (ohne Piperidin; α -Cyan-zimtsäure und β -Phenyl-glutarsäure-dinitril als Nebenprodukte) sowie in schlechter Ausbeute *p*-Methoxy-zimtsäure-nitril¹⁰⁾.

In Gegenwart von nur 7 Mol-% Piperidin trat neben III auch noch IIA sowie ein hellgelbes Isomeres IIB auf, das sich durch fraktionierte Kristallisation abtrennen ließ. Wir formulieren die Verbindungen als *cis-trans*-Isomere. Ein Auftreten derartiger Isomere wurde bei früheren Kondensationen mit Cyanessigsäure nicht beobachtet. IIA und IIB erwiesen sich als stabil gegen sichtbares Licht und UV-Strahlung, jedoch wandelte sich IIB bereits unter Einwirkung von Spuren HCl quantitativ in IIA um. Dieser Befund erklärt das Auftreten von IIA allein bei der Synthese im natronalkalischen Medium mit anschließendem Ansäuern. Es handelt sich offenbar um eine protonenkatalysierte Isomerisierung, deren Leichtigkeit bei der starken Polarisierung der C=C-Doppelbindung verständlich erscheint.

⁴⁾ M. M. SHEMAKIN und D. M. TRACHTENBERG, C. R. Acad. Sci. URSS **24**, 763 [1939]; D. M. TRACHTENBERG und M. M. SHEMAKIN, Ž. obščej chim. [J. allg. Chem.] **13**, 477 [1943]; M. M. SHEMAKIN und D. M. TRACHTENBERG, ebenda **13**, 552 [1943].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **7**, 11, 767 [1892]; Ann. Chimie [6] **29**, 433 [1893].

⁶⁾ R. HEUCK, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2624 [1894].

⁷⁾ J. A. McRAE und W. H. VINING, Canad. J. Res. **6**, 409 [1932], C. 1932 II, 856; vgl. auch K. FREUDENBERG und R. DILLENBURG, Chem. Ber. **84**, 67 [1951], und K. FREUDENBERG und F. BITTNER, Chem. Ber. **86**, 155 [1953].

⁸⁾ J. GHOSEZ, Bull. Soc. chim. Belgique **41**, 477 [1932].

⁹⁾ A. P. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 452 [1948].

¹⁰⁾ C. CURRAN und K. G. ESTOK, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4575 [1950].

Eine Formelzuordnung nach der Regel „instabile Form = *cis*-Form“ erscheint wegen der strukturellen Ähnlichkeit der beiden Isomeren gewagt; auch ist der niedrigere Schmp. von IIB kein hinreichendes Kriterium für das Vorliegen der *cis*-Form¹¹⁾.

Im Gegensatz zu IIA decarboxylierte IIB in der Schmelze oberhalb von 172° sehr glatt. Dieser Befund spricht für das Vorliegen einer *cis*-ständigen Carboxylgruppe, da bei der beim Schmp. ebenfalls glatt erfolgenden Decarboxylierung der Benzylidenmalonsäure überwiegend *trans*-Zimtsäure entsteht¹²⁾, also praktisch ausschließlich die *cis*-Carboxylgruppe eliminiert wird. (Eine sekundäre Isomerisierung dürfte ausscheiden, da bei dieser Temperatur *cis*-Zimtsäure stabil ist¹³⁾.) Entsprechend wäre IIA als α -*cis*-Cyan-*trans*-säure anzusprechen.

An den Kalottenmodellen zeigt sich, daß in keiner der beiden α -Cyan-säuren der Benzolring in der Äthylenebene liegen kann. Die Eliminierung eines *cis*-ständigen Substituenten sollte daher mindestens um den Betrag der durch die Einstellung des Benzolringes in die Äthylenebene freiwerdenden Resonanzenergie begünstigt sein, so daß unsere Zuordnung auch theoretisch plausibel erscheint.

III kann direkt nur aus IIB entstehen. Jedoch lieferte auch IIA in Pyridin/Piperidin zu 82% d. Th. III. Da IIA bei der verwendeten Temperatur thermisch nicht isomerisiert wird und dies auch für das hypothetische *cis*-3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure-nitril nicht zu erwarten ist — *cis*-Zimtsäure-nitril ist unter derartigen Bedingungen stabil⁸⁾ —, kann somit außer der Rolle der α -Cyan-säure als Zwischenprodukt bei der Eintopfreaktion eine basisch katalysierte Isomerisierung als erwiesen gelten, die sicher an der am stärksten polarisierten Doppelbindung, also vor der Decarboxylierung erfolgt.

Gegen die Vorstellung einer Umlagerung des stabileren Isomeren IIA in das weniger stabile IIB ist nichts einzuwenden, da IIB durch die Decarboxylierung ständig aus dem Gleichgewicht entfernt wird; zudem scheint das Gleichgewicht bei der höheren Temperatur mehr IIB zu enthalten, wie sich aus der Isolierung von IIA und IIB nebeneinander ergibt. Da die Decarboxylierung nicht nur von IIA, sondern auch von IIB durch wachsende Piperidin-Mengen erleichtert wurde, muß die Base weiterhin als Decarboxylierungskatalysator wirksam sein, wie dies auch von der Decarboxylierung der Aralkylden-malonsäuren bekannt ist¹⁴⁾.

In Gegenwart von zwei Moll. Cyanessigsäure trat III nur noch als Nebenprodukt auf. Das Hauptprodukt stellte β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-dinitril (IV) dar, dessen Konstitution durch Überführung in das Diamid V und die Dicarbonsäure VI gesichert wurde.

VI wurde durch Acetylchlorid in das cyclische Anhydrid VII übergeführt, das mit Ammoniak das Monoamid VIII und mit Methanol anstelle des erwarteten Monomethylesters den Dimethylester IX ergab, dessen Bildung auf die sekundäre Veresterung der zweiten Carboxyl-Funktion unter der Einwirkung von Spuren HCl zurückzuführen ist, die als Hydrolyseprodukt geringer, im VII-Rohprodukt noch vorhandener Mengen Acetylchlorids zugegen waren.

11) Für Beispiele ähnlicher Konstitution, bei denen die *cis*-Form den höheren Schmp. hat, siehe l. c.⁸⁾ sowie R. RIEMSCHEIDER und H. KAMPFER, Mh. Chem. 90, 518 [1959].

12) C. LIEBERMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1571 [1893]; vgl. auch E. ERLNMEYER, ebenda 42, 2649 [1909].

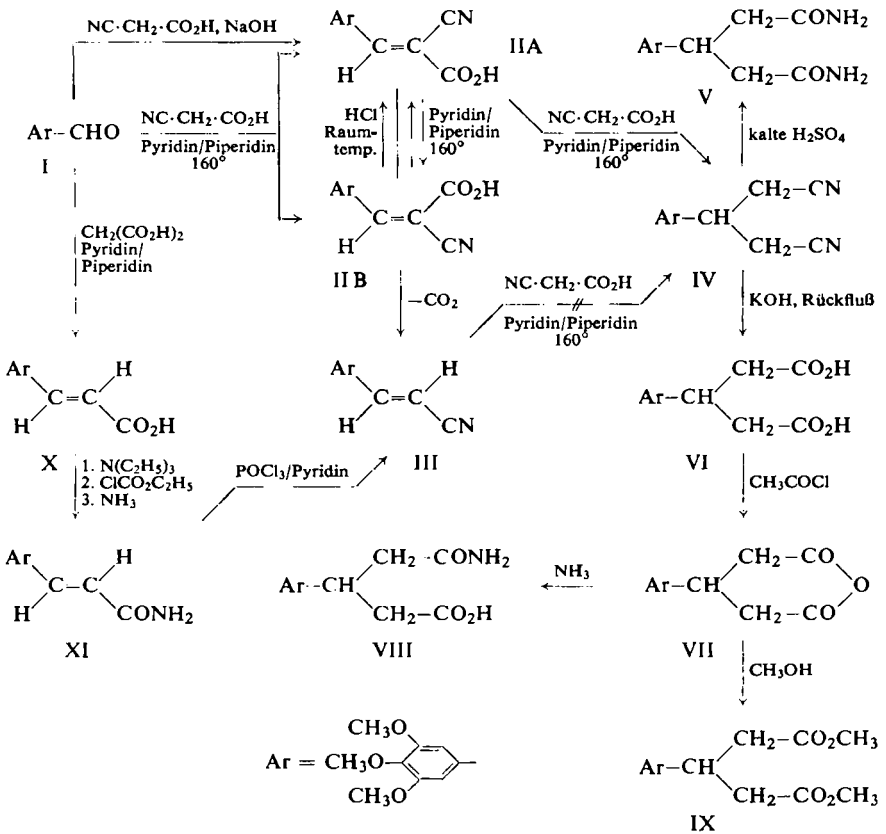
13) *cis*-Zimtsäure isomerisiert sich thermisch erst beim Erhitzen zum Sieden, C. LIEBERMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 149 [1890].

14) H. HENECKA, Decarboxylierung von Carbonsäuren, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VIII-3, S. 484 ff., 490—491; Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952.

Als Stelle der zu IV führenden Verzweigung im Reaktionsschema ließ sich die α -Cyan-zimtsäure ermitteln: Während III nach Erhitzen mit Cyanessigsäure in Pyridin/Piperidin zu 85% zurückgewonnen wurde, ohne daß IV nachweisbar war, gab IIA unter den gleichen Bedingungen glatt in einer MICHAEL-Addition IV. Daß die Addition an die weniger stark polarisierte Doppelbindung von III nicht mehr möglich war, beweist den polaren Mechanismus.

Die beim Eintopfverfahren prinzipiell ebenfalls mögliche IV-Bildung durch eine Substitutionsreaktion an der β -Hydroxysäure erscheint nach vergleichender Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeiten der Dehydratisierung, Decarboxylierung und IV-Bildung als unwahrscheinlich.

Zum Beweis der *trans*-Konfiguration von III führten wir 3,4,5-Trimethoxy-*trans*-zimtsäure¹⁵⁾ (X) unter sehr schonenden Bedingungen über das Acyl-äthylcarbonat¹⁶⁾ in das Amid XI und dieses mit Phosphoroxychlorid in Pyridin¹⁷⁾ in 3,4,5-Trimethoxy-*trans*-zimtsäure-nitril über, das sich als identisch mit III erwies.



¹⁵⁾ K. H. SLOTTA und H. HELLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 3029 [1930].

¹⁶⁾ Vgl. G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 92, 857 [1959].

¹⁷⁾ Vgl. R. DELABY, G. TSATSAS und X. LUSINCHI, Bull. Soc. chim. France 1958, 409.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf einem gasbeheizten Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol mit einem selbstregistrierenden ZEISS-UV-Spektrographen (Type RPQ 20A) gemessen.

1. *Decarboxylierung von α -Cyan-zimtsäure*: Aus 10.88 g (62.8 mMol) α -Cyan-zimtsäure¹⁸⁾ destillierten während 1 Stde. bei 230° Badtemp. nur wenige Tropfen Zimtsäure-nitril über, die mit Natriumcarbonat-Lösung von etwas übersublimierter Säure getrennt und in Benzol aufgenommen wurden. Nach Destillation des Benzols gingen 1.06 g (13% d. Th.) noch etwas gelbliches Zimtsäure-nitril (Sdp.₁₆ 127–131°) über. Aus dem stark verharzten Rückstand des Decarboxylierungsansatzes ließ sich mit wäßr. Natronlauge unveränderte Cyanzimtsäure gewinnen, die nach Ansäuern als noch gelbliches, rohes Produkt gegen 170° schmolz (Schmp. der reinen Verb. 179–180°¹⁹⁾), Ausb. 2.39 g (22% der eingesetzten Menge).

2. *Umsetzung von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd (I) mit Cyanessigsäure in Natronlauge*: Beim Schütteln mit überschüssiger wäßrig-natronalkalischer Cyanessigsäure gingen 2.42 g (12.4 mMol) I weitgehend in Lösung, während sich das Na-Salz der 3.4.5-Trimethoxy- α -cyanzimtsäure (IIA) abschied, das in halb-konz. wäßr. Salzsäure eingerührt wurde. Die getrocknete Rohsäure IIA wurde durch Auskochen mit Petroläther (Sdp. 60–80°) von nicht umgesetztem I befreit. Ausb. 2.61 g (80% d. Th.); aus Benzol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 221–223° (ohne Decarboxylierung); UV-Spektrum: λ_{\max} 321 m μ , ϵ_{\max} 17000.



Aus der auf –15° abgekühlten Petrolätherlösung kristallisierten 0.31 g (13% der eingesetzten Menge) I aus.

Decarboxylierungsversuch mit IIA: Beim 1/4stdg. Erhitzen einer Probe IIA-Rohprodukt im Ölbad auf 210° entwickelte sich etwas Gas. Das braune, harzige Reaktionsprodukt kristallisierte beim Verreiben mit Benzol. Die Kristalle waren hellgelb und stellten IIA dar. Das benzolische Filtrat enthielt etwas ätherunlösliches, nicht kristallisierendes braunes Harz.

3. *Umsetzung von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd (I) mit 1 Mol. Cyanessigsäure in Pyridin*

a) *mit 40 Mol-% Piperidin*: Die Lösung von 5.00 g (25.5 mMol) I und 2.26 g (26.6 mMol) techn. Cyanessigsäure in 30 ccm Pyridin wurde nach Zugabe von 1.00 ccm (10.1 mMol) Piperidin 5 Stdn. zum Sieden erhitzt (Badtemp. 140–160°). Nach Destillation der Hauptmenge Pyridin i. Vak. wurde der ölige, braune Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Benzolphase wurde mit Wasser, Natriumhydrogensulfid-Lösung (aus der kein I zurückgewonnen wurde), Natriumcarbonat-Lösung (die beim Ansäuern keine α -Cyanzimtsäure lieferte), verd. Schwefelsäure und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Dest. des Benzols verblieben 4.63 g (83% d. Th.) bräunliches 3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure-nitril (III), das allmählich kristallisierte. Aus Methanol/Wasser schwach gelbliche Nadeln von Schmp. 95–97°; UV-Spektrum: λ_{\max} 306 m μ , ϵ_{\max} 14 400.



b) *mit 7 Mol-% Piperidin*: Die Lösung von 7.00 g (35.7 mMol) I und 3.15 g (37.1 mMol) techn. Cyanessigsäure in 30 ccm Pyridin wurde nach Zugabe von 0.25 ccm (2.53 mMol) Piperidin 4 Stdn. zum Sieden erhitzt (Badtemp. 120–160°). Nach Destillation der Hauptmenge Pyridin i. Vak. wurde der ölige, braune Rückstand in Benzol aufgenommen. Bei der

¹⁸⁾ A. LAPWORTH und W. BAKER, Org. Syntheses I, 175 [1932].

¹⁹⁾ M. J. ASTLE und W. C. GERGEL, J. org. Chemistry 21, 493 [1956].

Zugabe von Wasser zu der noch warmen Benzol-Lösung und anschließendem Durchschütteln fiel ein gelblicher Niederschlag aus (II, 2.28 g). Die Benzol-Lösung wurde von II abgegossen, dieses noch einmal mit Benzol durchgeschüttelt. Die vereinigten Benzol-Lösungen wurden, wie unter a) beschrieben, weiterverarbeitet. Nach Destillation des Benzols hinterblieb III als bräunliches Öl, das nach mehreren Tagen kristallisierte; Ausb. 4.49 g (57% d. Th.). Bei der Dest. einer Probe von 0.20 g III-Rohprodukt bei $150^{\circ}/10^{-2}$ Torr hinterblieben weniger als 0.01 g harziger Rückstand, so daß das Rohprodukt mindestens 95-proz. an III war; das Destillat stellte reines, farbloses III dar, das nach Umkrist. aus Methanol/Wasser bei $95-97^{\circ}$ schmolz; der Misch-Schmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt war ohne Depression. — Aus einer Lösung von II in heißem Benzol kristallisierten beim langsamen Abkühlen zuerst kanariengelbe, große Nadeln (IIA; nach Umkrist. aus Methanol Schmp. $219-221^{\circ}$ (ohne Decarboxylierung); Misch-Schmp. mit dem nach 2. hergestellten Präparat nicht erniedrigt), beim weiteren Stehenlassen feinere, hellgelbe Nadelchen (IIB). Nach Umkrist. aus Benzol schmolz IIB bei $170-172^{\circ}$ (Decarboxylierung); UV-Spektrum: λ_{\max} 317 m μ , ϵ_{\max} 16800. IIB ließ sich ohne Schmp.-Änderung aus viel Wasser sowie aus wenig Methanol umkristallisieren. Eine noch methanolofechte, umkrist. Probe gab mit HCl-Gas quantitativ IIA, ebenso mit wäßr. Salzsäure. Der Misch-Schmp. von IIA mit IIB war erniedrigt.

IIB: $C_{13}H_{13}NO_5$ (263.2) Ber. N 5.32 Gef. N 5.12

Bestrahlungsversuche: IIB (Schmp. $170-172^{\circ}$) schmolz nach zweitägiger Einwirkung von Sonnenlicht (hinter Glas) bei $168-171^{\circ}$, nach 5 Tagen bei $168-170^{\circ}$. Ein 18 Stdn. in etwa 15 cm Entfernung der UV-Strahlung eines Quecksilber-Hochdruck-Brenners (Type Hanau S 300) ausgesetztes Präparat von IIB schmolz bei $169-189^{\circ}$ (Decarboxylierung), also merklich höher, jedoch kann das hochschmelzende Isomere höchstens in sehr kleinen Mengen entstanden sein, da die Probe nach Umkristallisieren aus Benzol, in dem IIA schwerer löslich ist, wieder bei $170-172^{\circ}$ schmolz. IIA (Schmp. $221-223^{\circ}$) schmolz nach $11\frac{1}{2}$ stdg. UV-Bestrahlung bei $217-220^{\circ}$, war also auch kaum verändert.

4. *Decarboxylierung von IIA in Pyridin/Piperidin*: Eine Lösung von 0.34 g (1.29 mMol) IIA in 5 ccm Pyridin und 0.50 ccm (5.1 mMol) Piperidin wurde nach 5stdg. Erhitzen zum Sieden (Badtemp. 140°) in Wasser gegossen. Beim Ansäuern mit Salzsäure fiel kein IIA, sondern lediglich ein gelbliches Öl, das sich beim Durchschütteln in Benzol löste. Nach Destillation des Benzols verblieben 0.23 g (82% d. Th.) zunächst öliges, braunes III, das allmählich kristallisierte; Schmp. $94-97^{\circ}$ (aus Ligroin). Der Misch-Schmp. mit dem nach 3. a) hergestellten Präparat war ohne Depression.

5. *Umsetzung von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd (I) mit 2 Moll. Cyanessigsäure in Pyridin und 30 Mol-% Piperidin*: Die Lösung von 7.34 g (37.5 mMol) I und 7.65 g (90.0 mMol) techn. Cyanessigsäure in 30 ccm Pyridin wurde nach Zugabe von 1.10 ccm Piperidin 4 Stdn. zum Sieden erhitzt (Badtemp. $110-160^{\circ}$). Nach Destillation der Hauptmenge Pyridin i. Vak. wurde der ölige, braune Rückstand in 50 ccm Benzol aufgenommen, die Lösung mit Wasser, Natriumhydrogensulfid-Lösung (aus der kein I zurückgewonnen wurde) und Natriumcarbonat-Lösung (aus der beim Ansäuern kein II ausfiel) gewaschen. Danach kamen aus der Benzol-Lösung 2.83 g farblose Kristalle (IV). Nach Abdestillieren der Benzol-Mutterlauge verblieben 5.43 g eines braunen Öls, das allmählich weitgehend, aber nicht völlig durchkristallisierte. Die Umkristallisation aus Benzol/Petroläther ergab 3.52 g noch bräunliche, aber nicht mehr schmierige Kristalle. Bei der mehrtägigen Heißeextraktion dieser Substanz aus der Hülse mit Petroläther (Sdp. $40-60^{\circ}$) wurden in den ersten beiden Tagen 0.82 g (10% d. Th.) farbloser Kristalle extrahiert, die aus dem Petroläther ausfielen und III darstellten (Schmp. und Misch-Schmp. 95° (aus Methanol/Wasser)). Der Rückstand (2.55 g) erwies sich als identisch mit IV. Gesamtausbeute an IV 5.38 g (55% d. Th.); Schmp. $110-112^{\circ}$

(aus Benzol); UV-Spektrum: λ_{\max} 306 m μ , ϵ_{\max} 380; λ_{\max} 278 m μ , ϵ_{\max} 840 (Schulter, nicht vom folgenden Maximum getrennt); λ_{\max} 269–270 m μ , ϵ_{\max} 980.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260.3) Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76 Gef. C 64.57 H 6.25 N 10.58

6. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-diamid (V): 1.00 g (3.84 mMol) IV lösten sich in 10 ccm konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur mit roter Farbe. Die Mischung wurde nach 3 Tagen in Wasser gegossen, das klar blieb. Der nach Neutralisation mit Ammoniak und Eindampfen auf dem Wasserbad verbleibende krist. Rückstand wurde mit 150 ccm Methanol ausgekocht, abfiltriert und dreimal mit je 50 ccm Methanol gewaschen. Nach Abdestillieren der vereinigten Filtrate verblieben 1.37 g eines zähen Rückstands. Durch Verreiben mit Aceton ließen sich die Harze entfernen, mit denen jedoch auch ein Teil des Diamids in Lösung ging. Zurück blieben 0.58 g (51% d. Th.) hellgraubrauner, nicht schmieriger Kristalle, nach Umkristallisation aus Nitrobenzol noch hellgraue Kristalle vom Schmp. 167–170°.

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (296.3) Ber. N 9.45 Gef. N 9.44

7. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure (VI): 2.45 g (9.4 mMol) IV wurden mit der Lösung von 3.67 g (64 mMol) Kaliumhydroxyd in 9.5 ccm Wasser 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach bestand die Mischung aus einer gelblichen Wasserphase und einem braunen, bald kristallisierenden Öl (unverändertes IV, 0.70 g (2.7 mMol)). Wäbr. Salzsäure fällte aus der zuvor filtrierten Wasserphase nach einigen Sekunden einen fast farblosen krist. Niederschlag aus, der abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen wurde: 1.77 g (88% d. Th., bezogen auf verbrauchtes Nitril); Schmp. 193–197° (aus Äthylacetat/Petroläther).

$C_{14}H_{18}O_7$ (298.3) Ber. C 56.37 H 6.08 Gef. C 56.60 H 6.07

8. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-anhydrid (VII): 1.61 g (5.40 mMol) VI wurden mit 10 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Nach Abdestillieren des Säurechlorids i. Vak. hinterblieben 1.51 g (100% d. Th.) krist. VII vom Schmp. 174–175°; farblose Nadelchen (aus Ligroin).

$C_{14}H_{16}O_6$ (280.3) Ber. C 59.99 H 5.75 Gef. C 59.82 H 5.74

9. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-monoamid (VIII): 0.22 g (0.79 mMol) VII standen mehrere Tage unter 10 ccm konz. wäbr. Ammoniak. Als der NH_3 -Geruch verschwunden war, wurden erneut 5 ccm Ammoniak hinzugefügt, die Mischung wurde auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand (NH_4^{\oplus} -Salz des Monoamids) mit konz. wäbr. Salzsäure versetzt, deren Überschuß abgedampft, der Rückstand getrocknet und zweimal mit Äthylacetat ausgekocht. Nach Destillation des Äthylacetats verblieben 0.23 g (99% d. Th.) VIII vom Schmp. 170–171°.

$C_{14}H_{19}NO_6$ (297.3) Ber. N 4.71 Gef. N 4.52

10. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-dimethylester (IX): 1.40 g (5.0 mMol) VII wurden 10 Stdn. mit überschüss. Methanol zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 1.55 g (95% d. Th.) farbloser Kristalle; aus Ligroin farblose, sehr feine Nadelchen vom Schmp. 109–110°, Subl. ab 175°. IR-Spektrum: keine OH-Bande.

$C_{16}H_{22}O_7$ (326.3) Ber. C 58.88 H 6.80 Gef. C 59.16 H 6.93

11. β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-glutarsäure-dinitril (IV) aus 3.4.5-Trimethoxy- α -cis-cyan-trans-zimtsäure (IIa): Die Mischung von 0.30 g (1.14 mMol) IIa, 3.42 g (40.3 mMol) techn. Cyanessigsäure, 15 ccm Pyridin und 0.25 ccm (2.53 mMol) Piperidin wurde 4 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann wie üblich aufgearbeitet. Der nach Auskochen mit Ligroin (in dem sich geringe Mengen lösten und beim Aufbewahren in farblosen Nadelchen vom Schmp. 104–107° auskristallisierten) völlig durchkristallisierte Rückstand (0.23 g; 78% d. Th.) stellte nach Schmp. und Misch-Schmp. IV dar.

12. *Umsetzung von 3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure-nitril (III) mit Cyanessigsäure in Pyridin/Piperidin*: Die Mischung von 0.22 g (1.00 mMol) *III*, 2.02 g (23.8 mMol) techn. *Cyanessigsäure*, 5 ccm Pyridin und 3 Tropfen Piperidin wurde 5 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann in halbkonz. wäßr. Salzsäure gegossen. Die wäßr. Phase wurde zweimal mit je 20 ccm Benzol durchgeschüttelt. Der Destillationsrückstand vom Benzol wurde in Methanol gelöst, die Lösung auf 100 ccm aufgefüllt und 1 : 50 verdünnt. Das mit dieser Lösung gemessene UV-Spektrum zeigte λ_{\max} 303 m μ , die Ausbeute an zurückgewonnenem *III* (bestimmt aus der Extinktion) betrug 85 % d. Th. An den Stellen der Maxima von *IV* besaß das Spektrum auch bei der 10fachen Konzentration keine Maxima.

13. *3.4.5-Trimethoxy-trans-zimtsäure-amid (XI)*: Aus 20.80 g (87.7 mMol) *3.4.5-Trimethoxy-trans-zimtsäure*¹⁵⁾ (*X*), gelöst in 100 ccm Chloroform, bildete sich bei der Zugabe der Lösung von 8.93 g (88.4 mMol) Triäthylamin in 75 ccm Chloroform unter gelinder Selbsterwärmung das Triäthylammoniumsalz, hieraus nach Abkühlung auf Raumtemperatur bei der Zugabe der Lösung von 10.06 g (92.5 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* in 65 ccm Chloroform das gemischte Anhydrid von *X* mit Äthylcarbonat. Die Lösung stand 1 Stde., wurde dann mit 100 ccm konz. wäßr. *Ammoniak* versetzt und in 4 Stdn. gelegentlich geschüttelt. Dann wurde die wäßr. Phase abgetrennt und eingedampft. Der krist. Rückstand wurde mit konz. wäßr. Salzsäure verrieben und 15 Stdn. später abfiltriert, sodann der Heißextraktion mit Äther aus der Hülse unterworfen. Extrahiert wurden 3.56 g (17% der eingesetzten Menge) nicht umgesetztes *X* (Schmp. 125–126°). -- Die Chloroformphase wurde zweimal mit verd. Schwefelsäure, dann mit wenig Wasser gewaschen, dann eingedampft; es hinterblieben 16.04 g schwach gelblicher Kristalle, die durch Heißextraktion mit Äther aus der Hülse gereinigt wurden; Ausb. an reinem *Amid XI* 14.05 g (68% d. Th., bezogen auf eingesetztes, 81%, bezogen auf verbrauchtes *X*). Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 167–169°.



14. *3.4.5-Trimethoxy-trans-zimtsäure-nitril (III) aus dem Amid*: Die Lösung von 8.26 g (34.8 mMol) *XI* in 65 ccm Pyridin färbte sich bei der allmählichen Zugabe von 11.22 g (73 mMol) Phosphoroxychlorid unter Selbsterwärmung sofort kräftig dunkelbraun. Die rasch wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde nach 24 stdg. Aufbewahren bei etwa 50° Badtemp. i. Vak. von der Hauptmenge Pyridin befreit und dann mit Wasser versetzt. Die abgeschiedenen braunen Kristalle (*III*; 6.66 g) ließen sich durch Heißextraktion mit Äther aus der Hülse lösen und so von tiefbraunen Harzen befreien; Ausb. an reinem Produkt 5.60 g (73% d. Th.); Schmp. 92–96°; der Misch-Schmp. mit dem nach 3. hergestellten Präparat war nicht erniedrigt.