

*Lacton der 2-Hydroxy-3-brom-cyclohexen-(5)-carbonsäure-(1) (X)*: 5 g IX werden in 300 ccm Wasser unter Rühren durch Zutropfen von 193 ccm  $n_{10}$  NaOH bei 0° gelöst. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei 20° zeigt die Lösung pH 4. Man schüttelt mehrmals mit peroxyd-freiem Äther aus, trocknet über Magnesiumsulfat, engt i. Vak. ein und bringt mit Petroläther zur Kristallisation. Große, monokline Kristalle vom Schmp. 50°. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.).

$C_7H_7BrO_2$  (203.0) Ber. C 41.40 H 3.48 Br 39.36 Gef. C 41.37 H 3.61 Br 39.30

*2.3.5.6-Tetrabrom-cyclohexancarbonsäure (XI)*: 4.6 g III werden in 30 ccm Tetrachlor-kohlenstoff mit 37 ccm einer 2molaren Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff bei Gegenwart von etwas  $Fe_2O_3$  \*) unter Rühren bei 20° versetzt. Wenn alles entfärbt ist, dampft man das Lösungsmittel i. Vak. ab, löst den Rückstand in wenig absol. Äther und fällt mit der dreifachen Menge Petroläther aus. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther ist die Säure völlig farblos und schmilzt bei 213°. Ausb. 8 g (50% d. Th.).

$C_7H_8Br_4O_2$  (443.7) Ber. C 18.93 H 1.83 Br 72.04 Gef. C 19.06 H 2.07 Br 72.27

*Aromatisierung*: 1 g XI wird mit 100 ccm 2n NaOH 2 Stdn. gekocht, worauf man mit 2n HCl ansäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers kristallisiert man den Rückstand 2 mal aus siedendem Wasser um. Farblose, lange Nadeln vom Schmp. 150°. Der Misch-Schmp. mit *o*-Brom-benzoesäure gibt keine Depression.

\*) Ohne  $Fe_2O_3$ -Zusatz wird das zweite Mol. Brom nicht aufgenommen.

HANS PLIENINGER und GÜNTER EGE

## Die Alkylierung der 1.4-Dihydro-benzoesäure. Fragmentierung der Alkylderivate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 23. Januar 1961)

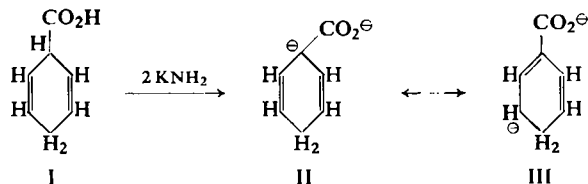
*Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 75. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet*

Kaliumamid in flüssigem Ammoniak führt 1.4-Dihydro-benzoesäure in ein Dianion über, das in 1-Stellung zu Verbindungen vom Typ IV–VI alkylierbar ist. Insbesondere wird die Darstellung der Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (V) und ihrer Derivate beschrieben. Überraschend ist die leicht erfolgende Fragmentierung ihres Diäthylesters zu Benzoesäureester und Essigester.

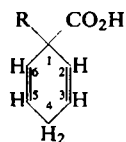
### ALKYLIERUNGEN DER 1.4-DIHYDRO-BENZOESÄURE

Da der Wasserstoff am Ring-Kohlenstoffatom 1 der 1.4-Dihydro-benzoesäure (I) in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe und in Allylstellung bezüglich der beiden Doppelbindungen steht, interessiert es uns, inwieweit er durch diese beiden Gruppen aktiviert wird.

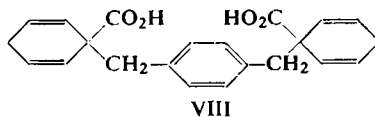
Bei der Einwirkung von 2 Moll. Kaliumamid in flüssigem Ammoniak bildet sich ein tief gelb gefärbtes mesomeriestabilisiertes Dianion II bzw. III.



Dieses Dianion läßt sich mit Benzylchlorid bei tiefer Temperatur in kurzer Reaktionszeit benzylieren<sup>1)</sup> (schnelle Aufhellung). In guter Ausbeute erhält man die Verbindung IV, d. h. die Alkylierung erfolgt ausschließlich in der 1-Stellung am Ring. Analyse, Hydrierung und UV-Spektrum sprechen für die angenommene Formulierung. Letzteres ist dem der Hydrozimtsäure äußerst ähnlich mit mehreren scharfen niedrigen Banden ( $\log \epsilon = 2.2$ ) zwischen 250 und 270  $m\mu$ . Es fehlt ein breites hohes Maximum zwischen 240–280  $m\mu$ , wie es zu erwarten wäre, wenn die Alkylierung in 3-Stellung erfolgt wäre (konjugiertes 6-Ring-Dien). Ganz ähnlich verläuft die Alkylierung mit *p*-Xylylendichlorid, wobei neben viel Polymerem die Dicarbonsäure VIII entsteht.



- IV: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 V: R = CH<sub>2</sub>·CO<sub>2</sub>H  
 VI: R = CH<sub>2</sub>·CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 VII: R = CH<sub>2</sub>·CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Bei der wesentlich langsamer erfolgenden Alkylierung von I mit Chloressigsäure (mit 3 Moll. Kaliumamid in flüss. Ammoniak) erhält man ein Gemisch zweier Säuren, die man durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser trennen kann.

Die eine Säure erwies sich als Fumarsäure, die andere ist die erwartete Dicarbonsäure V. Der Strukturbeweis ergab sich aus dem Neutralisationsäquivalent, der Analyse, dem UV-Spektrum ohne Absorption zwischen 250 und 300  $m\mu$  und der katalytischen Hydrierung zu der bekannten Cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (vollständige Übereinstimmung im IR-Spektrum). Die Dicarbonsäure V ist im Gegensatz zu I sehr beständig gegen Luftsauerstoff. Besonders bemerkenswert ist die mangelnde Bereitschaft, sich mit Brom umzusetzen (in Methanol). Auch die Säure IV nimmt in der Kälte kein Brom auf.

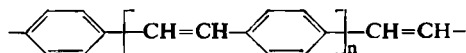
In einer größeren Versuchsreihe wurden die Bedingungen für eine möglichst hohe Ausbeute an V ermittelt (maximal 40%). Am vorteilhaftesten fügt man die Lösung der Chloressigsäure (Brom- oder Fluoressigsäure liefern geringe Ausbeute) in flüssigem Ammoniak auf einmal zu der Suspension des Dianions unter heftigem Rühren.

Die nebenbei gebildete Fumarsäure verdankt ihre Bildung der Einwirkung des Kaliumamids (in flüssigem Ammoniak) auf die Chloressigsäure. Sie entsteht auch ohne Zusatz von I in einer Ausbeute von 14%. Setzt man  $\alpha$ -Chlor-propionsäure im gleichen Experiment ein, so findet man eine kleine Menge Dimethyl-maleinsäureanhydrid.

<sup>1)</sup> Vgl. die Methylierung der 2-Methyl-1.4-dihydro-benzoesäure von A. J. BIRCH, J. chem. Soc. [London] 1950, 1551.

Ähnliche Dimerisierungen hat C. R. HAUSER<sup>2)</sup> kürzlich beschrieben. So erhält man bei der Einwirkung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak auf Benzylchlorid in guter Ausbeute Stilben.

Als wahrscheinliche Struktur für das oben beschriebene gelbe Polymerisat bei der Einwirkung von Kaliumamid auf Xylylendichlorid nehmen wir deshalb die nachstehende Formel an.



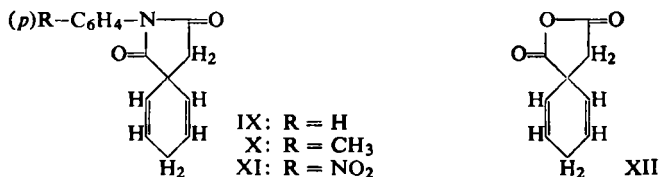
Ein ähnliches Produkt wurde kürzlich durch WITTIG-Reaktion aus Terephthalaldehyd und dem entsprechenden Triphenylphosphorylen erhalten<sup>3)</sup>.

Alle Bemühungen, I mit Chlorbrenztraubensäure<sup>4,5)\*)</sup> oder Brombrenztraubensäure-äthylester umzusetzen und auf diese Weise die für die Prephensäure erforderliche Seitenkette einzuführen, scheiterten bisher. Andere Alkylhalogenide haben wir noch nicht untersucht.

#### DERIVATE DER CYCLOHEXADIEN-(2,5)-CARBONSÄURE-(1)-ESSIGSÄURE-(1) (V)

Unser nächstes Ziel war die Einführung eines in eine Hydroxylgruppe überführbaren Substituenten in die 4-Stellung der Verbindung V. Um eine Aromatisierung des 6-Ringes zu verhindern, war es zunächst notwendig, die tertiäre Carboxylgruppe vor einer Decarboxylierung zu schützen. Zu diesem Zweck wurden von V eine Reihe von Derivaten hergestellt.

Der Diäthylester entsteht beim Kochen von V mit verd. alkoholischer Salzsäure. Mit Brom in Methanol reagiert er sofort im Gegensatz zur freien Säure. Über seine Beständigkeit wird im nächsten Abschnitt berichtet. Geeigneter als der flüssige und wenig beständige Ester erschienen kristallisierte Derivate von V. Durch Erhitzen von V mit Anilin, *p*-Toluidin und *p*-Nitranilin entstehen die gut kristallisierten cyclischen Imide der Formeln IX–XI. Erhitzen mit Harnstoff liefert das am Stickstoff unsubstituierte Imid.



Gut kristallisiert ist auch das Anhydrid XII, das im UV-Spektrum zwischen 250 und 280 m $\mu$  kein Absorptionsmaximum aufweist. Es unterliegt schon mit Wasser der Hydrolyse, wobei V zurückgebildet wird. Bei der Alkoholyse oder Aminolyse des Anhydrids entsteht die Estersäure VI bzw. die Amidsäure VII.

VI erhält man auch bei der Alkylierung von I mit Chloressigsäure-äthylester, wodurch die Struktur gesichert ist (der Versuch ist schlecht reproduzierbar). Spaltet

\*) Im Versuchsteil geben wir eine genaue Vorschrift zur Darstellung der Chlorbrenztraubensäure.

<sup>2)</sup> C. R. HAUSER, W. R. BRASEN, P. S. SKELL, S. W. KANTOR und A. E. BRODHAG, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1653 [1956].

<sup>3)</sup> R. N. McDONALD und T. W. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4670 [1960].

<sup>4)</sup> M. GARINO und J. MUZIO, Gazz. chim. ital. **52**, 227 [1926].

<sup>5)</sup> P. V. NAIR und H. BUSCH, J. org. Chemistry **23**, 137 [1958].

man IX mit Natronlauge auf, so erhält man nach dem Ansäuern eine Amidsäure, bei der die tertiäre Carboxygruppe mit dem Stickstoff verbunden bleibt. Diese Verbindung unterscheidet sich im IR-Spektrum deutlich von der isomeren Amidsäure VII, die man durch Umsetzung des Anhydrids XII mit Anilin erhält.

#### AROMATISIERUNGEN UND FRAGMENTIERUNGEN

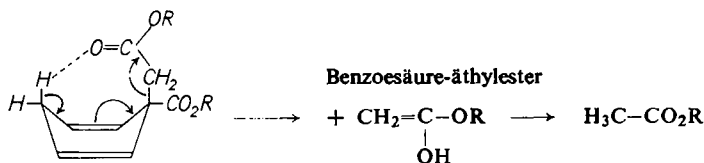
Die Dicarbonsäure V reagiert mit Bleitetraacetat in benzolischer Lösung unter Bildung von Phenylelessigsäure und Kohlendioxyd, wobei der Angriff des Oxydationsmittels ohne Zweifel an der durch doppelte Allylstellung aktivierten  $\text{CH}_2$ -Gruppe erfolgt, eine Aromatisierung, wie sie zuerst A. J. BIRCH<sup>1)</sup> bei der Oxydation der 1-Methyl-cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1) mit Bleitetraacetat beobachtet hat.

Phenylelessigsäure entsteht auch bei der Dehydrierung von V mit Palladium auf Kohle.

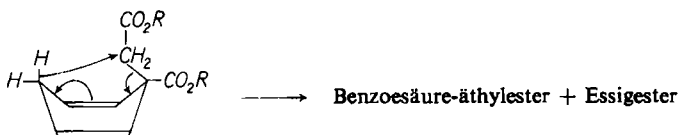
Die Dicarbonsäure V kann aber noch eine andere Art der Aromatisierung erleiden. Beim Erhitzen bilden sich Benzoesäure und Essigsäure. Diese überraschende C-C-Spaltung tritt beim entsprechenden Diäthylester schon unter sehr milden Bedingungen ein. Durch das UV-Spektrum erkennt man, daß beim Destillieren i. Vak., ja selbst beim Stehenlassen bei Raumtemperatur eine langsame Umwandlung in Benzoesäureester eintritt. Quantitativ erfolgt diese Fragmentierung bei 140° ohne Lösungsmittel innerhalb weniger Stunden, in Lösung dagegen wesentlich langsamer.

Zwei Mechanismen lassen sich für diese Fragmentierung aufstellen, die durch die folgenden Formeln erläutert seien:

A: a) Wanderung eines Protons, b) Ketisierung des Ester-enols.



B: Cyclischer Elektronenübergang in Pfeilrichtung oder umgekehrt.



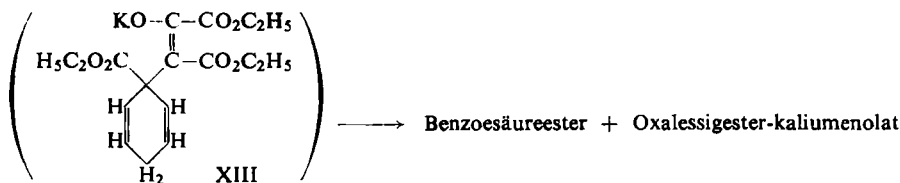
Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  sollte beim Mechanismus A (Ketisierung des Ester-enols zum Essigester) einen Einbau von Deuterium in den Essigester bewirken. Wir haben den Fragmentierungsversuch in Gegenwart von 92-proz.  $\text{D}_2\text{O}$  mit Dioxan als Lösungsvermittler bei 140° durchgeführt. Der entstandene Essigester und Benzoesäureester wurden isoliert und verbrannt.

Das Verbrennungswasser enthielt in beiden Fällen weniger als 0.5%  $\text{D}_2\text{O}$ . Dieser Befund spricht gegen den uns zunächst plausibler erscheinenden Mechanismus A zugunsten von B.

Auch bei der Einwirkung von Bromsuccinimid auf den Diäthylester von V beobachtet man eine Fragmentierung, hier in Benzoesäure-äthylester und Bromessigsäure-äthylester. Der Prozeß kann ähnlich B formuliert werden, wenn man annimmt, daß zuerst Brom in die 4-Stellung eingeführt wird.

Schwer erklärbar ist die Beobachtung, daß die spirocyclischen Verbindungen X und XII beim Erhitzen nicht fragmentieren.

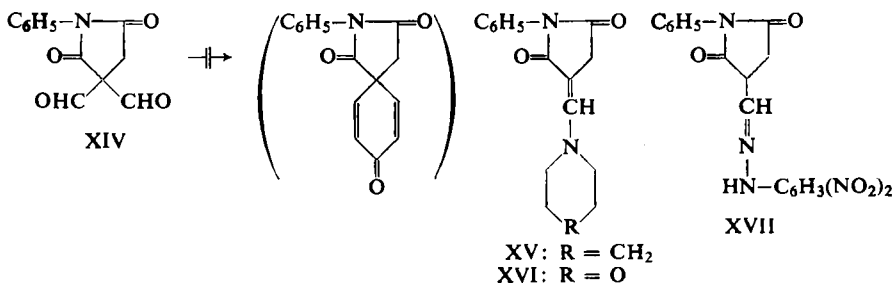
Bei dem Versuch, den Diäthylester von V mit Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Kaliumalkoholat bei 20° umzusetzen, erhält man statt XIII nur dessen Fragmente: Oxalessigester-kaliumenolat und Benzoesäureester.



#### OZONISIERUNG VON DERIVATEN DER DICARBONSÄURE V

Die direkte Einführung einer Hydroxylgruppe, wie sie in der Prephensäure vorliegt, oder einer Ketogruppe in die 4-Stellung der Cyclohexadienderivate IX–XI mit Selenioxyd, Bleitetraacetat oder mittelbar über Bromsuccinimid ist uns bisher nicht gelungen.

Wir versuchten deshalb einen indirekten Weg über die Ozonisierung des Phenylimids IX. Nach dem Hydrieren des Ozonids erwarteten wir den Dialdehyd XIV, der mit Aceton oder Acetondicarbonsäure zum Dienon cyclisiert werden sollte.



H. B. HILL sowie PRELOG und Mitarbeiter haben, ausgehend von Nitromalonaldehyd und Ketonen, ähnliche Ringschlüsse beschrieben<sup>6)</sup>. Eine nachträgliche Aromatisierung, wie sie hierbei meistens beobachtet wurde, war in unserem Falle nicht zu befürchten.

Ozonisierung, Hydrierung und anschließendes Erwärmen mit Aceton bzw. Acetondicarbonsäure in Gegenwart von Piperidin oder Piperidinacetat als Kondensationsmittel führte in keinem Versuch zu dem erwarteten Dienon. Stattdessen entsteht in 60-proz. Ausbeute eine kristallisierte Verbindung der Struktur XV. Verwendet man

<sup>6)</sup> H. B. HILL, Amer. chem. J. 24, 1 [1900]; Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 1241 [1900]; V. PRELOG, K. WIESNER, W. INGOLD und O. HÄFLIGER, Helv. chim. Acta 30, 1465 [1947]; 31, 870, 1325 [1948].

Morpholin statt Piperidin, so erhält man das entsprechende En-amin XVI. Beide Verbindungen setzen sich mit Dinitrophenylhydrazin zum gleichen Hydraxon XVII um.

Offenbar geht der Dialdehyd XIV als  $\beta$ -Tricarbonylverbindung derart leicht eine Säurespaltung unter Abspaltung einer Formylgruppe ein, daß eine Kondensation mit Aceton nicht erfolgt. Eine analoge Reaktionsfolge beobachtet man bei der Ozonisierung des Diäthylesters von V, Hydrierung und Kondensation mit Morpholin. Man erhält in guter Ausbeute ein Kristallisat, dessen Struktur dadurch bewiesen ist, daß man es auch durch Umsetzung von Formylbernsteinsäure-diäthylester mit Morpholin gewinnen kann.

Wenn auch diese geplante neue Ringsynthese von Cyclohexadienonen über Ozonide und Dialdehyde vorerst nicht gangbar war, so führten uns diese Versuche doch indirekt weiter, indem sich der hierbei aufgetretene Formylbernsteinsäureester als geeignetes Ausgangsmaterial für erfolgreiche Ringschlüsse erwies<sup>7)</sup>.

Der FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und die RESEARCH CORPORATION, New York, haben die vorliegende Arbeit durch finanzielle Beihilfen unterstützt. Der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-Benzyl-cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1) (IV)*: Auf 3.5 g Kalium (99.9-proz., Fa. Th. Schuchardt, München), dem man etwas Eisen(III)-chlorid zugefügt hat, kondensiert man in einer 500-ccm-Dreihalskühlfalle unter Rühren (zweckmäßig i. Vak.) etwa 350 ccm über Natrium vorgetrocknetes Ammoniak. Man entfernt die Kühlung bis sich die blaue Lösung entfärbt hat. Durch einen Tropftrichter mit seitlichem Umweg zum Durchleiten von Stickstoff läßt man unter Einleiten von Stickstoff und schnellem Rühren bei  $-75^{\circ}$  (Kühlbad) in einem Strahl 5 g *1.4-Dihydro-benzoessäure*<sup>8)</sup> in 20 ccm trockenem Äther zufließen. Dabei fällt im flüss. Ammoniak ein stark gelb gefärbter Niederschlag aus. Hierauf läßt man 6 g *Benzylchlorid* in 20 ccm Äther innerhalb von 5 Min. unter gutem Rühren zutropfen und entfernt das Kühlbad. Nach 5 Min. ist die gelbe Suspension völlig entfärbt. Nach Entfernen des Ammoniaks i. Vak. nimmt man den Salzlückstand in wenig Wasser auf, fügt 20 ccm Natronlauge hinzu und schüttelt zweimal mit wenig Äther aus, um noch vorhandenes Benzylchlorid zu entfernen.

Die wäbr. Schicht wird dann mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung nach dem Waschen und Trocknen über Magnesiumsulfat bis auf 30 ccm eingedampft. Durch Zugabe von n-Hexan bis zur Trübung bringt man die Verbindung zur Kristallisation. Schmp.  $76-77^{\circ}$  (aus Äther/Petroläther). Ausb. 6.9 g (80% d. Th.).

$C_{14}H_{14}O_2$  (214.2) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.47 H 6.87 Neutr.-Äquiv. 212.5\*)

\*) Lösungsmittel: Methanol. Indikator: Phenolphthalein.

Bei der Mikrohydrierung der mit Natronlauge neutralisierten Säure IV wird die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen.

Das in der üblichen Weise hergestellte *S-Benzyl-isothiuroniumsalz* schmilzt bei  $124-126^{\circ}$  (aus Methanol/Wasser umkristallisiert).

$C_8H_{10}N_2S \cdot C_{14}H_{14}O_2$  (380.5) Ber. C 69.44 H 6.36 N 7.36 Gef. C 69.29 H 6.65 N 7.16

*Alkylierung mit p-Xylylendichlorid zu VIII*: Die Umsetzung erfolgt wie bei der ersten Alkylierung beschrieben mit 3.1 g Kalium, 5 g I und 3.5 g *p-Xylylendichlorid*. Nach Hydrolyse

<sup>7)</sup> Siehe die folgenden Mitteilungen.

<sup>8)</sup> H. PLIENINGER und G. EGE, Chem. Ber. 94, 2088 [1961], vorstehend.

mit Ammoniumchloridlösung und Entfernen des Ammoniaks i. Vak. bleibt eine in Wasser und Äther unlösliche gelbe polymere Verbindung zurück, von der abgesaugt wird.

Die wäßr. Lösung wird angesäuert und mehrfach mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Essigesters hinterbleiben 4.5 g eines krist. Rückstands, von dem 1 g aus 200 ccm Essigester umkristallisiert wird. Schmp. 200–201°. Ausb. 2.5 g (35% d. Th.).

$C_{22}H_{22}O_4$  (350.4) Ber. C 75.40 H 6.33

Gef. C 75.45 H 6.53 Neutr.-Äquiv. 176 (in Äthanol)

*Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (V)*: Auf 16 g Kalium, dem man etwas Eisen(III)-chlorid zugefügt hat, kondensiert man 100 ccm trockenes Ammoniak und nach vollzogener Kaliumamidbildung weitere 350 ccm. Nach Zugabe von 16 g *I* in 25 ccm Äther läßt man 12.2 g *Chloressigsäure* in 40 ccm flüssigem Ammoniak in einem Strahl zufließen, rührt bei entferntem Kühlbad bis zur Entfärbung, läßt das Ammoniak abdampfen, zuletzt i. Vak. unter Erwärmen, und hydrolysiert mit 15 g Ammoniumchlorid in 50 ccm Wasser. Nun überschiebt man mit 100 ccm Essigester, säuert in der Kälte mit 20-proz. Salzsäure unter Rühren an, trennt und zieht noch 2 mal mit je 80 ccm Essigester aus, wäscht die vereinigten Auszüge mehrmals mit Wasser und engt nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat i. Vak. auf wenige ccm ein. Dabei kristallisiert die Hauptmenge der gebildeten Carbonsäuren aus. Man gibt noch einige ccm Äther zu, fällt die noch gelöste Säure mit Petroläther in der Kälte, saugt ab, wäscht einmal mit stark gekühltem Äther und erhält hierbei ein fast reinweißes Produkt. Die Trennung von der *Fumarsäure* erfolgt durch Erhitzen von 15 g Rohprodukt in 75 ccm Wasser (mit Tierkohle) bis zur Lösung, Heißfiltration und Animpfen. Hierbei erhält man *V* in großen glasklaren Prismen. (Man saugt möglichst bald die darüberstehende Lösung ab, da sonst Fumarsäure mitkristallisiert.) Schmp. 172–173°. Ausb. 8 g (35% d. Th.). Bei weiterem Abkühlen kristallisieren etwa 4 g Fumarsäure aus.

$C_9H_{10}O_4$  (182.2) Ber. C 59.34 H 5.53 O 35.13

Gef. C 59.49 H 5.57 O 35.10 Neutr.-Äquiv. 91.1 (in Methanol)

*Bariumsalz von V*: 500 mg *V* werden in 10 ccm Äthanol gelöst und eine Lösung von 750 mg Bariumacetat in 10 ccm Wasser unter Rühren hinzugegeben. Es tritt sofort eine weiße Fällung auf, die durch etwas zusätzliches Äthanol vervollständigt wird. Man saugt ab, löst in heißem Wasser und gibt nach dem Filtrieren Äthanol bis zur Trübung zu. Hierbei kristallisiert das Bariumsalz aus. Ausb. 850 mg (87% d. Th.).

$BaC_9H_8O_4$  (317.5) Ber. C 34.05 H 2.54 Ba 43.28 Gef. C 32.40 H 3.62 Ba 43.09

*Hydrierung von V mit Platinoxid in Eisessig*: 100 mg Platinoxid werden in 5 ccm Eisessig vorhydriert, dann 200 mg *V* zugegeben und weiter hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge *Wasserstoff* kommt die Hydrierung zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator, wäscht gut mit Methanol und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei 50°. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, das beim Abkühlen kristallisiert. Aus Wasser erhält man 100 mg einer Verbindung vom Schmp. 131–132°. Der Misch-Schmelzpunkt mit nach J. F. THORPE und Mitarbb.<sup>9)</sup> hergestellter *Cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)* lag bei 130–132°.

*Alkylierung von I mit Chloressigsäure-äthylester zu VI*: Die Alkylierung mit 10 g *Chloressigsäure-äthylester* analog *V* führt nach der üblichen Aufarbeitung und Abdestillieren des Äthers zu einem gelblichen Öl, das in der Kälte kristallisiert. Man preßt auf Ton ab. Farblose Kristalle vom Schmp. 75–76° (aus n-Hexan). Ausb. 4.7 g (50% d. Th.). (Der Versuch ist schlecht reproduzierbar.)

$C_{11}H_{14}O_4$  (210.2) Ber. C 62.85 H 6.71  $OC_2H_5$  21.44

Gef. C 62.89 H 7.24  $OC_2H_5$  21.21 Neutr.-Äquiv. 209

<sup>9)</sup> F. DICKENS, L. HORTON und J. F. THORPE, J. chem. Soc. [London] 125, 1834 [1924].

*Fumarsäure aus Chloressigsäure:* Zu Kaliumamid in 350 ccm Ammoniak aus 6 g Kalium läßt man bei  $-75^{\circ}$  unter Rühren 7 g Chloressigsäure in 20 ccm Äther zufließen. Nach dem Abdampfen des Ammoniaks nimmt man in wenig Wasser auf, säuert an und extrahiert 3 mal mit je 50 ccm Essigester. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Essigesters bleiben Kristalle zurück, die aus wenig Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden. Ausb. 1.2 g (14% d. Th.), nach IR-Spektrum mit Fumarsäure identisch.

*Dimethylmaleinsäure-anhydrid* wurde analog dem vorstehenden Versuch aus 8 g Kalium und 10 g  $\alpha$ -Chlor-propionsäure in 35 ccm Äther dargestellt. Das Ammoniak wurde am Schluß durch 150 ccm trockenen Äther ersetzt und die Suspension noch zusätzlich 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach der Aufarbeitung erhält man weiße Plättchen vom Schmp.  $90-93^{\circ}$ . Schmp. nach R. ANSCHÜTZ<sup>10</sup>  $96^{\circ}$ . Ausb. 250 mg.

*Chlorbrenztraubensäure:* Zu 155 g frisch destillierter Brenztraubensäure läßt man unter Rühren und Eiskühlung unter Stickstoff 235 g Sulfurylchlorid langsam zutropfen. Die Mischung wird von Zeit zu Zeit (höchstens einige Minuten) mit UV-Licht bestrahlt. Nach 2 Tagen ist der Kolbeninhalt viskos geworden und kristallisiert, wenn man die gelösten Gase i. Vak. abdampft. Die Säure wird aus Chloroform umkristallisiert. Weiße Plättchen vom Schmp.  $82-88^{\circ}$ . Schmp. nach der Literatur<sup>4,5</sup>  $83-84^{\circ}$ . Ausb. 120 g (86% d. Th.).

Neutr.-Äquiv. Ber. 122.5, gef. 125 (in Wasser).

*Diäthylester von V:* 10 g V werden in 60 ccm absol. Äthanol gelöst und 20 ccm mit Chlorwasserstoff gesätt. Äthanol zugegeben. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß und destilliert dann den Alkohol i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl wird in Äther aufgenommen und 2 mal mit eiskalter Natriumcarbonatlösung säurefrei gewaschen. Nach dem Waschen mit Wasser wird der Äther über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. unterhalb von  $40^{\circ}$  abdestilliert. Ausb. 12 g (90% d. Th.). Die Verbindung muß bei  $-30^{\circ}$  aufbewahrt werden. Im UV-Spektrum des rohen Esters sieht man bei einer Konzentration von  $10^{-3}$  Mol/l keine Absorption oberhalb von  $240 \mu$ . Nach der Destillation i. Hochvak. oder nach längerem Stehenlassen bei  $20^{\circ}$  treten die Banden des Benzoessäureesters in Erscheinung.

*N-Phenyl-cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-imid (IX):* 12.3 g V und 8.5 g Anilin werden im Ölbad solange (ca. 10 Min.) auf  $170-180^{\circ}$  erhitzt, bis die Schmelze homogen ist. Anschließend hält man noch 30 Min. auf  $140^{\circ}$ , nimmt nach Erkalten die kristallisierte Masse in Aceton auf, kocht mit Tierkohle auf, filtriert, engt etwas ein und erhält nach Zugabe von Wasser farblose Nadeln, Schmp.  $161^{\circ}$  (aus Äthanol). Ausb. 9 g (70% d. Th.). IX entfärbt in methanol. Lösung kein Brom.

$C_{15}H_{13}NO_2$  (239.3) Ber. C 75.31 H 5.47 N 5.86 Gef. C 74.88 H 5.61 N 5.99

Die *p*-Tolyl-Verbindung X und die *p*-Nitrophenyl-Verbindung XI werden analog hergestellt. Erstere entsteht mit 48-proz. Ausb., Schmp.  $153-154^{\circ}$ , letztere mit 37-proz. Ausb., Schmp.  $188^{\circ}$  \*).

*Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-imid:* Die Mischung von 1 g V und 0.36 g Harnstoff wird auf  $140^{\circ}$  erwärmt, wobei sich unter Aufschäumen die Reaktion vollzieht. Nach 15 Min. läßt man erkalten, wobei das zähe Öl kristallisiert. Man nimmt in 5 ccm Wasser auf, klärt mit Kohle und läßt bei Eiskühlung auskristallisieren. Schmp.  $167-168^{\circ}$ , in Wasser ziemlich gut löslich. Brom in methanol. Lösung wird nicht entfärbt. Ausb. 110 mg (12% d. Th.) \*).

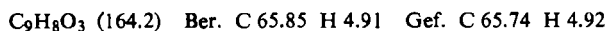
*Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-anhydrid (XII):* Ein Gemisch von 6.4 g V und 50 ccm Acetylchlorid wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die Dicarbonsäure in

\* Die Analysenresultate finden sich in der Dissertat. G. EGE, Univ. Heidelberg 1960.

<sup>10</sup> Liebigs Ann. Chem. 461, 173 [1928].



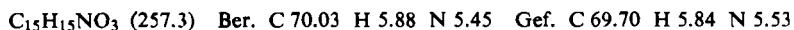
Lösung gegangen ist (etwa 2 Stdn.). Man destilliert überschüssiges Acetylchlorid i. Vak. ab, nimmt in trockenem Benzol auf, filtriert, engt auf wenige ccm ein, fügt etwa ebensoviele Äther zu und fällt durch tropfenweise Zugabe von n-Hexan aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/n-Hexan ist das Anhydrid rein. Schmp. 91°, Ausb. 5.4 g (93% d. Th.).



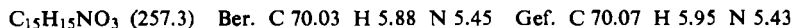
Im UV-Spektrum ist keine Absorption zwischen 230 und 280 m $\mu$  erkennbar.

*Alkoholyse des Anhydrids XII zu VI:* 2 g XII werden in der Wärme in 25 ccm absol. Äthanol gelöst und 10 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Äthanol i. Vak. wird das zurückbleibende Öl in wenig Äther aufgenommen und Petroläther bis zur Trübung zugegeben. Beim Abkühlen und Reiben bilden sich feine Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit einer durch Alkylierung von I mit Chloressigester bereiteten Probe (s. S. 2101): 75–76°.

*Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäureanilid-(1) (VII):* Eine Mischung von 1 g XII mit 2 g Anilin wird 1/2 Stde. auf 60° gehalten, wobei die Masse kristallin erstarrt. Man nimmt in Aceton auf, klärt mit Kohle und gibt nach Einengen der Acetonlösung Wasser bis zur Trübung zu. Beim Anreiben in der Kälte bilden sich Kristalle vom Schmp. 167–169°. Ausb. 1.25 g (80% d. Th.).



*Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-N-phenylamid-(1)-essigsäure-(1):* 1 g IX wird mit 20 ccm 1 n NaOH versetzt und unter Rühren auf 70° erwärmt, bis sich alles gelöst hat. Beim Ansäuern in der Kälte fällt ein Öl aus, das rasch kristallisiert. Nach dem Absaugen löst man in wenig Aceton, kocht mit Kohle auf und versetzt das Filtrat bis zur Trübung mit Wasser. Beim Abkühlen und Reiben bilden sich Kristalle, die nochmals aus Aceton/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 163–164°, Ausb. 0.8 g (75% d. Th.).



Der Misch-Schmelzpunkt mit Verbindung VII ergab nur eine geringe Depression auf 159°. Im IR-Spektrum war aber ein deutlicher Unterschied erkennbar.

*Oxydation der Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (V) mit Bleitetraacetat:* 500 mg V kocht man in 10 ccm Benzol mit 1.5 g Bleitetraacetat unter Rückfluß und leitet einen schwachen Stickstoffstrom durch die Apparatur, den man durch eine Bariumhydroxydlösung perlen läßt. Sobald diese nicht weiter getrübt wird, läßt man erkalten, filtriert vom ausgefallenen Blei(II)-acetat ab, kocht dieses mehrfach mit Äther aus, vereinigt diese Auszüge mit der Benzollösung, wäscht mit Wasser, bis die Essigsäure entfernt ist, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert die Lösungsmittel i. Vak. ab, neutralisiert das zurückbleibende Öl mit verd. Natronlauge und versetzt mit der entsprechenden Menge S-Benzylisothiuroniumchlorid in wenig Wasser. Das erhaltene Salz läßt sich aus Wasser/Methanol umkristallisieren und schmilzt bei 157–158°. Ausb. 100 mg (12% d. Th.). Eine Vergleichsprobe des S-Benzylisothiuroniumsalzes der Phenylessigsäure schmilzt ebenfalls bei 159° und zeigt keine Schmelzpunktsdepression.

*Dehydrierung von V mit Palladium:* 600 mg V werden in 30 ccm Pseudocumol in der Hitze gelöst und mit etwa 100 mg Palladium auf Kohle im Stickstoffstrom unter Rückfluß gekocht. Hierbei beobachtet man starke Gasentwicklung. Nach dem Filtrieren destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab, löst das zurückbleibende Öl in verd. Natronlauge, die man zur Abtrennung neutraler Bestandteile ausäthert. Beim Ansäuern der alkalischen Schicht bilden sich Öltröpfchen, die nach längerem Stehenlassen bei 0° kristallisieren. Man saugt ab und vereinigt die Kristalle mit einem erneuten Ätherextrakt der wäßrigen Lösung. Nach dem Waschen des Äthers destilliert man ab und löst das zurückbleibende Öl in heißem Wasser, klärt mit

Kohle und läßt nach Filtration langsam auskristallisieren. Ausb. 100 mg (22% d. Th.), Schmp. 65–70°. Das IR-Spektrum ist mit dem von *Phenyllessigsäure* identisch.

*Fragmentierung der Cyclohexadien-(2.5)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (V)*: 1 g V wird 1 Stde. im Ölbad auf 180° erhitzt. Beim Abkühlen bilden sich Kristalle, die in Benzol aufgenommen werden. Die Lösung wird mit Kohle geklärt, das Benzol i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 200 mg (30% d. Th.). Schmp. 120–121°. Der Misch-Schmelzpunkt mit *Benzoessäure* war ohne Depression.

*Fragmentierung des Diäthylesters von V*

a) *In Gegenwart von D<sub>2</sub>O*: Eine Mischung von 9 g des *Diäthylesters von V*, 10 ccm Dioxan und 1 ccm D<sub>2</sub>O (92-proz.) wird in einer Glasbombe 10 Stdn. auf 140° erhitzt. Das sich beim Abkühlen trübende Gemisch wird nach Zugabe von 15 ccm Äther viermal mit je 10 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden einmal mit 10 ccm Äther ausgezogen, die Ätherlösungen vereinigt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers geht zwischen 75° und 85° dioxanhaltiger Essigester über, der erneut mit 10 ccm Wasser ausgeschüttelt und über Kaliumcarbonat getrocknet wird. Die verbleibenden 0.4 g Flüssigkeit werden nochmals destilliert, wobei 0.3 g bei 75° übergehen. Dieses Destillat war im Gaschromatogramm mit *Essigester* identisch; nur noch Spuren Dioxan waren daneben zu erkennen.

Der Destillationsrückstand wird i. Hochvak. weiterdestilliert. Bei 60–65°/0.05 Torr erhält man 3 g *Benzoessäure-äthylester*,  $n_D^{20}$  1.5020, gefolgt von 1.5 g nicht fragmentiertem Ausgangsester bei 80–85°/0.05 Torr,  $n_D^{20}$  1.4762 (Ausgangsester  $n_D^{20}$  1.4753). Die Identität dieser Fraktionen wurde außerdem durch das IR-Spektrum erbracht.

Das Verbrennungswasser des Essigsäure-äthylesters enthielt weniger als 0.5% D<sub>2</sub>O\*), das Verbrennungswasser des Benzoessäure-äthylesters war im IR-Spektrum mit reinem Wasser völlig identisch.

b) *Unter der Einwirkung von N-Brom-succinimid*: 4.8 g (0.002 Mol) des *Diäthylesters von V*, 3.6 g (0.002 Mol) *N-Brom-succinimid* und eine kleine Menge *Dibenzoylperoxyd* werden in 40 ccm CCl<sub>4</sub> bei magnetischem Rühren 45 Min. unter Rückfluß gekocht (bei 20° war keinerlei Reaktion zu beobachten). Man saugt 1.8 g Succinimid (ber. 2 g) ab und destilliert das Filtrat unter Normaldruck. Nachdem CCl<sub>4</sub> übergegangen ist, destillieren zwischen 150 und 165° 1.7 g einer Flüssigkeit, die nach nochmaliger Destillation  $n_D^{20}$  1.4531 zeigt (Bromessigester  $n_D^{20}$  1.4515) und im Gaschromatogramm und IR-Spektrum mit *Bromessigsäure-äthylester* identisch ist.

Der Rückstand siedet zum größten Teil (2.3 g) bei 95–109°/15 Torr ( $n_D^{20}$  1.5043). Das Destillat ist im IR- und UV-Spektrum mit *Benzoessäure-äthylester* identisch.

Unter den gleichen Bedingungen wird Essigsäure-äthylester nicht bromiert.

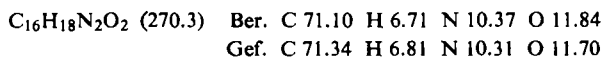
*Umsetzung des Diäthylesters von V mit Oxalsäure-diäthylester*: Aus 2.2 g Kalium, 80 ccm Äther und 8 ccm Äthanol bereitet man sich eine äther. Kaliumalkoholat-Lösung. Unter Eiskühlung, Rühren und im Stickstoffstrom läßt man 7.9 g *Oxalsäure-diäthylester* in 20 ccm Äther zutropfen und rührt 1/2 Stde., wobei sich die Lösung gelb färbt. Dann läßt man innerhalb von 10 Min. 12.35 g *Diäthylester von V* in 20 ccm Äther zutropfen. Die gelbe Lösung färbt sich dunkelbraun. Man läßt 24 Stdn. stehen, saugt dann das gebildete Kaliumenolat ab und wäscht mehrmals mit trockenem Äther aus. Ausb. 9 g (46% d. Th.). Im IR-Spektrum besteht Übereinstimmung mit dem *Kaliumenolat des Oxallessigsäure-diäthylesters*.

\*) Im IR bei 3.98  $\mu$  in einer Calciumfluoridzelle gemessen<sup>11)</sup>.

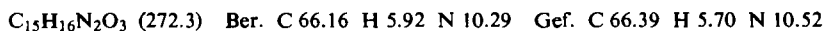
<sup>11)</sup> V. THORNTON und F. E. CONDON, *Analytic. Chem.* **22**, 690 [1950].

*Dinitrophenylhydrazon des obigen Kaliumenolats*: 1 g *Kaliumenolat* wird in 10 ccm Eisessig gelöst und eine Lösung von 0.5 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 20 ccm Eisessig hinzugegeben. Den sofort ausfallenden gelben Niederschlag läßt man über Nacht stehen und kristallisiert anschließend aus Äthanol um. Ausb. 1 g, Schmp. 147°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem *Dinitrophenylhydrazon des Oxalelessigsäure-diäthylesters* war ohne Depression. Auch die IR-Spektren sind identisch.

*Ozonisierung des Imids IX*: 1 g *IX* wird in 40 ccm Essigester bei Gegenwart von 15 ccm Methanol bei  $-75^{\circ}$  bis zur beginnenden Blaufärbung ozonisiert. Die kalte Lösung wird sofort unter Zusatz von frisch bereitetem Palladium auf Kohle (ca. 5-proz.) hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme entspricht etwa 85% der berechneten Menge. Nach dem Filtrieren wird die saure Lösung i. Vak. eingeeengt und nach Zugabe von 10 ccm Aceton und 1 g *Piperidinacetat* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das nach Zugabe von Wasser beim Anreiben kristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmilzt *XV* bei  $142^{\circ}$ , Ausb. 700 mg (60% d. Th.).



Führt man die gleiche Reaktion statt mit *Piperidinacetat* mit *Morpholinacetat* durch, so erhält man in 66-proz. Ausbeute *Verbindung XVI* vom Schmp.  $189-190^{\circ}$ .



*XV* und *XVI* ergeben nach der Lösung in verd. Salzsäure mit *Dinitrophenylhydrazin* das gleiche 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp.  $195-196^{\circ}$ .

*Ozonisierung des Diäthylesters von V*: 1.1 g des *Diäthylesters von V* werden in 20 ccm Methanol bei  $-75^{\circ}$  bis zur Blaufärbung ozonisiert. Nach der Hydrierung in Gegenwart von 5-proz. Palladium auf Kohle wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das zurückbleibende Öl wird in Äther aufgenommen und dieser zweimal mit eiskalter verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Lösungen werden in der Kälte auf pH 1 gebracht und ausgeäthert. Nach dem Waschen und Trocknen des Äthers wird mit ca. 1 g *Morpholinacetat* versetzt und der Äther durch 15 ccm Benzol in der Siedehitze verdrängt. Die Mischung wird 5 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird Wasser zugegeben, mit etwas Äther verdünnt und abgetrennt. Die organische Phase wird getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisiert aus Äther/Hexan. Ausb. 100 mg (8% d. Th.). Schmp.  $60-62^{\circ}$ .

Bei Umsetzung von *Formylbernsteinsäure-diäthylester* mit *Morpholinacetat* in Benzol erhält man ein Produkt vom gleichen Schmelzpunkt und gleichen IR-Spektrum.

