

# KEN'ICHI TAKEDA, KEIZO KITAHONOKI, MICHI SUGIURA und YOSHIHIRO TAKANO

Diels-Alder-Reaktion, VII<sup>1)</sup>

## Die *endo*- und *exo*-Isomeren der Naphthalin-Maleinsäureanhydrid-Addukte

Aus dem Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.,  
Fukushima-ku, Osaka, Japan

(Eingegangen am 1. März 1962)

Durch Dien-Synthese waren früher aus Naphthalin und Maleinsäureanhydrid zwei Addukte (Addukt A vom Schmp. 161° und Addukt B vom Schmp. 138 bis 139°) erhalten worden. B wurde nun durch Jodlactonisierung in zwei Komponenten, A und ein neues Addukt C, zerlegt. Wir stellten fest, daß A *endo*- und C *exo*-Konfiguration\*) besitzt, und daß B eine Molekül-Verbindung von A und C im Verhältnis 1 : 1 ist. Die sterische Verknüpfung dieser Addukte mit den isomeren  $\beta$ -Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Addukten wurde völlig geklärt. Schließlich wurde auch die Bromierung von A und C untersucht.

Früher haben TAKEDA und KITAHONOKI<sup>2-4)</sup> durch Dien-Synthese aus  $\beta$ -Naphthol und Maleinsäureanhydrid zwei isomere Addukte vom Schmp. 193–194° (I) und Schmp. 194–195° (II) erhalten, und ihnen auf Grund der Dipolmomente die *endo*- und *exo*-Konfiguration zugeordnet<sup>4)</sup>. Diese Konfigurationsbestimmung wurde später auf chemischem Wege von COOKSON und WARYAR<sup>5,6)</sup> bestätigt. Auch die Dien-Synthese von Naphthalin mit Maleinsäureanhydrid wurde untersucht, wobei neben dem von M. C. KLOETZEL und H. L. HERZOG<sup>7)</sup> beschriebenen Addukt vom Schmp. 161° (Addukt A) ein anderes vom Schmp. 138–139° (Addukt B) erhalten wurde. Dem ersteren war die *endo*- (V), dem letzteren die *exo*-Konfiguration (VI) zugeschrieben worden, denn jede der aus A bzw. B gewonnenen Dihydro-Verbindungen war mit dem entsprechenden Desoxo-Derivat III bzw. IV des *endo*- bzw. *exo*- $\beta$ -Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Adduktes identisch<sup>3,4)</sup>. Jedoch hatte die katalytische Hydrierung von B neben der oben genannten Dihydro-Verbindung (IV) in gleicher Menge auch ein isomeres, mit der Dihydro-Verbindung von A (III) identisches Produkt ergeben. Diese Diskrepanz legte die Vermutung nahe, daß das Addukt B eigentlich eine Molekülverbindung oder ein Gemisch aus Addukt A und nicht isoliertem *exo*-Addukt war<sup>3,4)</sup>.

\*) Die Präfixe *endo* und *exo* werden in dieser Abhandlung in dem Sinn verwendet, daß die *o*-Phenylengruppe als Brücke betrachtet wird.

1) VI. Mittel.: K. KITAHONOKI, J. pharmac. Soc. Japan **79**, 396 [1959].

2) K. TAKEDA und K. KITAHONOKI, J. pharmac. Soc. Japan **71**, 860 [1951].

3) K. TAKEDA und K. KITAHONOKI, J. pharmac. Soc. Japan **73**, 280 [1953].

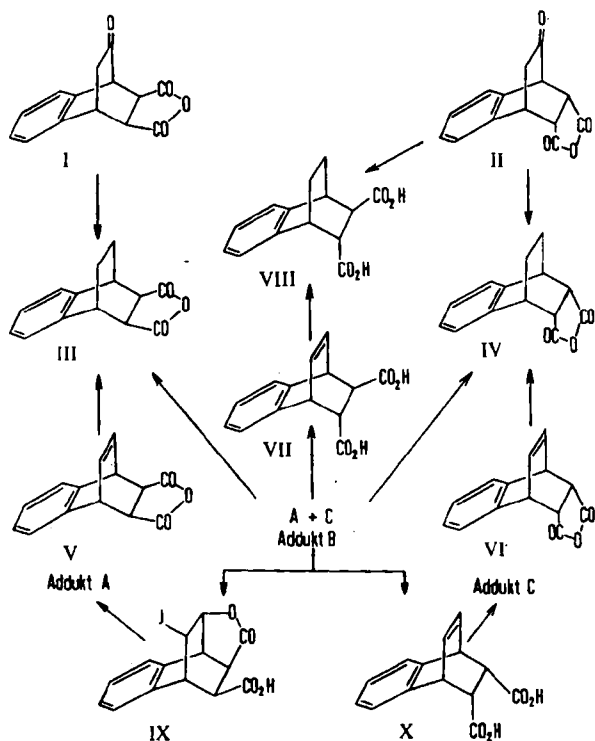
4) K. TAKEDA, S. NAGAKURA und K. KITAHONOKI, Pharmac. Bull. Japan **1**, 135 [1953].

5) R. C. COOKSON und N. S. WARYAR, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2302.

6) N. S. WARYAR, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **43**, 231 [1956].

7) J. Amer. chem. Soc. **72**, 1991 [1950].

In der vorliegenden Mitteilung wird die Isolierung des reinen *exo*-Adduktes C aus dem Addukt B (das tatsächlich eine Molekülverbindung von Addukt A und C darstellt) sowie ein weiterer Konfigurationsbeweis für das *exo*- und *endo*-Isomere beschrieben.



Zur Konfigurationsbestimmung von diastereomeren ungesättigten Carbonsäuren und zugleich zu deren Trennung ist oft erfolgreich die Jodlactonisierung<sup>8)</sup> herangezogen worden. Beim Behandeln der aus dem Addukt B erhaltenen Dicarbonsäure mit Jod und Natriumhydrogencarbonatlösung entstand ein Gemisch einer Jodlactoncarbonsäure und nicht umgesetzter Dicarbonsäure, das auf Grund unterschiedlicher Löslichkeit der beiden Natriumsalze in Wasser verhältnismäßig leicht getrennt werden konnte. Einwirkung von Zink und Eisessig auf die Jodlactoncarbonsäure und anschließende Anhydrierung mit Acetanhydrid führte zum Addukt A. Daraus geht hervor, daß die Jodlactonsäure aus dem im Addukt B enthaltenen Addukt A gebildet sein muß und als IX zu formulieren ist. Die unangegriffene bleibende jodfreie Dicarbonsäure (X) lieferte ein Anhydrid vom Schmp. 154–155°, das bei der Mischprobe mit A eine erhebliche Depression aufwies. Sein IR-Spektrum in Lösung zeigte, daß es frei von A ist, und seine katalytische Reduktion ergab nunmehr eine einheitliche Dihydro-Verbindung vom Schmp. 196–197°, nach Mischprobe und IR-Spektren identisch mit der *exo*-Dihydro-Verbindung (IV)<sup>3)</sup>. Daher ist das Anhydrid vom Schmp. 154–155° das reine *exo*-Addukt (VI). Nach diesen Ergebnissen steht nun fest, daß

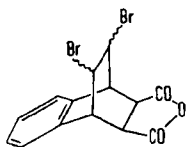
<sup>8)</sup> E. E. VAN TAMELEN und M. SHAMMA, J. Amer. chem. Soc. 76, 2315 [1954].

das Addukt B das *endo*-Addukt A (V) und das *exo*-Addukt C (VI) enthält, von denen das erstere durch die Jodlactonisierung selektiv angegriffen wurde. Im IR-Spektrum von B in Chloroform treten in der Tat die entsprechenden Banden von A und C in diesem Lösungsmittel auf, und das Mengenverhältnis A : C beträgt nahezu 1 : 1, wie der quantitative Vergleich der beiden IR-Spektren ausweist.

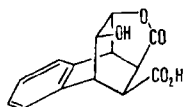
Um zu klären, ob das Addukt B eine Molekülverbindung von A und C oder ein Gemisch aus beiden ist, wurden die Röntgenbeugungsdiagramme der Kristalle von Addukt A, B und C aufgenommen<sup>9)</sup>. Jedes Addukt zeigte Interferenzbilder bei unterschiedlichen Netzebenenabständen, d. h., das Kristallgitter von B war von denjenigen von A und C verschieden. Deshalb vermuten wir, daß das Addukt B nicht ein Gemisch, sondern eine Molekülverbindung von A und C ist. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß die IR-Banden von B in Nujol, hauptsächlich im Fingerprint-Bereich, bei gesonderten Frequenzen auftreten, während diejenigen in Chloroform aus den charakteristischen Banden von A und C bestehen. Ferner wurde gezeigt, daß B wirklich durch Umkristallisieren eines 1 : 1-Gemisches von A und C entstehen kann. Schließlich führte auch vorsichtige fraktionierte Kristallisation des aus B erhaltenen Dicarbonsäureimid-Gemisches zur Trennung der *endo*- und *exo*-isomeren Imide, was beim direkten Umkristallisieren von B nicht der Fall war.

Die aus dem Addukt B entstandene Dicarbonsäure wurde zunächst mit Diazomethan in die Dimethylester (Gemisch des *exo*- und *endo*-Isomeren) übergeführt, die durch Einwirkung von Natriummethylat in eine einheitliche *trans*-Dicarbonsäure (VII) umgewandelt wurden. Die Dihydro-Verbindung dieser Säure sowie ihre Dimethylester erwiesen sich nach Mischprobe und IR-Spektren als identisch mit der *trans*-Dicarbonsäure VIII und deren Dimethylester, erhalten durch Wolff-Kishner-Reduktion aus dem *exo*- $\beta$ -Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Addukt (II). Die *trans*-Dicarbonsäure VIII (Schmp. 195.5–197°) scheint uns mit der von NENITZESCU und Mitarbb.<sup>10)</sup> beschriebenen Säure (Schmp. 200°) identisch zu sein.

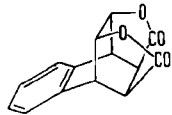
Zum weiteren Konfigurationsbeweis wurden die Addukte A und C in Chloroform mit Brom behandelt. Die Bromierung von A ergab dabei drei Dibromide (XI) vom



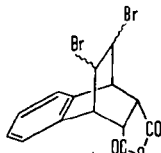
XI



XII



XIII



XIV

Zers.-P. 304–305°, Zers.-P. 293–294° und Schmp. 220–221.5° in Ausbeuten von 0.4, 10.5 und 5.5%, die durch Umkristallisieren getrennt wurden. Das erste Dibromid konnte aus Materialmangel nicht näher untersucht werden. Aus den beiden letzteren wurde durch Behandeln mit Zink/Essigsäure das Addukt A zurückgewonnen. Das Dibromid vom Zers.-P. 293–294° wurde durch Erhitzen mit Kalilauge in eine Hydroxylactoncarbonsäure (XII) umgewandelt, die auch aus der Jodlactoncarbonsäure IX mit dem selben Reagenz erhalten

<sup>9)</sup> Wir möchten Prof. M. KAKUDO und Dr. Y. SASADA vom Institut für Eiweißforschung der Universität Osaka für die Aufnahme des Röntgenbeugungsdiagrammes danken.

<sup>10)</sup> I. G. DINULESCU, M. AVRAM und C. D. NENITZESCU, Chem. Ber. 93, 1795 [1960].

wurde. XII ging beim Behandeln mit Acetanhydrid in ein hoch schmelzendes Dilacton (XIII) über, womit die *endo*-Konfiguration des Adduktes A bestätigt wird. Wie erwartet, wurde aus dem Dibromid vom Schmp. 220–221.5° durch die gleiche Reaktionsfolge kein Dilacton erhalten.

Die Bromierung von C lieferte zwei Dibromide (XIV) vom Schmp. 161–162° und Schmp. 250–254° in Ausbeuten von 44.3 und 1.8%. Aus ersterem erhielten wir bei Behandlung mit Zink und Essigsäure wie oben, wenn auch in schlechter Ausbeute, das Ausgangsaddukt zurück<sup>11)</sup>. Die Tabelle gibt die Schmelzpunkte der aus dem *endo*- und *exo*-Addukt sowie aus der *trans*-Dicarbonsäure VII hergestellten Derivate.

Schmelzpunkte der aus dem *endo*- und *exo*-Addukt sowie aus der *trans*-Dicarbonsäure VII hergestellten Derivate

Derivate	Schmp. (oder Zers.-P.) °C		
	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>trans</i>
Addukt	161 <sup>a)</sup>	154–155 <sup>a)</sup>	—
Dicarbonsäure	168 <sup>a)</sup>	168 <sup>a)</sup>	267–271
Dimethylester	71.5–72	96–97	Öl
Imid	197–198 <sup>a)</sup>	209–210 <sup>a)</sup>	—
Dihydro-Addukt	207–208	196–197	—
Dihydro-dicarbonsäure	207–208	196–197	195.5–197
Dihydro-dimethylester	89–91.5	120.5–122	72.5–73.5
Dihydro-imid	251–252.5	261–262	—
Dibrom-Addukt	293–294 220–221.5 304–305	161–162 250–254	—

<sup>a)</sup> Abhängig von der Erhitzungsgeschwindigkeit.

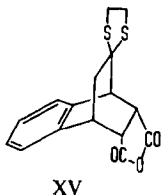
NENTZESCU und Mitarbb.<sup>10)</sup> haben kürzlich mitgeteilt, daß sie durch Dien-Synthese von 2.3-Dihydro-naphthalin sowie Naphthalin mit *N*-Phenyl-maleinimid und darauf folgende Verseifung und Anhydrierung eine *exo*-Verbindung vom Schmp. 197–198° und eine *endo*-Verbindung vom Schmp. 232° (nach Hydrierung) erhielten. Jenen Autoren fehlte aber ein sicherer Konfigurationsbeweis für ihre beiden Verbindungen. Da diese mit dem aus dem *exo*- $\beta$ -Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Addukt erhaltenen Desoxo-Derivat vom Schmp. 196–197° nicht übereinstimmten, vermuteten NENTZESCU und Mitarbb., daß unsere Verbindungen III und IV vielleicht ein Gemisch der *exo*- und *endo*-Isomeren wären.

Wie oben dargelegt, leuchtet es aber ohne weiteres ein, daß die von uns erhaltenen Addukte A bzw. C reine Substanzen darstellen. Überdies zeigte jede der Dihydroverbindungen (III bzw. IV) bei gaschromatographischer Analyse ein einziges scharfes Zonenmaximum bei unterschiedlichen Retentionszeiten. So sehen wir es als erwiesen an, daß diese Verbindungen völlig rein sind.

Um die Verbindung IV aus dem Addukt II in besserer Ausbeute als bei der Clemmensen-Reduktion herzustellen, haben wir das Addukt II auch mit Äthandithiol

<sup>11)</sup> Der Konfigurationsbeweis dieser Bromide von V und VI wird in der nachfolgenden Mitteilung erbracht werden.

und Borfluorid-Ätherat in guter Ausbeute in die Thioketal-Verbindung (XV) überführt<sup>12)</sup>; deren Entschwefelung mittels Raney-Nickels lieferte in mäßiger Ausbeute die Desoxo-dicarbonsäure vom Schmp. 196–197°, wobei das Produkt größtenteils an Nickel adsorbiert und erst nach dem Lösen des Nickels in Salzsäure extrahiert wurde. Das Anhydrid dieser Dicarbonsäure erwies sich nach Mischprobe und IR-Spektren mit IV als völlig identisch.



Bei der Darstellung des Naphthalin-Maleinsäureanhydrid-Adduktes haben wir noch folgende Erkenntnisse gewonnen. 24 stdg. Erhitzen eines Gemisches aus Naphthalin und 30 Moläquivv. Maleinsäureanhydrid auf 100° nach den Angaben von KLOETZEL<sup>7)</sup> ergab höchstens 3.2% Ausbeute (bez. auf Naphthalin) an rohem Isomerengemisch der Addukt-Dicarbonsäuren. Setzte man nur 7.5, 4 oder 2 Moläquivv. Maleinsäureanhydrid ein, so stieg die Ausbeute auf 4.4, 4.7 bzw. 5.2%. Im letzteren Fall betrug das Mengenverhältnis von *endo*- zu *exo*-Isomerem in dem rohen Addukt nach der schon erwähnten IR-spektroskopischen Messung 57:43. Wird die Reaktionstemperatur nach den Angaben von KLOETZEL<sup>7)</sup> auf 140–150° erhöht oder auf 85° erniedrigt, so sinkt die Ausbeute stark.

Für wertvolle Diskussionen bei dieser Arbeit möchten wir Herrn emerit. Prof. E. OCHIAI herzlich danken. Wir danken auch den Herren unseres Mikrolaboratoriums für die Elementaranalysen sowie Dr. T. KUBOTA und Dr. Y. MATSUI für die Messung und Diskussion der optischen Daten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Alle Methylester wurden durch Methylierung von Carbonsäuren mit äther. Diazomethan dargestellt. Die IR-Spektren wurden mit dem Nihon Bunko DS-301-Spektrophotometer aufgenommen.

*Naphthalin-Maleinsäureanhydrid-Addukte*: Ein Gemisch von 400 g *Naphthalin* und 613 g *Maleinsäureanhydrid* (2 Moläquivv.) wurde in einem geschlossenen Kolben 24 Stdn. auf 97–100° erhitzt. Die warme gelbe Lösung wurde in 3 l Wasser gegossen, die unlöslichen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Zur Verseifung wurden die Kristalle 48 Stdn. mit 2 l 5-proz. Kalilauge geschüttelt. Nach dem Absaugen des unlöslichen *Naphthalins* und Auswaschen mit Äther wurde das alkalische Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert, ausgeschiedenes *Naphthalin-Maleinsäure-Addukt* (20.7 g, Zers.-P. 150–152°) abgesaugt und das Filtrat 3 mal mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge lieferten nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen weitere 16.0 g kristalline Dicarbonsäure. Ausbeute 36.8 g (5.2% d. Th., bez. auf *Naphthalin*). Diese Säure wurde mit 280 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf 90° erwärmt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand in Äther gelöst und mit 2-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; 28.9 g Addukt-Gemisch, nach IR-spektroskopischer Bestimmung 57% *endo*- und 43% *exo*-Isomerem enthaltend. Dieses Produkt wurde, wie schon mitgeteilt<sup>2,3)</sup>, durch Umkristallisieren in Addukt A vom Schmp. 161° und B vom Schmp. 138–139°, oder durch die unten beschriebene Jodlactonisierungsreaktion in Addukt A und C zerlegt.

*Jodlactoncarbonsäure IX und Addukt C (VI) aus Addukt B*: 1.4 g *Addukt B* löste man in 110 ccm 1-proz. Kalilauge, neutralisierte mit verd. Salzsäure und löste die ausgeschiedenen

<sup>12)</sup> Behandelt man das Addukt längere Zeit mit Äthandithiol und Borfluorid, so entsteht neben dem erwarteten Thioketal-Derivat (XV) mit geringer Ausbeute eine schwefelhaltige Carbonsäure vom Schmp. 241–243°, die aber nicht näher untersucht wurde.

Kristalle durch Zugabe von 2.1 g  $\text{NaHCO}_3$  wieder. Diese Lösung wurde mit 12 ccm wäbr. Lösung von 1.8 g *Jod* und 3.7 g *Kaliumjodid* vereinigt und über Nacht im Dunkeln belassen. Die ausgeschiedenen Kristalle (0.91 g, Natriumsalz der Jodlactoncarbonsäure) wurden abgesaugt, in 20 ccm Wasser gegeben und mit Salzsäure angesäuert. Die nun ausgeschiedenen Kristalle schüttelte man mit Äther aus, wusch mit Wasser, trocknete über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampfte ein. Der Rückstand (0.67 g) lieferte aus Essigester die *Jodlactoncarbonsäure IX* in Nadeln vom Schmp. 210–212°.

IR-Spektrum (in Nujol): 1725 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1808/cm (Lacton).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{JO}_4$  (370.2) Ber. C 45.40 H 3.00 J 34.28 Gef. C 45.71 H 3.28 J 34.02

*Methylester*: Platten vom Schmp. 164–166° (aus Essigester).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{JO}_4$  (384.2) Ber. C 46.89 H 3.41 J 33.04 Gef. C 47.04 H 3.47 J 32.73

Das Filtrat des Natriumsalzes der Jodlactoncarbonsäure wurde mit Äther ausgewaschen, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der Eindampfrückstand (1.1 g) gab aus Essigester 0.32 g Nadeln vom Zers.-P. 159–162°, die bei weiterem Umkristallisieren aus Essigester die reine *Addukt-C-Dicarbonsäure (X)* vom Zers.-P. 168° lieferten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (244.2) Ber. C 68.84 H 4.95 Gef. C 68.90 H 5.21

*Dimethylester*: Prismatische Nadeln vom Schmp. 96–97° (aus Methanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (272.3) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.50 H 6.10

Die obige Säure ging beim Erwärmen mit *Acetanhydrid* und Umkristallisieren aus Essigester in das *Addukt C (VI)* über. Prismen vom Schmp. 154–155°, die bei der Mischprobe mit Addukt A eine erhebliche Depression zeigten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (226.2) Ber. C 74.33 H 4.46 Gef. C 74.36 H 4.62

Zur vollkommenen Anhydrierung wurde der Rückstand (0.7 g) der Mutterlauge der *Addukt-C-Dicarbonsäure* vom Zers.-P. 159–162° in 15 ccm *Acetanhydrid* gelöst und 1½ Std. auf 80° erwärmt<sup>13)</sup>. Der Vak.-Eindampfrückstand wurde sodann in Äther gelöst und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung geschüttelt. Aus der äther. Schicht wurden nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 0.5 g Kristalle erhalten, die aus Essigester 165 mg Prismen vom Schmp. 154–155° bildeten. Sie waren nach Mischprobe und IR-Spektren mit dem obigen *Addukt C* identisch. Aus der  $\text{NaHCO}_3$ -Schicht wurden nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure, Ausschütteln mit Äther und Eindampfen weitere 65 mg der rohen Jodlactoncarbonsäure vom Schmp. 185–189° erhalten.

*Addukt A (V) aus der Jodlactoncarbonsäure IX*: 150 mg *Jodlactoncarbonsäure IX* in 30 ccm Eisessig wurden mit 300 mg *Zink*-Pulver anfangs 1 Stde. bei 20°, dann 30 Min. bei 50° umgerührt. Danach wurde die abfiltrierte Lösung i. Vak. eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Äther und 10-proz. Salzsäure verteilt. Die äther. Schicht lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen einen kristallinen Rückstand, der aus Essigester 75 mg Prismen vom Zers.-P. 168° (*Dicarbonsäure*) bildete. Sie wurde mit *Acetanhydrid* erwärmt, nach Verdampfen des Reagenzes kristallisierten aus Essigester Prismen vom Schmp. 160–161°, die sich mit dem *Addukt A* nach Mischprobe und IR-Spektren als identisch erwiesen.

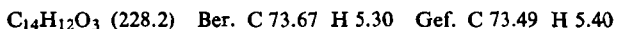
$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (226.2) Ber. C 74.33 H 4.46 Gef. C 74.21 H 4.52

*Dimethylester*: Prismen vom Schmp. 71.5–72° (aus Essigester).

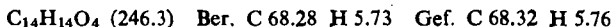
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (272.3) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.90 H 6.07

<sup>13)</sup> Beim Umkristallisieren des Rückstandes (ohne Behandlung mit *Acetanhydrid*) wurde schon das *Addukt C* (*Anhydrid*) erhalten. Auch die *Jodlactoncarbonsäure* schien mit *Acetanhydrid* zum Teil in ein mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung nicht extrahiertes *Anhydrid* überzugehen.

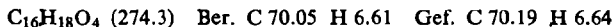
*Katalyt. Hydrierung des Adduktes C*: 41 mg Addukt C in 20 ccm Essigester wurden mit 10-proz. Pd/Kohle katalyt. hydriert. Übliche Aufarbeitung ergab 41 mg Prismen vom Schmp. 196–197°, der sich nach Umkristallisieren aus Essigester nicht änderte. Diese Verbindung zeigte keine Schmp.-Depression mit der *Dihydro-Verbindung IV* vom Schmp. 196–197° aus dem Addukt B oder mit dem *Desoxo-Derivat des exo-β-Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Adduktes (II)*. Auch die IR-Spektren beider Verbindungen stimmten überein.



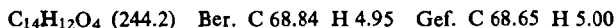
*Katalyt. Hydrierung der Addukt-C-Dicarbonsäure*: Die Addukt-C-Dicarbonsäure wurde wie oben hydriert. Das Produkt bildete aus Essigester Nadeln vom Schmp. 196–197°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektren mit der unten beschriebenen *Desoxo-dicarbonsäure des exo-β-Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Adduktes (II)* identisch waren.



*Dimethylester der Dihydro-Verbindung III*: Die Dihydro-Verbindung III wurde in 2-proz. Kalilauge gelöst, mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die so erhaltene *Dicarbonsäure* vom Zers.-P. 206–208° wurde mit *Diazomethan* verestert. Prismen vom Schmp. 89–91.5° (aus Essigester).



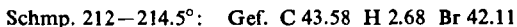
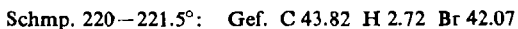
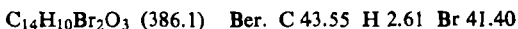
*trans-Dicarbonsäure VII*: 940 mg eines Gemisches von *Addukt-A-* und *Addukt-C-Dimethylester aus dem Addukt B* wurden 5 Stdn. in 15 ccm methanol. 5-proz. *Natriummethylat*-Lösung gekocht und nach Zugabe von 4 g Kaliumhydroxyd und 10 ccm Wasser weitere 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Eindampfrückstand wurde sodann mit 50 ccm Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure angesäuert und die abgeschiedenen Kristalle mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge lieferten nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen 850 mg Rückstand, der aus Essigester 610 mg prismatische Nadeln bildete; Schmp. (im geschlossenen Rohr) 267–271° (bei 174–175° teilweises Schmelzen).



*Dimethylester*: Öl.

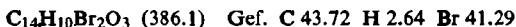
Die *katalyt. Hydrierung der trans-Dicarbonsäure VII* erfolgte in Essigester mit Pd/Kohle; Nadeln vom Schmp. 195.5–197° (aus Essigester), keine Schmp.-Depression mit der aus dem *exo-β-Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Addukt (II)* durch Wolff-Kishner-Reduktion dargestellten *trans-Dicarbonsäure VIII*. Auch die IR-Spektren beider Verbindungen stimmten überein.

*Bromierung von Addukt A*: Einer Lösung von 1.5 g A in 20 ccm Chloroform ließ man 1.5 g Brom in 7 ccm Chloroform innerhalb von 15 Min. unter Kühlung mit Eiswasser zutropfen und beließ im Dunkeln 5 Tage bei Raumtemperatur. Nach dem Absaugen der reichlich ausgeschiedenen Kristalle (1.77 g, Schmp. 259–264°) wurde die Mutterlauge ohne Erwärmen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (1.15 g, Schmp. 192–200°) wurde aus Chloroform oder aus Äther umkristallisiert; dabei schieden sich wahrscheinlich dimorphe Kristalle, d. h., Nadeln vom Schmp. 212–214.5° und kubische Kristalle vom Schmp. 220–221.5° aus, die durch Auslese getrennt werden konnten. Umkristallisieren aus Benzol lieferte jedoch nur Prismen vom Schmp. 220–221.5°. Ausb. 140 mg (5.5% d. Th.).



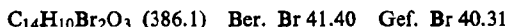
Die obigen abgesaugten Kristalle vom Schmp. 259–264° wurden in der Siedehitze mit Essigester behandelt und die sehr schwer löslichen Kristalle (90 mg) abgesaugt. Die aus dem

Filtrat erhaltenen Kristalle ergaben, mehrmals aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert, Nadeln vom Zers.-P. 293—294°. Ausb. 214 mg (10.5% d. Th.).



Die schwer löslichen Kristalle lieferten aus viel Dioxan Nadeln vom Zers.-P. 304—305°. Ausb. 10 mg (0.4% d. Th.).

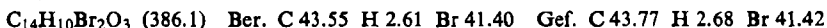
IR-Spektrum (in Nujol): 1864, 1785/cm (Anhydrid).



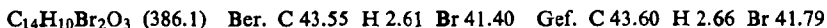
*Rückgewinnung des Addukts A aus den Dibromiden (XI) vom Zers.-P. 293—294° und vom Schmp. 220—221.5°:* 30 mg Dibromid vom Zers.-P. 293—294° in 2 ccm Eisessig wurden mit 30 mg Zinkstaub unter zeitweiligem Schütteln 1 Stde. auf 70° erwärmt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die Ätherlösung hinterließ Prismen vom Schmp. 161—162°. Keine Depression im Gemisch mit Addukt A (V).

Auch das Dibromid vom Schmp. 220—221.5° lieferte durch ähnliches Behandeln Addukt A (V).

*Bromierung von Addukt C:* Einer Lösung von 1 g Addukt C (VI) in 13 ccm Chloroform ließ man innerhalb von 10 Min. 1 g Brom in 5 ccm Chloroform zutropfen und ließ im Dunkeln 5 Tage bei Raumtemperatur stehen. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand (1.65 g) gab aus Äther Platten vom Schmp. 161—162°. Ausb. 0.76 g (44.3% d. Th.).



Aus der Mutterlauge kamen 30 mg (1.8% d. Th.) säulenartige Kristalle, die aus Äther Säulen vom Schmp. 250—254° bildeten.

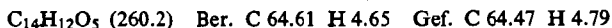


*Rückgewinnung des Addukts C aus dem Dibromid (XIV) vom Schmp. 161—162°:* 200 mg Dibromid vom Schmp. 161—162° in 25 ccm Eisessig wurden mit 400 mg Zinkstaub versetzt und 8 Stdn. bei 80° gerührt. Die filtrierte Lösung wurde sodann i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit Äther und 10-proz. Salzsäure geschüttelt. Die Ätherschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (213 mg) lieferte aus Äther etwa 10 mg Prismen vom Schmp. 153—154°, nach Mischprobe und IR-Spektren identisch mit Addukt C (VI).

#### *Hydroxylactoncarbonsäure XII*

a) *Aus der Jodlactoncarbonsäure IX:* 150 mg IX wurden, in 2.3 ccm 5-proz. Kalilauge gelöst, 3½ Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Auswaschen mit Äther wurde die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Äther-Rückstand (108 mg) lieferte aus Essigester 51 mg Nadeln vom Schmp. 207—208°, löslich in NaHCO<sub>3</sub>-Lösung.

IR-Spektrum (in Nujol): 1688 (COOH), 1791/cm (Lacton).



b) *Aus dem Dibromid XI vom Schmp. 293—294°:* 145 mg Dibromid wurden in 2 ccm 5-proz. Kalilauge gelöst und wie bei a) aufgearbeitet. Der Äther-Rückstand (90 mg) lieferte nach dem Waschen mit Äther 70 mg Kristalle vom Zers.-P. 204—208°, die aus Essigester Nadeln vom Zers.-P. 207—209° bildeten. Keine Depression im Gemisch mit der nach a) erhaltenen Verbindung, auch die IR-Spektren beider Verbindungen stimmten überein.

*Dilacton XIII:* 50 mg Hydroxylactoncarbonsäure XII wurden mit 3 ccm Acetanhydrid 1½ Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen und Waschen mit Äther



wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Prismen vom Zers.-P. 314—317° (sintert bei 290°).

IR-Spektrum (in Nujol): 1775, 1790, 1808/cm (Lacton).

$C_{14}H_{10}O_4$  (242.2) Ber. C 69.42 H 4.16 Gef. C 69.47 H 4.35

*Addukt-A-Dicarbonsäureimid*: 50 mg *Addukt A* wurden in einem Gemisch von 7 ccm Äthanol und 3 ccm konz. Ammoniak gelöst und 1½ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der kristalline Rückstand in Äther aufgenommen, mit 2-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Äther-Rückstand (46 mg) gab aus Äthanol Prismen vom Schmp. 197—198°.

IR-Spektrum (in Nujol): 1712, 1777, 3306/cm (Imid).

$C_{14}H_{11}NO_2$  (225.2) Ber. C 74.65 H 4.92 N 6.22 Gef. C 74.69 H 4.77 N 6.33

Das *Addukt-C-Dicarbonsäureimid* wurde wie oben aus dem Addukt C hergestellt. Platten vom Schmp. 209—210° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{11}NO_2$  (225.2) Ber. C 74.65 H 4.92 N 6.22 Gef. C 74.47 H 5.11 N 6.58

*Dihydro-Addukt-A-Dicarbonsäureimid*: *Addukt-A-Dicarbonsäureimid* wurde in Äthanol mit Pd-Kohle katalyt. hydriert. Platten vom Schmp. 251—252.5° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{13}NO_2$  (227.3) Ber. C 73.99 H 5.77 N 6.16 Gef. C 74.13 H 5.83 N 6.24

Das *Dihydro-Addukt-C-Dicarbonsäureimid* wurde wie oben hergestellt. Prismen vom Schmp. 261—262° (aus Methanol).

$C_{14}H_{13}NO_2$  (227.3) Ber. C 73.99 H 5.77 N 6.16 Gef. C 73.77 H 5.83 N 6.30

*Thiokeal-Derivat XV des exo-β-Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Adduktes (II)*: a) 6.0 g *exo-β-Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Addukt (II)* wurden in 6 ccm *Äthandithiol* und 3 ccm *Borfluorid-Ätherat* (47-proz.) gelöst und 7 Stdn. bei Raumtemperatur (25°) stehengelassen. Die aus-  
geschiedenen Kristalle (5.1 g, Schmp. 150—152°) wurden abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Aus dem mit Äther verdünnten Filtrat wurden noch 1.2 g Kristalle vom Schmp. 145—150° erhalten. Aus Aceton/Äther kamen Prismen vom Schmp. 151—153°. Ausb. 5.2 g (65% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3S_2$  (318.4) Ber. C 60.36 H 4.43 S 20.14 Gef. C 60.50 H 4.66 S 20.08

b) 5.26 g *II* wurden in 8 ccm *Äthandithiol* und 8 ccm *Borfluorid-Ätherat* gelöst und 64 Stdn. bei Raumtemperatur (ca. 30°) stehengelassen. Die gelbe Lösung wurde mit 100 ccm Äther verdünnt und mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die wäbr. Schicht säuerte man mit Essigsäure an, schüttelte mit Äther aus und wusch die Ätherauszüge mit Wasser. Der hellgelbe Eindampfrückstand (815 mg) lieferte aus Aceton 270 mg kubische Kristalle vom Schmp. 241—243°.

IR-Spektrum (in Nujol): 1713 (COOH), 1605/cm (aromat.).

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{max}$  256.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11930.

Gef. C 54.74 H 4.72 O 8.17 S 32.40 Mol.-Gew. 404

Die nach dem Ausschütteln mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verbliebene äther. Lösung wurde eingengt und 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt, wobei sich farblose Kristalle (1.8 g, Schmp. 145—150°) abschieden. Diese bildeten aus Aceton 1.1 g Prismen vom Schmp. 151—153°, identisch mit dem nach a) erhaltenen *Thiokeal*.

*Methylester*: 133 mg der oben erhaltenen Carbonsäure vom Schmp. 241—243° wurden in 6 ccm Methanol gelöst, mit äther. Diazomethan verestert, wobei sich Kristalle abschieden. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Chloroform gelöst, mit 5-proz. NaHCO<sub>3</sub>-

Lösung gewaschen und über  $K_2CO_3$  getrocknet. Der Chloroformrückstand gab aus Methanol/Aceton Prismen vom Schmp. 192–193°.

Gef. C 55.93 H 5.24 O 12.24 S 31.51

*Entschwefelung des Thioketals XV mittels Raney-Nickels:* Eine Lösung von 4.01 g Thioketal XV in 100 ccm Methanol wurde mit 48 g Raney-Ni versetzt und 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Nickel wurde abgesaugt und mit 200 ccm Methanol gewaschen. Das Filtrat hinterließ, i. Vak. eingedampft, 660 mg hellgrünen Rückstand; nach Zugabe von 10-proz. Salzsäure wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der fast farblose Rückstand (350 mg) bildete aus Aceton/Essigester 150 mg Kristalle vom Zers.-P. 195.5–197°, nach Mischprobe und IR-Spektren identisch mit der Dicarbonsäure des aus dem Addukt II durch Clemmensen-Reduktion erhaltenen Desoxo-Derivats IV.

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.3) Ber. C 68.28 H 5.73 Gef. C 68.27 H 5.85

Diese Verbindung wurde durch Erwärmen mit Acetanhydrid in das unten beschriebene Anhydrid übergeführt.

*Dimethylester:* Prismen vom Schmp. 120.5–122° (aus Petroläther) (Lit.<sup>10</sup>): Öl).

$C_{16}H_{18}O_4$  (274.3) Ber. C 70.05 H 6.61 Gef. C 70.28 H 6.65

Um das Reaktionsprodukt vollkommen zu extrahieren, wurde das abgesaugte Raney-Ni in 500 ccm 10-proz. Salzsäure gelöst, danach mit 500 ccm Äther ausgeschüttelt. Der nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhaltene hellbraune Rückstand (2.21 g) wurde aus Essigester umkristallisiert: 1.2 g (42% d. Th.) Prismen vom Schmp. 196.5–197.5°, nach Mischprobe und IR-Spektren identisch mit dem aus dem Addukt II durch Clemmensen-Reduktion erhaltenen *Desoxo-Derivat IV*.

$C_{14}H_{12}O_3$  (228.2) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.74 H 5.58

Der Entschwefelungsversuch führte in Äthanol und Dioxan zum ähnlichen Resultat wie in Methanol. Wendet man weniger Raney-Nickel an, so nimmt die Ausbeute ab.

*Wolff-Kishner-Reduktion des exo- $\beta$ -Naphthol-Maleinsäureanhydrid-Adduktes II:* 13.3 g II wurden in 260 ccm Triäthylenglykol mit 17.0 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* und 32.8 g Kaliumhydroxyd 3 Stdn. unter Rückfluß (145–150°, Bad-Temp.), dann langsam bis 200° erhitzt, wobei das Wasser und überschüss. *Hydrazinhydrat* abdestillieren. Nach weiterem 3stdg. Erhitzen auf 195–205° wurde mit 500 ccm Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäbr. Schicht säuerte man mit konz. Salzsäure an, extrahierte mit Äther, wusch die Ätherauszüge mit Wasser, trocknete über  $Na_2SO_4$  und dampfte ein. Der kristalline Rückstand (14.8 g) bildete aus Essigester 11.4 g (84% d. Th.) Prismen vom Schmp. 194.5–196.5°. Bei weiterem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel stieg der Schmp. auf 195.5–197° (Lit.<sup>10</sup>): 200°). Diese Säure zeigte bei der Mischprobe mit dem Addukt II sowie mit der Dihydro-Verbindung IV eine Depression, nicht jedoch mit der *trans-Dicarbonsäure VIII*.

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.3) Ber. C 68.28 H 5.73 Gef. C 68.09 H 5.76

*Dimethylester:* Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 72.5–73.5° (Lit.<sup>10</sup>): 74°).

$C_{16}H_{18}O_4$  (274.3) Ber. C 70.05 H 6.61 Gef. C 70.24 H 6.75