

ms-inositol, mais qui seraient inhibés d'une manière compétitive par ce dernier. C'est ainsi que s'expliquerait la réversibilité de l'effet de l'antagoniste par adjonction d'inositol. A l'appui de cette conception, on peut invoquer le fait que l'isomytilitol n'exerce son action que s'il est présent au moment de l'inoculation; l'inhibition ne se produit par contre pas si on introduit l'isomytilitol durant la croissance, c'est-à-dire dans des conditions défavorables pour la production des enzymes d'adaptation supposés (expériences faites au biophotomètre enregistreur).

Ce travail a été effectué avec l'aide du *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* auquel nous adressons nos remerciements. Nous remercions également Mlles A. F. LUDER et E. BERGER, laborantines, de leur collaboration technique.

RÉSUMÉ

Les compositions des phospholipides provenant de cultures de *Schizosaccharomyces Pombe* inhibées ou non par un anti-inositol, l'isomytilitol, ont été comparées. Les teneurs en phospholipides à inositol restent approximativement les mêmes. Dans les cultures inhibées, se produit la synthèse en quantité considérable de phospholipides à isomytilitol non pas à la place, mais à côté de celle des phospholipides normaux à ms-inositol. Une explication de ces phénomènes a été proposée.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique
et organique spéciale de l'Université
Berne, Institut de Botanique de l'Université

148. Die Alkylierung von Formylbernsteinsäureester

von P. H. Payot

(9. III. 59)

Im Rahmen synthetischer Versuche, in welchen aus Ausgangsmaterial Formylbernsteinsäure-äthylester (Ia)¹⁾ verwendet wurde, stellte sich das Problem der präparativen Darstellung von Alkylierungsprodukten dieses β -Aldehydoesters, bzw. seiner Enolform IIa. Es ist bekannt, dass Verbindungen mit Keto-Enol-Tautomerie prinzipiell am Kohlenstoff oder am Sauerstoff alkyliert werden können. Dies ist für eine Anzahl von β -Diketonen und β -Ketocarbonsäuren mehrfach studiert worden²⁾. Vom Formylbernsteinsäureester war aus der Literatur³⁾ und auf Grund eigener Erfahrungen⁴⁾ bekannt, dass sein Natriumenolat von α -Halogenfettsäureester nicht am Kohlenstoff, sondern am Sauerstoff alkyliert wird.

Prinzipiell kann bei Alkylierung einer β -Dicarbonylverbindung, wie sie der Formylbernsteinsäureester (Ia) darstellt, die Bildung von Derivaten erwartet werden, welche am Kohlenstoffatom α der Carbonylform Ia und am Kohlenstoff α' sowie am Sauerstoffatom der Enolform IIa substituiert sind. Ausserdem ist auch Acetal-

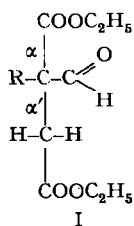
1) W. WISLIGENUS, E. BÖKLEN & F. REUTHE, Liebigs Ann. Chem. **363**, 340 (1908).

2) H. HENECKA, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Berlin 1950, S. 29.

3) M. N. SCHTSCHUKINA & N. A. PREOBRASHENSKY, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 1991 (1935).

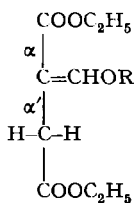
4) Dissertation PIERRE PAYOT, Basel 1953.

bildung zu berücksichtigen. *A priori* ist Polyalkylierung im Falle von Ia unwahrscheinlich. Infolgedessen waren erstens C-Alkylierung zu Verbindungen vom Typus I (R = Alkyl), zweitens O-Alkylierung zu Verbindungen vom Typus II (R = Alkyl), und eventuell das Auftreten von Verbindungen wie III (R = Alkyl) zu erwarten. Einige dieser Verbindungen waren unbekannt oder nur unvollständig in der Literatur beschrieben und wurden deshalb von uns dargestellt. Dasselbe gilt für verschiedene ihrer kristallinen Derivate, die zur Charakterisierung der flüssigen Reaktionsprodukte benötigt wurden.



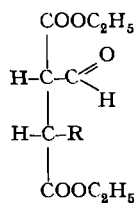
I

- a: R = -H
 b: R = -CH₃
 c: R = -CH₂CH₃
 d: R = -CH(CH₃)₂



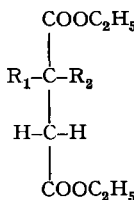
II

- a: R = -H
 b: R = -CH₃
 c: R = -CH₂CH₃
 d: R = -CH(CH₃)₂



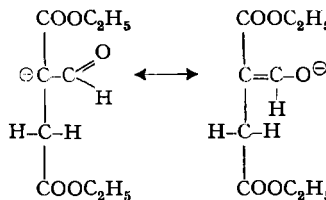
III

- a: R = -CH₃
 b: R = -CH₂CH₃
 c: R = -CH(CH₃)₂

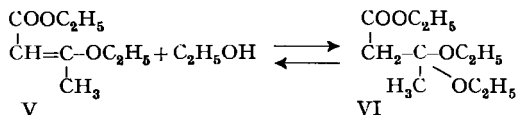


IV

- | | |
|---|---|
| a: R ₁ = -H | R ₂ = -H |
| b: R ₁ = -CH ₃ | R ₂ = -H |
| c: R ₁ = -CH ₂ CH ₃ | R ₂ = -H |
| d: R ₁ = -CH(OC ₂ H ₅) ₂ | R ₂ = -H |
| e: R ₁ = -COOH | R ₂ = -H |
| f: R ₁ = -COOH | R ₂ = -CH ₃ |
| g: R ₁ = -COOH | R ₂ = -CH ₂ CH ₃ |
| h: R ₁ = -COOC(CH ₃) ₃ | R ₂ = -H |
| i: R ₁ = -COOC(CH ₃) ₃ | R ₂ = -CH ₂ CH ₃ |
| k: R ₁ = -COCl | R ₂ = -CH ₂ CH ₃ |
| l: R ₁ = -CN | R ₂ = -CH ₂ CH ₃ |



VII



In der vorliegenden Arbeit wird die Alkylierung von Ia und IIa unter verschiedenen Bedingungen beschrieben. Es stellte sich heraus, dass unter den von uns gewählten Bedingungen Nebenreaktionen auftreten, die beim präparativen Arbeiten zu berücksichtigen sind.

Ganz allgemein werden Alkylierungsreaktionen durch Säuren oder Basen eingeleitet, können aber auch unter «neutralen» Bedingungen erfolgen. Unser Interesse

konzentrierte sich hauptsächlich auf die durch Basen induzierte Alkylierung des Formylbernsteinsäure-diäthylesters (Ia), doch wurde auch seine Alkylierung durch Salzsäure und Äthanol oder durch Diazoäthan studiert.

Bei den *durch Basen induzierten Alkylierungsversuchen* wurden sowohl Base wie auch Alkylierungsmittel und Lösungsmittel variiert.

Bei Behandlung mit Natriumäthylat (oder Natriumhydrid) und Äthyljodid in Benzol wurde neben einem Gemisch von Bernsteinsäure- und Äthylbernsteinsäure-diäthylester (IVa bzw. IVc) der bisher unbekannte Äthoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylester (IIc) in weniger als 40% Ausbeute erhalten. Die Konstitution dieses Esters geht daraus hervor, dass er keine Eisenchloridreaktion gibt, aber Brom in Tetrachlorkohlenstoff entfärbt. Durch verdünnte Salzsäure wird er langsam zu Formylbernsteinsäureester hydrolysiert. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und starker Säure erhält man unter Spaltung der Äthoxymethylengruppe das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäureesters. Im Gegensatz zu Ia reagiert IIc nicht mit p-Toluidin⁵⁾. Lässt man IIc mit p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig stehen, so bildet sich kein p-Nitrophenylhydrazon von Ia⁶⁾, sondern als Ausweichreaktion das p-Nitrophenylhydrazid der Essigsäure. Dies ist auch beim Erhitzen mit p-Nitrophenylhydrazin in wässriger Essigsäure der Fall.

Im UV. weist der Ester IIc ein Absorptionsmaximum von 238 m μ ($\epsilon = 10500$) auf. Dies ist in guter Übereinstimmung mit dem vergleichsweise aufgenommenen Spektrum des ähnlich gebauten β -Äthoxycrotonsäureesters (V) ($\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12200$)⁷⁾ und der beiden Formylbernsteinsäureester Ia und III b. Im IR.-Bereich zeigt IIc starke Absorptionsmaxima bei 5,74 μ , 582 μ als Dublettbildung und 6,06 μ . Das erste Maximum ordnen wir dem Carbonyl der nicht konjugierten Estergruppe zu. Diese befindet sich beim Essigsäure-äthylester⁸⁾, Bernsteinsäure-dimethylester⁸⁾, Bernsteinsäure-diäthylester (IVa) und Äthylbernsteinsäure-diäthylester (IVc) bei 5,74 μ . Die 5,82- μ -Bande im Spektrum von IIc ordnen wir der konjugierten Estergruppe zu. Diese Bande befindet sich am gleichen Ort im Spektrum des Crotonsäure-äthylesters⁸⁾ und des β -Äthoxycrotonsäure-äthylesters (V), wie eigene Untersuchungen zeigen. Das Maximum bei 6,06 μ (konjugierte Doppelbindung) zeigen auch der Acetessigester, seine α -Monoalkylderivate, Acetylaceton⁹⁾¹⁰⁾, Crotonsäure-äthylester⁸⁾ und β -Äthoxycrotonsäure-äthylester (V). Ausserdem zeigt IIc ebenfalls ein starkes Maximum bei 8,98 μ , das wir der Äther-Äthoxyl-Gruppe zuordnen. Beim β -Äthoxycrotonsäure-äthylester (V) ist dieses Maximum weniger deutlich sichtbar.

Weitaus die beste Ausbeute (85%) an IIc wurde jedoch mit Kaliumcarbonat und Äthyljodid in Methyl-äthylketon erzielt, Bedingungen, die für die Verätherung von Hydroxymethylenverbindungen günstig sind¹¹⁾.

Wurde unter den gleichen Bedingungen mit Isopropyljodid alkyliert, so wurde II d in 82% Ausbeute erhalten. Kaliumcarbonat und Methyljodid in Aceton hingegen

⁵⁾ W. WISLICENUS, E. BÖKLEN & F. REUTHE, Liebigs Ann. Chem. **363**, 347 (1908).

⁶⁾ E. CARRIÈRE, Ann. Chim. [9] **17**, 38 (1922).

⁷⁾ P. GROSSMANN, Z. physikal. Chem. **109**, 327 (1924), gibt für β -Alkoxy-crotonsäureester ein λ_{\max} von 235 m μ , $\log \epsilon = 4,13$ an.

⁸⁾ H. W. THOMPSON & P. TORKINGTON, J. chem. Soc. **1945**, 640.

⁹⁾ R. S. RASMUSSEN & R. R. BRATTAIN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1073 (1949).

¹⁰⁾ J. LECOMTE, Bull. Soc. chim. France **1955**, 717.

¹¹⁾ W. S. JOHNSON & H. POSVIC, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1361 (1947).

ergaben nur 41% Enoläther IIb neben 22% Methylbernsteinsäure-diäthylester (IVb). Sowohl der Isopropyläther IIc als auch der Methyläther IIb verhalten sich chemisch und spektroskopisch gleich wie IIc.

Das Auftreten der Bernsteinsäureester IVa, IVb und IVc bei den oben beschriebenen baseninduzierten Alkylierungen ist die Folge von Säurespaltungen sowohl des Formylbernsteinsäureesters Ia als auch seines C-Alkylderivates I (R = Alkyl). Die Säurespaltung bzw. Esterspaltung¹²⁾ stellt die Umkehr der Esterkondensation dar; letztere Reaktion gehört ja zur Gruppe der nukleophilen Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen, die gewöhnlich leicht reversibel sind¹³⁾. Solche Fälle sind auch bei Hydroxymethylenverbindungen bekannt. So erhielten ROBINSON & WALKER bei der Behandlung von 2-Hydroxymethylen-cyclohexanon mit Natriumalkoholat und Methyljodid 2-Methylcyclohexanon¹⁴⁾. Es ist anzunehmen, dass die für die Säurespaltung notwendigen Hydroxylverbindungen (Wasser oder Äthanol) von basenkatalysierten Aldolkondensationen und Esterkondensationen herrühren, die vom Lösungsmittel oder von Estern im Reaktionsgemisch eingegangen werden.

Wir glauben eine zweite Reaktionsfolge, welche die Entstehung der Ester IVa, IVb und IVc auch erklären würde, ausschliessen zu können: Nämlich die Oxydation der Aldehydester Ia, Ib und Ic durch Luftsauerstoff zu den entsprechenden Malonsäurehalbestern IVe, IVf und IVg mit anschließender Decarboxylierung. Jedenfalls ist uns über eine derartige Oxydation von Ia nichts bekannt.

Als säurekatalysierte Alkylierungsmethode wurde die Behandlung mit Chlorwasserstoff in absolutem Äthanol gewählt. Bei Zimmertemperatur entstand dabei das von KORNFELD & JONES beschriebene Diäthylacetal IVd des Formylbernsteinsäureesters in 65% Ausbeute¹⁵⁾. Daneben wurde eine erhebliche Menge unverändertes Ausgangsmaterial Ia zurückgewonnen. IVd konnte leicht in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Ia übergeführt werden. Wurde IVd nach KORNFELD & JONES¹⁵⁾ aus Ia mittels Äthanol, Orthoameisensäureester und wenig konzentrierter Schwefelsäure mit anschließender fraktionierter Destillation hergestellt, so bildeten sich, falls bei der Destillation überhitzt worden war, erhebliche Mengen des Enoläthers IIc. Dies war auch der Fall, wenn das nach der gleichen Methode hergestellte IVd längere Zeit im Eisschrank aufbewahrt wurde. Erstaunlicherweise wurde IVd durch sechsständiges Erhitzen in Acetanhydrid auf dem Dampfbad nicht in IIc übergeführt. Wurde in Acetanhydrid und Triäthylamin erhitzt, so bildeten sich nur Spuren von IIc. Vom ähnlich gebauten β -Diäthoxybuttersäure-äthylester (VI), der sich unter dem Einfluss von Natriumäthylat aus dem Enoläther V und Äthanol bildet, ist bekannt, dass er durch einfaches Erhitzen¹⁶⁾ oder Behandeln mit Acetanhydrid¹⁷⁾ V zurückbildet.

Als «neutrales» Alkylierungsmittel wurde Diazoäthan in Petroläther gewählt. Isoliert wurde der Enoläther IIc in 40% Ausbeute neben 23% Formylbernstein-

¹²⁾ F. ARNDT & L. LOEWE, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1631 (1938).

¹³⁾ C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Ithaca (New York) 1953, S. 676.

¹⁴⁾ R. ROBINSON & J. WALKER, J. chem. Soc. **1935**, 1532.

¹⁵⁾ E. C. KORNFELD & R. G. JONES, J. org. Chemistry **19**, 1674 (1954).

¹⁶⁾ A. MICHAEL & G. H. CARLSON, J. Amer. chem. Soc. **57**, 159 (1935).

¹⁷⁾ H. HENECKA, «Carbonsäureester» in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band VIII, Sauerstoffverbindungen, 4. Ausgabe, Stuttgart 1952, S. 503.

säureester Ia. Unter diesen Bedingungen war der polymerisierte Destillationsrückstand besonders gross.

† Es ist aus obigen Ausführungen ersichtlich, dass unter den verschiedenen angeführten Alkylierungsbedingungen nie die isomeren C-substituierten Aldehydester Ib, Ic, Id oder IIIa, IIIb, IIIc erhalten wurden. Der Ester IIIb und seine Derivate sind bekannt, jedoch bereitete uns seine Darstellung aus Äthylbernsteinsäureester und Ameisensäureester mit Natrium einige Mühe. Wir konnten die Vermutung russischer Autoren¹⁸⁾, dass bei dieser Darstellungsweise ein Isomerengemisch entsteht, weder bestätigen noch widerlegen. Die isomere Verbindung Ic könnte gebildet worden sein und sich dann zersetzt haben.

Der tertiäre Aldehyd Ic war unbekannt, und es wurden beträchtliche Anstrengungen unternommen, um ihn herzustellen. Die tertiäre Säure IVg oder das tertiäre Nitril IVi schienen uns geeignete Ausgangsverbindungen zu sein.

Für die Synthese von IVg wurde vom bekannten Malonsäureäthyl-t-butylester ausgegangen, der mit Chloressigsäureester zu IVh alkyliert wurde. Anschliessend wurde IVh mit Äthyljodid zu IVi alkyliert. Wider Erwarten (vgl. ¹⁹⁾) widerstand IVi jedoch Decarboxylierungsversuchen bei Temperaturen von 120 bis 150°, mit oder ohne Zusatz von Essigsäure oder Benzoesäure. Alkoholyseversuche mit Äthanol und p-Toluolsulfonsäure bei 20° ergaben ebenfalls nur Ausgangsmaterial.

Behandlung von IVi mit eiskalter konzentrierter Schwefelsäure gab eine flüssige Säure, der wir auf Grund von Titration (Monocarbonsäure), Verseifungsäquivalent und Infrarotspektrum die Struktur IVg zuschreiben. Es konnten jedoch mit keinem der üblichen Reagenzien für Carbonsäuren kristallisierte Derivate erhalten werden. Die Flüssigkeit reagierte mit Oxalyldichlorid, einer Verbindung, die im allgemeinen nicht zu Ester-Säurechloridumlagerung führt²⁰⁾. Da aber nicht bewiesen werden konnte, dass das Säurechlorid IVk erhalten wurde, gaben wir diesen Synthesenweg für Ic auf.

Der bekannte Cyanester IVI wurde leicht durch Alkylierung von α -Cyanbuttersäureester mit Chloressigsäureester erhalten.

IVI reagierte nicht mit Chlorwasserstoff und Stannochlorid in Äther nach STEPHEN.

Wurde aber IVI zu einer mit Kohlendioxydschnoc gekühlten ätherischen Lösung von Lithiumaluminiumhydrid gegeben, Bedingungen, unter welchen nach FRIEDMAN Nitrile nur bis zur Aldehydstufe reduziert werden^{21a)} und welche für die Reduktion von Carbonsäureestern ungünstig sind^{21b)}, so wurde ein neutrales Öl erhalten, das eindeutig mit BRADY's Reagenz eine positive Aldehydreaktion ergab. Die Eisenchloridreaktion war negativ. Dieses Öl zersetzte sich bei Kolonnendestillation unter vermindertem Druck, konnte aber im CLAISEN-Kolben einer Schnelldestillation unterworfen werden. Infrarotspektralanalyse der verschiedenen Fraktionen zeigte, dass die mittelstarke Nitrilbande von IVI bei 4,52 μ fast verschwunden, die Estercarbonylbande bei 5,74 μ praktisch unverändert und im Dublett mit dieser

¹⁸⁾ A. E. TSCITSCHIBABIN & N. A. PREOBRASENSKY, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 460 (1930).

¹⁹⁾ D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1037, 1286 (1944).

²⁰⁾ J. CASON & R. D. SMITH, J. org. Chemistry **18**, 1201 (1953).

²¹⁾ N. G. GAYLORD, Reduction with Complex Metal Hydrides, New York 1956.

^{21a)} Loc. cit.²¹⁾, S. 748.

^{21b)} Loc. cit.²¹⁾, S. 412.

Bande eine schwache Bande bei $5,6 \mu$ aufgetreten war. Ausserdem existierte eine schwache Bande bei $3,0 \mu$.

Die Fraktionen mit dem niedrigsten Nitrilgehalt wurden näher untersucht. Aber alle Versuche, mit den üblichen Aldehydreagenzien zu kristallinen Derivaten zu gelangen, schlugen fehl, mit Ausnahme der Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Wurde jedoch versucht, das Hydrazon umzukristallisieren, so stieg der Smp. rasch zu hohen Werten an, wahrscheinlich infolge von Heterocyclenbildung. Auch mit neueren Aldehydreagenzien, wie p-Toluolsulfonylhydrazin²²⁾ oder 1,2-bis-(p-Chlorobenzylamino)-äthan²³⁾ war uns kein Erfolg beschieden. Trennungsversuche mit GIRARD's Reagenz für Aldehyde²⁴⁾ oder mit Dimethylaminoessigsäurehydrazid²⁵⁾ schlugen auch fehl.

Beim Chromatographieren der oben genannten Fraktionen an fast neutralem Aluminiumoxyd konnte keine Fraktion eluiert werden, die das unveränderte IR.-Spektrum mit den Banden bei $3,0 \mu$ und der Dublettbande $5,6 \mu$ und $5,74 \mu$ aufwies. Vielmehr wurde neben undefinierbaren Ölen mehrheitlich Äthylbernsteinsäureester IVC mit Petroläther-Benzol (1:1) eluiert, der spektroskopisch wie chemisch charakterisiert wurde.

Auf Grund der obigen Befunde kommen wir zum Schluss, dass der gesuchte tertiäre Aldehydester Ic im Reaktionsgemisch in kleinen Mengen vorhanden war und dass er sich sehr leicht zersetzt. Von andern tertiären Aldehyden ist z. B. bekannt, dass der Trimethylacetaldehyd leicht durch Luft oxydiert und durch Licht in Kohlenwasserstoff und Kohlenmonoxyd zersetzt wird²⁶⁾.

Die Bande im Dublett bei $5,6 \mu$ deutet auf Lacton- oder Anhydrid-Bildung im Reaktionsgemisch. Die schwache Hydroxylbande bei $3,0 \mu$ in unseren Fraktionen mag davon herrühren, dass Verseifung eingetreten war oder dass Lithiumaluminiumhydrid auch in geringem Ausmasse die Estergruppen von IVI angegriffen hatte.

Zusammenfassend sei festgestellt, dass unter den von uns gewählten Bedingungen nur reine Alkylierung am α -Kohlenstoffatom oder am Enolsauerstoffatom beobachtet wurde. Die Verbindungen III a, b oder c wurden nie unter den Alkylierungsprodukten gefunden. Ausserdem erfolgte Acetalbildung. Es wurde keine C-Dialkylierung festgestellt. Für Formylbernsteinsäureester ist die Möglichkeit der Bildung der Anionen VIIa und VIIb vorhanden. Deren Bildung und Reaktivität ist sicher für die Alkylierung unter alkalischen Bedingungen von Bedeutung, möglicherweise auch für die Alkylierung mit Diazoäthan. Obgleich das Problem der C-Alkylierung *versus* O-Alkylierung von vielen Autoren studiert worden ist²⁷⁾, existiert bis heute noch keine allgemein befriedigende Theorie. Das Gebiet ist in neuerer Zeit von BRÄNDSTRÖM²⁸⁾, KORNBLOM und Mitarbeitern²⁹⁾ und CURTIN und Mitarbeitern³⁰⁾ theoretisch und praktisch bearbeitet worden.

²²⁾ L. F. FIESER, Experiments in Organic Chemistry, 3. Aufl., Boston 1955, S. 346.

²³⁾ J. H. BILLMAN, J. Y. C. HO & L. R. CASWELL, J. org. Chemistry **22**, 538 (1957).

²⁴⁾ E. LEDERER & G. NACHMIAS, Bull. Soc. chim. France **1949**, 400.

²⁵⁾ M. VISCONTINI & J. MEIER, Helv. **33**, 1773 (1950).

²⁶⁾ J. B. CONANT, C. N. WEBB & W. C. MENDUM, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1246 (1929).

²⁷⁾ H. HENECKA, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, Berlin 1950, S. 29.

²⁸⁾ A. BRÄNDSTRÖM, Arkiv Kemi **6**, 155 (1953); Acta chem. scand. **11**, 914 (1957).

²⁹⁾ N. KORNBLOM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWOOD & D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6269 (1955).

³⁰⁾ D. Y. CURTIN, R. J. CRAWFORD & M. WILHELM, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1391 (1958).

Die Resultate unserer durch Basen eingeleiteten Versuche, weil auf präparativer Basis unternommen, erlauben keine vergleichende Diskussion obiger Theorien. Wir stellen lediglich in unseren Versuchen vorherrschende Bildung der O-Alkylverbindung bei der Alkylierung nach CLAISEN mit einer schwachen Base wie Kaliumcarbonat in einem polaren Lösungsmittel wie aliphatische Ketone³¹⁾ fest. Hingegen erfolgt C-Alkylierung in beträchtlichem Masse unter dem Einfluss von starken Basen wie Natriumalkoholat und Natriumhydrid im nichtpolaren Benzol³²⁾.

Diazoäthan ergab den Enoläther IIc als einziges Alkylierungsprodukt. Dies ist mit den Befunden von ARNDT und Mitarbeitern über die Enolätherbildung des Acetessigesters und Methylacetessigesters sowie ähnlicher Verbindungen in Übereinstimmung³³⁾.

Experimenteller Teil

Alle flüssigen Reaktionsprodukte wurden, falls nicht anders erwähnt, über eine mit Drahtnetzschraube und geheiztem Mantel ausgerüstete Kolonne (12 Stufen) destilliert.

Alkylierung des Formylbernsteinsäure-diäthylesters

a) *Mit Äthyljodid und Natriumäthylat in Benzol.* 1,15 g ($\frac{1}{20}$ At.-g) Natrium wurden mit 20 ml abs. Äthanol reagieren gelassen. Dann wurde mit abs. Benzol versetzt und der überschüssige Alkohol destilliert. Zu dieser Lösung, ca. 30 ml, wurden 10,1 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Formylbernsteinsäure-diäthylester, gelöst in 10 ml Benzol, gegeben. Nach fünf Min. Erhitzen auf dem Dampfbad wurde die orange Lösung erkaltet gelassen. Darauf wurde mit 15 g (Überschuss; $\frac{1}{20}$ Mol = 7,8 g) Äthyljodid versetzt und vier Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. (Erst nach zwei Std. begann anorganisches Material auszufallen.) Man liess dann einen Tag bei Zimmertemperatur stehen und erhitzte nochmals 4 Std. unter Rückfluss. Nach dieser Behandlung reagierte die Lösung nur noch schwach alkalisch auf Lackmus. Es wurde nun zwischen Eiswasser und Benzol verteilt und die wässrige Phase noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die benzolischen und ätherischen Auszüge wurden dann rasch mit 1-n. Natronlauge und Eis ausgezogen, dann mit Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches unter vermindertem Druck wurde ein Sirup erhalten, der sich durch Destillation im CLAISEN-Kolben bei 0,03 Torr in zwei Fraktionen zerlegen liess: eine erste zwischen 40° und 70° und die zweite bei 86–90° (Ölbad 106–115°).

Die erste Fraktion, 4,7 g eines farblosen Öls, erwies sich als ein Gemisch der Äthylester von Bernsteinsäure und Äthylbernsteinsäure. Sie gab mit Ferrichlorid in Methanol keine Färbung, und sie entfärbte auch Brom in Tetrachlorkohlenstoff nicht.

Eine Probe davon wurde in 90-proz. Äthanol mit Hydrazinhydrat 5 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kristallbrei abgenutscht. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser lag ein Gemisch von farblosen Nadeln und farblosen Blättchen vor. Unter dem Mikroskop konnte festgestellt werden, dass die Nadeln bei 162–163° und die Blättchen bei 167–168° schmolzen. Äthylbernsteinsäure-dihydrazid schmilzt bei 162–163° und Bernsteinsäure-dihydrazid bei 167–168°.

Wurde eine äthanolische Lösung einer Probe dieses Gemisches mit Pikrinsäure versetzt, so wurden in schlechter Ausbeute gelbe Nadeln erhalten. Aus Äthanol, Smp. 189–190° (Zers.). Der Misch-Smp. dieser Nadeln (zu wenig für eine Analyse) mit dem Dipikrat von Bernsteinsäure-dihydrazid ergab eine Depression von 6–8°. Das Dipikrat des Äthylbernsteinsäure-dihydrazids schmilzt bei 190°.

³¹⁾ Aceton hat bei 20° eine Dielektrizitätskonstante 21,2: J. HINE, *Physical Organic Chemistry*, New York 1956, S. 43.

³²⁾ Benzol hat bei 20° eine Dielektrizitätskonstante 2,28: J. HINE, *Physical Organic Chemistry*, New York 1956, S. 43.

³³⁾ F. ARNDT, L. LOEWE & S. BEYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 1460 (1941); F. G. ARNDT, *Organic Analysis*, Vol. 1, New York 1953, S. 197.

Wurde eine weitere Probe des oben erwähnten Gemisches von Nadeln und Blättchen in Wasser gelöst und mit frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt, so fiel bald ein dicker Kristallbrei aus. Nach dem Umkristallisieren aus viel Äthanol wurden in mässiger Ausbeute farblose Stäbchen erhalten, die in zugeschmolzener Kapillare bei 232–234° schmolzen, Misch-Smp. mit Dibenzyliden-bernsteinsäure-dihydrazid ohne Depression (Dibenzyliden-äthylbernsteinsäure-dihydrazid schmilzt bei 215–216°). Zur Analyse wurde 48 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_2N_4$ (322,36) Ber. C 67,06 H 5,63 N 17,38% Gef. C 67,05 H 5,70 N 17,21%

Die zweite Fraktion, 4,3 g eines farblosen Öls, war nach ihren Reaktionen Äthoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylester (II). Mit Ferrichlorid in Methanol gab sie keine Färbung, entfärbte aber Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort. Wurde sie mit 2-n. Salzsäure längere Zeit geschüttelt und dann mit Äther ausgezogen, so gab der eingedampfte Ätherauszug die für Formylbernsteinsäure-diäthylester typische kirschrote Eisenchloridreaktion. Wurde eine Probe des Öls in üblicher Weise³⁴⁾ mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt, aber nur in der Hälfte der vorgeschriebenen Menge 96% Äthanol gelöst, und wurde der fehlende Alkohol durch konzentrierte Salzsäure ersetzt, so kristallisierten innert kurzer Zeit gelbe Plättchen aus. Aus Äthanol umkristallisiert, schmolz die Substanz bei 90–91°; sie war identisch mit dem aus Formylbernsteinsäure-diäthylester gewonnenen 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

b) *Mit Äthyljodid und Natriumhydrid in Benzol.* Zu einer gekühlten Lösung von 20,2 g ($1/10$ Mol) Formylbernsteinsäure-diäthylester in 80 ml abs. Benzol wurden 2,4 g Natriumhydrid gegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung aufgehört hatte, wurden 30 g (Überschuss; $1/10$ Mol = 15,6 g) Äthyljodid zugesetzt, wobei sich das Gemisch erhitzte und dunkelbraun färbte. Anschliessend wurde 30 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung reagierte dann neutral auf Lackmus. Es wurde nun gleich wie im vorherigen Versuch aufgearbeitet. Der Neutralteil, ein Sirup, wurde bei 3,5 Torr destilliert. Die erste Fraktion, Sdp. 80–85°, 260 mg, bestand aus einem farblosen Öl, dessen IR.-Spektrum und UV.-Spektrum mit denjenigen der Diäthylester der Bernsteinsäure oder der Äthylbernsteinsäure identisch waren.

Die zweite Fraktion, Sdp. 109–112°/3,5 Torr, 5,2 g, war eindeutig ein Gemisch, das eine negative Ferrichloridreaktion gab, Brom in Tetrachlorkohlenstoff entfärbte und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Schwefel- und Salzsäure (siehe oben) das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäureesters ergab. Das IR.-Spektrum zeigte u. a. eine starke Estercarbonylbande bei 5,8 μ , eine mittelstarke Esterbande bei 8,4 μ und eine schwache Ätherbande bei 8,98 μ . Im UV.-Spektrum bestand schwache Absorption bei 238 m μ .

Die dritte Fraktion von 6 g (26%), Sdp. 127–129°/3,5 Torr, bestand aus reinem Äthoxymethylenbernsteinsäure-diäthylester (IIc). λ_{max} (EtOH) = 238 m μ , ϵ = 10500. Im IR. Banden bei 5,74 und 5,82 μ (Dublett), 6,06 μ und 8,98 μ .

$C_{11}H_{18}O_5$ Ber. C 57,38 H 7,88 3 OC_2H_5 58,71%
(230,25) Gef. „ 57,47 „ 7,91 „ 58,58%

Der Ester gibt mit Ferrichlorid in Methanol keine Färbung. Wird er längere Zeit mit 2-n. Salzsäure geschüttelt, dann gibt der Rückstand eines Ätherauszuges eine kirschrote Ferrichloridreaktion und besitzt das IR.-Spektrum des Formylbernsteinsäureesters. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Schwefelsäure und Salzsäure (siehe oben) wird das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäureesters erhalten.

Im Kolben verbleiben ca. 4 g dunkelbraunes Harz.

c) *Mit Äthyljodid und Kaliumcarbonat in 2-Butanon.* In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 21 g fein gepulvertes, trockenes Kaliumcarbonat in 150 ml abs. Methyl-äthylketon aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wurden innerhalb einer halben Std. 20,2 g ($1/10$ Mol) Formylbernsteinsäureester getropft. Zu dieser auf dem Dampfbad bis fast zum Sieden erwärmten Mischung wurden 20 g Äthyljodid getropft. Anschliessend wurde 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde vom anorganischen Material abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck zum grössten Teil abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und wie oben aufgearbeitet. Es wurde keine Formylbernsteinsäure in den Natronlaugeauszügen gefunden. Der Neutralteil wurde bei 0,5 Torr destilliert. Der Vorlauf, 230 mg eines

³⁴⁾ R. L. SHRINER & R. C. FUSON, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, p. 171, New York 1948.

farblosen Öls, liess sich spektroskopisch nicht von Äthylbernsteinsäure-diäthylester unterscheiden. Die Hauptfraktion, ein farbloses Öl, Sdp. 103–104°/0,5 Torr, wog 19,6 g (85%) und zeigt alle Eigenschaften des oben beschriebenen Äthoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylesters (IIc). (Der Destillationsrückstand betrug 2,5 g.)

$C_{11}H_{18}O_5$	Ber. C 57,38	H 7,88	$3 OC_2H_5$	58,71%
(230,25)	Gef. „ 57,14	„ 7,61	„	58,88%

d) *Mit Isopropyljodid und Kaliumcarbonat in 2-Butanon.* Unter den gleichen Versuchsbedingungen wie im vorherigen Versuch mit Äthyljodid wurden 20,2 g ($1/10$ Mol) Formylbernsteinsäureester, 21 g Kaliumcarbonat und 23 g Isopropyljodid in 150 ml Methyl-äthylketon reagieren gelassen und dann entsprechend aufgearbeitet. Es wurde kein Formylbernsteinsäureester in den Natronlaugeauszügen gefunden. Der Neutralteil wurde bei 0,7 Torr destilliert. Nach wenigen Tropfen eines Vorlaufes gingen als Hauptfraktion 20 g (82%) Isopropoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylester (II d) als farbloses Öl, Sdp. 100–101°, über. Der Destillationsrückstand betrug 2,8 g. Die OC_2H_5 -Gruppen und die Isopropylgruppe wurden bei der Bestimmung nach ZEISEL als $3 OC_2H_5$ berechnet. $\lambda_{max}(EtOH) = 238 m\mu$, $\epsilon = 10250$. Im IR. Banden bei 5,74 und $\delta,82\mu$ (Dublett), 6,06 μ und 8,98 μ .

$C_{12}H_{20}O_5$	Ber. C 59,00	H 8,25	$3 «OC_2H_5»$	55,35%
(244,28)	Gef. „ 59,13	„ 8,33	„	55,70%

Der Ester gibt mit Ferrichlorid in Methanol keine Färbung. Wird er mit 2-n. Salzsäure geschüttelt, dann gibt der Rückstand eines Ätherauszuges die kirschrote Ferrichloridreaktion und das IR.-Spektrum des Formylbernsteinsäureesters. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Schwefelsäure und Salzsäure (siehe oben) wird das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäureesters erhalten.

e) *Mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton.* Unter den gleichen Versuchsbedingungen wie im Versuch mit Äthyljodid und Kaliumcarbonat wurden 20,2 g Formylbernsteinsäureester, 21 g Kaliumcarbonat und 25 g Methyljodid in 150 ml abs. Aceton reagieren gelassen und dann entsprechend aufgearbeitet. Es wurde kein Formylbernsteinsäureester in den Natronlaugeauszügen gefunden. Bei der Destillation des Neutralteils bei 1 Torr wurden 4,2 g (22%) Methylbernsteinsäure-diäthylester, Sdp. 88–89°, erhalten.

$C_9H_{16}O_4$	Ber. C 57,43	H 8,57	$2 OC_2H_5$	47,88%
(188,23)	Gef. „ 57,30	„ 8,46	„	48,17%

Die Hauptfraktion, der Methoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylester, 8,8 g (41%), Sdp. 103–104°, wurde als farbloses Öl erhalten. (Der Destillationsrückstand war beträchtlich.) $\lambda_{max}(EtOH) = 238 m\mu$, $\epsilon = 10200$. Im IR. Banden bei 5,74 und 5,82 μ (Dublett), 6,06 μ und 8,98 μ .

$C_{10}H_{18}O_5$	Ber. C 55,55	H 7,46	OCH_3	14,36	$2 OC_2H_5$	41,68%
(216,24)	Gef. „ 55,35	„ 7,45	„	14,11	„	41,15%

Wie im vorherigen Fall kann der Ester leicht in Formylbernsteinsäureester oder dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon übergeführt werden.

f) *Mit Äthanol und Chlorwasserstoff.* Die Lösung von 30,3 g Formylbernsteinsäure-diäthylester in 100 ml abs. Äthanol wurde mit 10 ml abs. Äthanol versetzt, die 5% Chlorwasserstoff enthielten, und vier Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der durch Eindampfen unter vermindertem Druck erhaltene Sirup wurde in Äther gelöst und dreimal mit 2-n. Natronlauge und Eis rasch ausgeschüttelt. Die Natronlaugeauszüge wurden noch zweimal mit Äther geschüttelt und dann sofort in eiskalte überschüssige 2-n. Salzsäure einlaufen gelassen. Diese kongosaurer Lösung wurde ausgeäthert. Die Ätherauszüge, mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet, hinterliessen 4,5 bis 6,5 g Formylbernsteinsäure-diäthylester.

Die von der Natronlauge abgetrennten Ätherauszüge (Neutralteil) wurden mit Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers unter vermindertem Druck verblieb ein Sirup (keine Farbreaktion mit Ferrichlorid in Methanol), der bei der Destillation 27 g (65%) Diäthylacetal des Formylbernsteinsäure-diäthylesters¹⁵⁾ als farbloses Öl vom Sdp. 119–120°/3 Torr ergab. (Der verharzte Destillationsrückstand betrug ca. 3 g.) Im IR. Banden bei 5,74 und 8,98 μ .

$C_{13}H_{24}O_6$	Ber. C 56,50	H 8,75	$4 OC_2H_5$	65,24%
(276,33)	Gef. „ 56,35	„ 8,55	„	64,68%

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Salzsäure wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäureesters mit dem Smp. 90–91° erhalten.

Dieses Acetal kann aus Formylbernsteinsäureester mit Äthanol, Orthoamcisensäure-äthylester und einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure¹⁵) in Ausbeuten von über 80% erhalten werden. Wird bei dieser Darstellungsweise bei der Destillation überhitzt, so treten Verluste durch die Bildung von Äthoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylester auf.

g) Mit Diazoäthan. Aus 64,6 g 1-Äthyl-1-nitroso-3-nitroguanidin, 76 g Kaliumhydroxyd, 152 ml Wasser und 500 ml Petroläther (Sdp. 41–51°) wurde eine Diazoäthanlösung bereitet und anschliessend destilliert³⁵). Zu dieser mit Kohlendioxydschnee gekühlten Lösung (grosser Überschuss an Diazoäthan) wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 20,2 g Formylbernsteinsäureester in viel Äther gegeben. Anschliessend wurde 12 Std. bei 0° stengelassen und wie oben aufgearbeitet. Die Natriumhydroxydauszüge ergaben 4,6 g (23%) Formylbernsteinsäureester. Die Neutralfraktion bestand ausschliesslich aus 9,2 g (40%) eines farblosen Öls, das alle Eigenschaften des oben beschriebenen Äthoxymethylen-bernsteinsäure-diäthylesters zeigte. (Der polymerisierte Destillationsrückstand dieser Fraktion wog 4,5 g.)

$C_{11}H_{18}O_5$	Ber. C 57,38	H 7,88	3 OC_2H_5 58,71%
(230,25)	Gef. „ 57,55	„ 8,01	„ 58,88%

Bernsteinsäureester, substituierte Bernsteinsäureester und Derivate

α -Formyl- α' -äthyl-bernsteinsäure-diäthylester wurde analog den unsubstituierten Formylbernsteinsäureestern (vgl. 1)³⁶) hergestellt. In diesem Falle war die Abscheidung des braunen Natriumsalzes des Aldehydenolesters äusserst langsam (vgl. 18)), indem die Reaktion nur nach Zugabe von abs. Äthanol in Gang kam und 20-stündiges Erhitzen benötigte.

101 g Äthylbernsteinsäure-diäthylester (Sdp. 86–88°/4 Torr), 60 g Amcisensäure-äthylester und 15 g Natrium ergaben 47,4 g (41%) farblosen Aldehydester, Sdp. 119–120°/5,5 Torr (Lit.⁶): Sdp. 145–170°/15 Torr), und 35,8 g (35%) reinen Äthylbernsteinsäureester. (Der Rest bestand aus verharzten Destillationsrückständen.) λ_{max} (EtOH) = 238 m μ . Im IR. Banden bei 5,74 (stark), 5,95 (mittel) und 8,4 μ (schwach)³⁷).

$C_{11}H_{18}O_5$	Ber. C 57,38	H 7,88	2 OC_2H_5 39,14%
(230,26)	Gef. „ 57,58	„ 7,94	„ 39,50%

Das Semicarbazon des α -Formyl- α' -äthylbernsteinsäure-diäthylesters wurde am besten in Pyridin-Wasser (vgl. 38)) hergestellt. Aus Äthanol-Wasser farblose Kristalle, Smp. 128–129°³⁹). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$C_{12}H_{21}O_5N_3$ (287,3) Ber. C 50,17 H 7,37 N 14,62% Gef. C 50,10 H 7,44 N 14,69%

Das *p*-Nitrophenylhydrazon des α -Formyl- α' -äthylbernsteinsäure-diäthylesters⁶) wurde analog demjenigen des Formylbernsteinsäure-diäthylesters hergestellt. Aus Äthanol-Wasser blassgelbe Kristalle, Smp. 112–113°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{17}H_{23}O_6N_3$ (365,4) Ber. C 55,88 H 6,34 N 11,50% Gef. C 55,69 H 6,46 N 11,66%

Semicarbazon des Formylbernsteinsäure-diäthylesters (vgl. 6)⁴⁰): in üblicher Weise³⁴) hergestellt. Aus Äthanol farblose Kristalle, Smp. 125–126°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{10}H_{17}O_5N_3$ (259,3) Ber. C 46,32 H 6,61 N 16,21% Gef. C 46,32 H 6,37 N 16,17%

p-Nitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäure-diäthylesters (vgl. 6)⁴⁰): in üblicher Weise³⁴), aber unter Verwendung von Salzsäure anstatt Essigsäure hergestellt. Aus Äthanol blassgelbe Kristalle, Smp. 100–101°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

$C_{15}H_{19}O_6N_3$ (337,3) Ber. C 53,41 H 5,68 N 12,46% Gef. C 53,40 H 5,55 N 12,58%

³⁶) A. F. MCKAY, W. L. OTT, G. W. TAYLOR, M. N. BUCHANAN & J. F. CROOKER, Can. J. Research, B, **28**, 683 (1950).

³⁸) P. PAYOT & C. A. GROB, Helv. **37**, 1266 (1954).

³⁷) Diese Spektren sind identisch mit denjenigen des Formylbernsteinsäure-diäthylesters. Wie im Falle des Acetessigsäureesters weisen beide Formylbernsteinsäureester im IR. keine Enolhydroxybande bei 3,0 μ auf.

³⁸) T. V. HOPPER, J. Royal Tech. Coll. Glasgow **2**, 52 (1929).

³⁹) E. CARRIÈRE⁶) gibt einen Smp. 113° an.

⁴⁰) H. ADKINS & G. KRSEK, J. Amer. chem. Soc. **70**, 383 (1948).

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formylbernsteinsäure-diäthylesters: in üblicher Weise³⁴) hergestellt. Aus Äthanol gelbe Plättchen vom Smp. 90–91°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

$C_{16}H_{18}O_8N_4$ (382,33) Ber. C 47,12 H 4,75 N 14,66% Gef. C 47,07 H 4,59 N 14,55%

p-Nitrophenylhydrazid der Essigsäure in Anlehnung an die Methode von HYDE⁴¹) dargestellt. Aus abs. Äthanol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Blassgelbe Nadeln vom Smp. 215–216°⁴²).

$C_8H_9O_3N_3$ (195,18) Ber. C 49,22 H 4,65 N 21,53% Gef. C 49,39 H 4,83 N 21,73%

Dipikrat des Äthylbernsteinsäure-dihydrazids (nach CURTIUS⁴⁵) dargestellt). Aus Äthanol gelbe Nadeln, die sich in zugeschmolzener Kapillare (vorgeheiztes Bad) bei 190° explosionsartig zersetzen.

Dibenzyliden-äthylbernsteinsäure-dihydrazid (nach CURTIUS⁴⁵) dargestellt). Farblose Stäbchen aus abs. Äthanol, Smp. in zugeschmolzener Kapillare 215–216°⁴⁶). Zur Analyse wurde 10 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_2N_4$ (350,43) Ber. C 68,57 H 6,29 N 16,00% Gef. C 68,41 H 6,27 N 16,10%

Dipikrat des Bernsteinsäure-dihydrazids. Zu einer äthanolischen Lösung von Bernsteinsäure-dihydrazid (nach CURTIUS⁴⁷) dargestellt) wurde Pikrinsäure in Äthanol zugegeben. Die gelben Nadeln wurden aus Äthanol mit wenig Wasser umkristallisiert. Smp. 181–182° (Zers.). Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

$C_{16}H_{16}O_{16}N_{10}$ (604,37) Ber. C 31,80 H 2,67 N 23,18% Gef. C 31,95 H 2,72 N 23,28%

Dibenzyliden-bernsteinsäure-dihydrazid nach CURTIUS⁴⁷) dargestellt. Aus Äthanol kurze, farblose Stäbchen, die auf vorgeheiztem Kupferblock in zugeschmolzener Kapillare bei 232–234°⁴⁸) schmolzen. Zur Analyse wurde 14 Std. im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_2N_4$ (322,36) Ber. C 67,06 H 5,63 N 17,38% Gef. C 66,96 H 5,59 N 17,17%

(Carbo-t-butoxy)-bernsteinsäure-diäthylester. In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 4,8 g Natriumhydrid zu 56,4 g Malonsäure-äthyl-t-butylester⁴⁹) in 100 ml trockenem tertiärem Butanol⁵⁰) gegeben. Die Mischung wurde bei 80° gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung aufhörte, dann auf 20° gekühlt und mit 12,25 g Chloressigsäure-äthylester in 50 ml tertiärem Butanol tropfenweise versetzt. Nach vierstündigem Erhitzen auf dem Dampfbad wurde zwischen Eiswasser und Äther verteilt und ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden mit Pottasche getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Zusatz von wenig Magnesiumoxyd in einem mit Natronlauge gewaschenen CLAISEN-Kolben destilliert. Es wurden zuerst 33 g Malonsäureester, Sdp. 82–84°/1,5 Torr, zurückgewonnen. 19 g (69% auf Chloressigsäureester berechnet) substituierter Bernsteinsäureester wurde als farbloses Öl erhalten, Sdp. 114–115°/0,5 Torr.

$C_{13}H_{22}O_6$ (274,32) Ber. C 56,92 H 8,08% Gef. C 57,05 H 8,21%

α-Äthyl-α-(carbo-t-butoxy)-bernsteinsäure-diäthylester wurde in gleicher Weise wie obiger hergestellt. 19 g (Carbo-t-butoxy)-bernsteinsäureester wurden zu 50 ml tertiärem Butanol und 2 g Natriumhydrid gegeben und mit 20 ml Äthyljodid 6 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem über Nacht bei 20° gerührt worden war, wurde wie oben aufgearbeitet. Der Ester wurde unter Zusatz von wenig Magnesiumoxyd in einem CLAISEN-Kolben destilliert: 17,1 g (82%) farbloses Öl, Sdp. 120–121°/0,5 Torr.

$C_{15}H_{28}O_6$ (302,38) Ber. C 59,57 H 8,67% Gef. C 59,43 H 8,70%

⁴¹) E. HYDE, Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, 1811 (1899).

⁴²) Für diese Verbindung sind bisher in der Literatur die Smp. 205°⁴¹)⁴³) bzw. 211–212°⁴⁴) angegeben worden.

⁴³) J. W. E. GLATTFELD & W. E. MOCHEL, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1011 (1938).

⁴⁴) C. U. ROGERS & B. B. CORSON, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2910 (1947).

⁴⁵) TH. CURTIUS, J. prakt. Chem. [2] **125**, 79 (1930).

⁴⁶) TH. CURTIUS⁴⁵) gibt einen Smp. 197° an.

⁴⁷) TH. CURTIUS, J. prakt. Chem. [2] **92**, 84 (1915).

⁴⁸) TH. CURTIUS⁴⁷) gibt einen Smp. 223–224° an, während H. DE GRAAF, Diss., p. 87, Leiden 1930, Smp. 232° (MAQUENNE-Block) angibt.

⁴⁹) R. E. STRUBE, Organic Synthesis **37**, 34 (1957).

⁵⁰) W. S. JOHNSON & G. H. DAUB, Organic React. VI, 44 (Fussnote) (1951).

α -Äthyl- α -cyano-bernsteinsäure-diäthylester. In einem 2-l-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Tropftrichter und Kühler wurden 24 g Natrium in 400 ml abs. Äthanol gelöst. Darauf wurden zuerst 141 g α -Cyanbuttersäure-äthylester⁵¹) unter Kühlung und dann 128 g Chloressigsäure-äthylester zugetropft (vgl. ⁵²). Nachdem über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt worden war, wurde das überschüssige Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand zwischen Eiswasser und Äther verteilt. Der Äther wurde mit Wasser, 2-n. H₂SO₄ und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand destillierte unter 1 Torr bei 122–123° (Lit. ⁵³): Sdp. 170–180°/30 Torr) und lieferte 155 g (68%) Ester als farbloses Öl. Im IR. Banden bei 4,52 (Nitril) und 5,74 μ (Ester).

C₁₁H₁₇O₄N (227,25) Ber. C 58,13 H 7,54 N 6,16% Gef. C 58,01 H 7,33 N 6,11%

Versuch zur Darstellung von α -Äthyl- α -formyl-bernsteinsäure-diäthylester (Ic) aus α -Äthyl- α -cyan-bernsteinsäure-diäthylester. – In einem 750-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 45,5 g Cyanester und 200 ml abs. Äther während 30 Min. mit einem Kohlendioxydschneebad gekühlt. Zu dieser Lösung wurde in 30 Min. eine Lösung von 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde noch weitere 15 Min. unter Kohlendioxydschnee-Kühlung gerührt. Nach Entfernung des Kühlbads wurden langsam 100 ml Äther zugetropft, wobei der suspendierte Niederschlag allmählich in Lösung ging. Nach 2 Std. wurde die Lösung mit Eiswasser gekühlt und mit einer Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Dann wurde langsam kalte 2-n. Schwefelsäure zugetropft, bis das Gemisch schwach lackmussauer reagierte. Nach Zusatz von mehr Äther wurde die Ätherschicht achtmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand betrug 37 g eines gelblichen Öls. Bei Versuchen, dieses Öl mit der üblichen Kolonne bei 10 Torr oder 1 Torr zu destillieren, wurde rasch einsetzende Zersetzung beobachtet. Es gelang dagegen eine rasche, von wenig Zersetzung begleitete Destillation bei 1,5 Torr im CLAISEN-Kolben. Neben wenig Ausgangsmaterial wurden verschiedene farblose Fraktionen aufgefangen, die zwischen 130° und 133° destillierten. Die meisten dieser Fraktionen zeigten positive Aldehydreaktion mit BRADY's Reagenz (vgl. ⁵⁴) und im IR. Banden bei 3,0 μ (schwach, Hydroxyl), 4,52 μ (sehr schwach, Nitril), 5,6 μ (schwach) im Dublett mit 5,74 μ (stark, Ester).

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-chemischen Institutes, Basel (Leitung E. THOMMEN), oder im mikroanalytischen Laboratorium des Department of Chemistry der University of California, Berkeley (Leitung V. TASHCHIAN) ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14 M, in Äthanol als Lösungsmittel aufgenommen.

Die IR.-Absorptionsspektren der flüssigen Substanzen wurden mit einem BAIRD-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell AB2, oder einem PERKIN-ELMER-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

SUMMARY

The preparation of diethyl α -ethoxymethylene-succinate (IIc) from diethyl- α -formyl-succinate (Ia) is described. A study of the C- and O-alkylation of the β -aldehyde-ester Ia is reported.

Organisch-chemisches Institut der Universität Basel.
Department of Chemistry, University of California,
Berkeley 4

⁵¹) E. R. ALEXANDER & A. C. COPE, J. Amer. chem. Soc. **66**, 886 (1944); Organic Syntheses, Coll. Vol. **3**, 385 (1955).

⁵²) S. WIDEQUIST, Arkiv Kemi **26A**, No. 16, 1 (1949).

⁵³) L. BARTHE, Ann. Chim. [6] **27**, 239 (1892).

⁵⁴) J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN & T. WALKER, J. chem. Soc. **1952**, 1104.