

Über die Einwirkung von Methylmagnesiumhalogeniden auf Bicycloalkendicarbonsäure-derivate*

Von

H. Koch

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 28. November 1961)

Die Reaktionsprodukte von Anhydriden und Methylestern der stereomeren 3,6-Endoalkylen-tetrahydrophthalsäuren mit Methylmagnesiumhalogeniden und ihre Hydrierungsprodukte werden beschrieben. Während die trans-Diester glatt mit 4 Mol *Grignard*-Reagens bis zu den tertiären Dicarbinolen reagierten, konnten unter den gleichen Bedingungen sowohl bei Anhydriden als auch bei Estern der cis-Formen nur 2 Mol Methylmagnesiumhalogenid umgesetzt werden, wobei ausschließlich Lactone entstanden. Durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen konnte in einem Fall auch an einer cis-Verbindung die totale Grignardierung erzwungen werden. Das unterschiedliche Verhalten der cis/trans-Isomeren sowie die auffällige Reaktionsweise des cis-Diesters wird auf die besonderen sterischen Verhältnisse zurückgeführt.

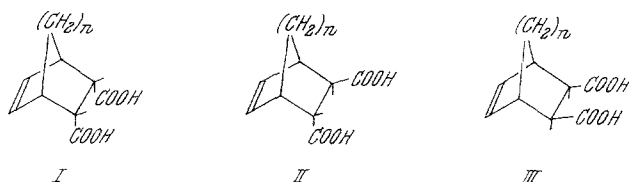
Carbonsäuren mit bicyclischem Kohlenstoffgerüst stellen leicht zugängliche Ausgangsstoffe zur Darstellung anderer funktioneller Derivate dieses Strukturtyps dar. Ihre Reaktion mit *Grignard*-Verbindungen ist jedoch noch verhältnismäßig wenig für präparative Zwecke ausgenützt worden. Es wurde daher begonnen, dieses Gebiet systematisch zu bearbeiten, und im folgenden sollen einige Ergebnisse dieser Bemühungen mitgeteilt werden¹.

Die als Produkte von Dien-Synthesen bekannten Dicarbonsäuren mit Alkylenbrücken vom Typus der Phthalsäure treten in drei Stereoisomeren auf, nämlich einer endo-cis-(I), einer trans-(II) und einer exo-cis-Form(III).

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 70. Geburtstag gewidmet.

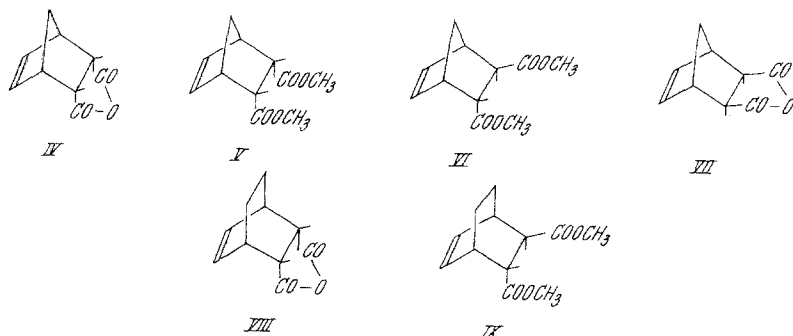
¹ Teilstücke dieser Publikation wurden bereits als Ergebnis von Versuchen, die unter andersartiger Zielsetzung unternommen wurden, beschrieben: H. Koch, Dissertation, Universität Wien, 1958.

Die trans-Formen müssen überdies in zwei Enantiomeren existieren. Die Absättigung der Doppelbindung ändert nichts an diesen sterischen Verhältnissen. Bei den Verbindungen mit einer Äthylenbrücke werden jedoch dadurch die beiden cis-Formen identisch. Zur Bildung innerer Anhydride sind nur die Säuren mit cis-Stellung der beiden Carboxylgruppen befähigt, bei den trans-konfigurierten ist dies aus Spannungsgründen nicht möglich. Die cis-Formen sind überhaupt weniger sperrig und kompakter gebaut als die trans-Isomeren².



Bei der Addition von Maleinsäure(-anhydrid) an cyclische Diene entstehen ausschließlich die endo-cis-Verbindungen³; aus diesen können durch Umlagerung auch die trans-⁴ und exo-cis-Formen⁵ dargestellt werden. Die trans-Formen werden außerdem bei der Addition von Fumarsäurechlorid⁶ oder von Fumarsäureestern⁷ an die entsprechenden cyclischen Diene erhalten.

Für die Umsetzungen mit *Grignard*-Reagentien wurden folgende Anhydride und Methylester (IV—IX) ausgewählt:



² H. Bode, Ber. dtsch. Chem. Ges. **70**, 1167 (1937).

³ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 111, 115 (1928); K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 1 (1934); Angew. Chem. **50**, 510 (1937).

⁴ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 113 (1928); **478**, 153 (1930); K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **504**, 244 (1933); W. Hückel und E. Goth, Ber. dtsch. Chem. Ges. **58**, 447 (1925).

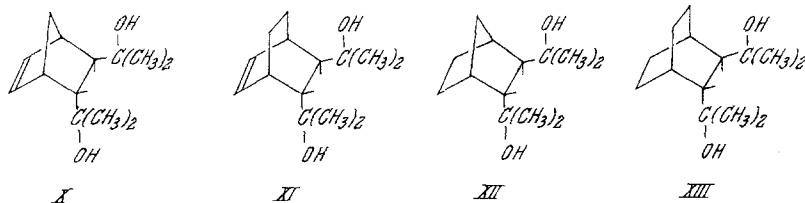
⁵ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **504**, 242, 247 (1933); P. D. Bartlett und A. Schneider, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 7 (1946); D. Craig, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4889 (1951).

⁶ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 209 (1934).

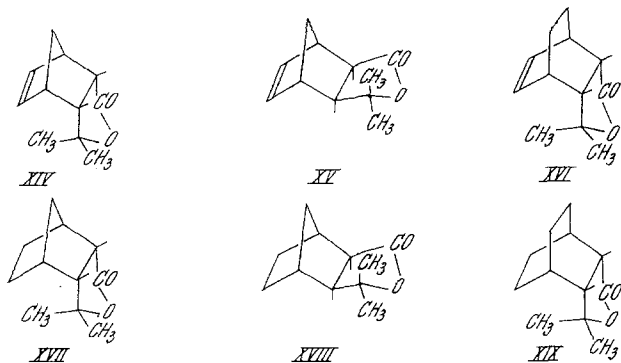
⁷ Nach bisher unveröffentlichten eigenen Arbeiten.

Die Ergebnisse dieser Versuche seien im folgenden kurz zusammengefaßt:

Die Ester der *trans*-konfigurierten Dicarbonsäuren (VI, IX) lieferten unter Aufnahme von vier Mol Methylmagnesiumhalogenid glatt die tertiären Dicarbinole (X, XI). Durch katalytische Hydrierung wurden daraus die gesättigten Verbindungen (XII, XIII) dargestellt.



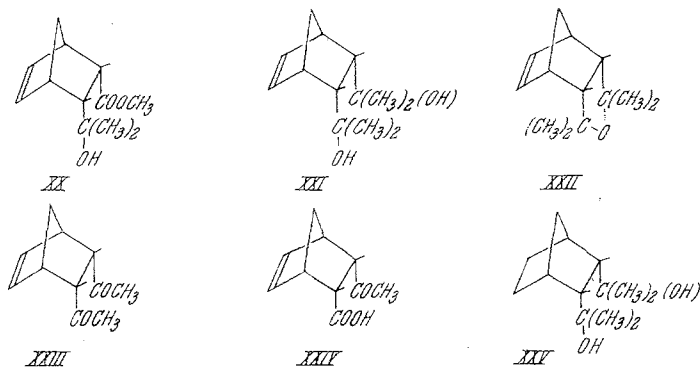
Anders verhielten sich die Anhydride der *cis*-Isomeren (IV, VII, VIII). Trotz Anwendung eines beträchtlichen Überschusses an *Grignard*-Reagens konnten lediglich zwei Mol Methylmagnesiumhalogenid, und zwar ausschließlich an einer Carboxylgruppe, angelagert werden; der Überschuß blieb ohne jede Wirkung. Bei der anschließenden Aufarbeitung wurden Lactone (XIV, XV, XVI) gebildet, welche bei der katalytischen Hydrierung auch die gesättigten Verbindungen (XVII, XVIII, XIX) ergaben.



Die ausschließliche Bildung von Lactonen aus den bicyclischen Anhydriden schien zunächst überraschend. Man könnte dieses Verhalten für eine charakteristische Eigenschaft der überaus stabilen Anhydridgruppierung⁸ halten. Daher wurde auch der *endo-cis*-konfigurierte Dimethylester (V) dargestellt und mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Hierbei wurde ebenfalls das Lacton (XIV) und nicht etwa ein Carbinol-ester (XX) oder Dicarbinol (XXI) bzw. das aus letzterem durch Wasserabspaltung und Ringschluß entstehende Tetrahydrofuran-derivat (XXII)

⁸ Vgl. z. B. K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 19 (1934), Fußnote 1.

erhalten. Im Reaktionsprodukt waren auch keine Verbindungen mit Ketonfunktionen (XXIII, XXIV) enthalten, wie sie in Konkurrenzreaktionen gebildet werden könnten⁹, desgleichen waren keine Methoxygruppen nachzuweisen.



Die Ketocarbonsäure XXIV wurde in einem Reaktionsprodukt des Anhydrids IV mit nur einem Mol Methylmagnesiumbromid in einer Menge von etwa 20%, bezogen auf IV, festgestellt.

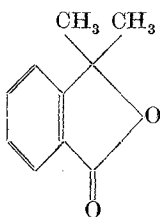
In einem neuen Reaktionsansatz bilden die Lactone (XIV, XVI) in ätherischer Lösung mit Methylmagnesiumbromid scheinbar lockere Additionsverbindungen, wie aus der Abscheidung fester oder öligler Niederschläge bei der Vereinigung der ursprünglich klaren Lösungen zu schließen ist. Bei der darauffolgenden Aufarbeitung werden jedoch die Ausgangsstoffe unverändert zurückerhalten.

Bei den weiteren Bemühungen um die Darstellung der cis-konfigurierten Dicarbinole wurde versucht, die *Grignard*-Synthese durch Abwandlung der Versuchsbedingungen zu erzwingen. Die Reaktionen zwischen Carbonylverbindungen und Organomagnesiumhalogeniden verlaufen über gewisse Übergangskomplexe¹⁰, wobei von der solvatisierten Magnesiumverbindung ein Lösungsmittelmolekül durch die Carbonylgruppe verdrängt wird. Die Addition einer *Grignard*-Verbindung geht daher um so leichter vor sich, je weniger fest die Solvatmoleküle koordinativ gebunden sind. So kommt es, daß manche *Grignard*-Synthesen, die in Äther nicht verlaufen, z. B. in Benzol ohne weiteres durchzuführen sind. Auch ein auf die vorliegenden Verbindungen passender Analogiefall ist in der Literatur beschrieben: Während bei der Reaktion von Phthalsäureanhydrid mit Methylmagnesiumjodid in Äther nur das Dimethyl-

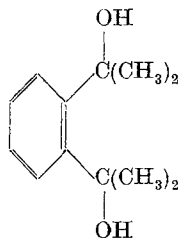
⁹ Vgl. N. P. Ssopow, J. allg. Chem. **26** (88), 1602 (1956) (russisch), zit. nach. Chem.Zbl. **1958**, 3578.

¹⁰ V. Franzen und H. Krauch, Chemiker-Ztg. **79**, 137 (1955).

phthalid (XXVI) erhalten wurde¹¹, konnte aus Phthalsäuredimethylester und Methylmagnesiumbromid in Benzol unter energischeren Bedingungen das 1,2-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-benzol (XXVII) gewonnen werden¹².



XXVI



XXVII

Die Übertragung der letztgenannten Versuchsbedingungen auf die Lactone XIV, XVI, XVII und XIX ergab jedoch in allen Fällen nur ölige Reaktionsprodukte ohne Neigung zur Kristallisation. Ihre qualitative und quantitative Untersuchung ließ erkennen, daß es sich dabei um Gemische verschiedener Körper handelte, von welchen keiner rein isoliert wurde. Die Verwendung des Benzols an Stelle von Äther als Lösungsmittel hat jedoch nachweisbar zu einer weiteren Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid geführt. Durch die längere Einwirkungsdauer und die höhere Reaktionstemperatur nehmen aber sekundäre Reaktionen überhand. Es kommt vorwiegend zur Bildung von ungesättigten Verbindungen (CH-Werte, Hydrierung, Bromaufnahme), daneben sind auch Körper mit tertiären Hydroxylgruppen nachzuweisen (*Zerewitinoff*, Acetylierung nicht möglich) und das Vorliegen von cyclischen Äthern (O-Werte) im Gemisch nicht ausgeschlossen.

Außer durch Variation des Lösungsmittels und Erhöhung der Reaktionstemperatur besteht noch eine weitere Möglichkeit, Einfluß auf den Reaktionsverlauf zu nehmen: Die Gegenwart bestimmter Salze (etwa $MgBr_2$), welche sich ebenfalls als Liganden in den erwähnten Übergangskomplexen betätigen können, ermöglichen bei sterisch gehinderten Ketonen den „normalen“ Reaktionsablauf bzw. fördern die Ausbeute an den „normalen“ Reaktionsprodukten in gewissen Fällen beträchtlich¹⁰.

Die bicyclischen Lactone verhalten sich gegenüber Methylmagnesiumbromid in Gegenwart von wasserfreiem Magnesiumbromid sehr unterschiedlich. Das endo-Isomere mit Methylenbrücke (XIV) konnte auf diese Weise tatsächlich zu einem Teil in das endo-cis-konfigurierte tertiäre Dicarbinol (XXI) übergeführt werden, welches sich zur entsprechenden gesättigten Verbindung (XXV) hydrieren ließ. Aus dem in analoger Weise erhaltenen Reaktionsprodukt des exo-Lactons (XV) konnte keine

¹¹ H. Bauer, Ber. dtsh. Chem. Ges. **37**, 735. (1904).

¹² E. Ott, Ber. dtsh. Chem. Ges. **61**, 2123 (1929).

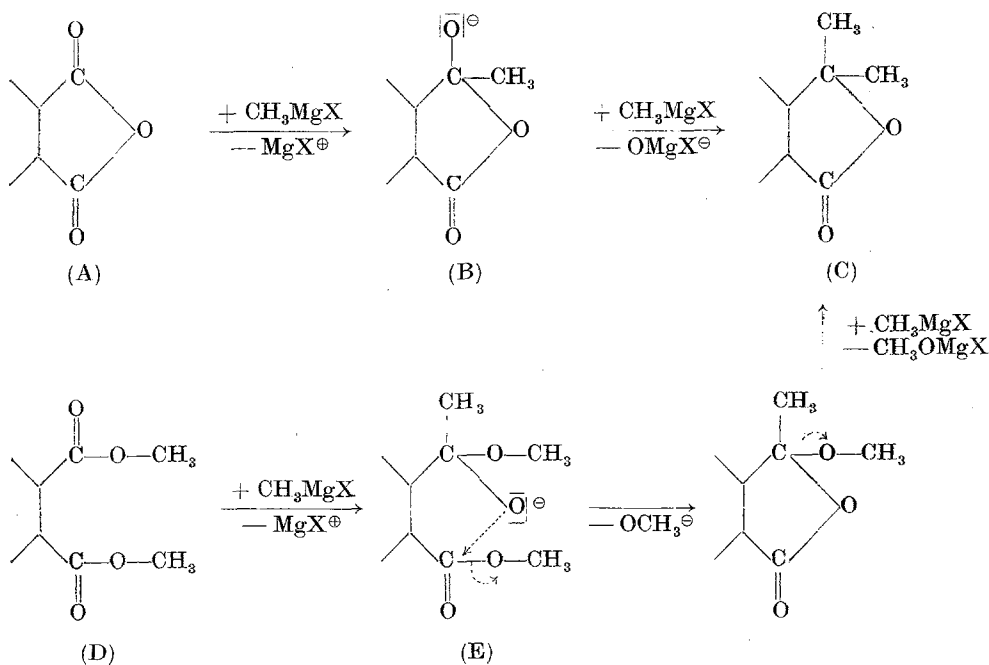
kristallisierte Verbindung isoliert werden, es dürfte jedoch Umsetzung stattgefunden haben. Während jedoch bei den Lactonen mit Methylenbrücken durch die Gegenwart des Magnesiumbromids ein weiterer Angriff des Organomagnesiumhalogenids erzwungen werden konnte, versagte das Verfahren bei der Verbindung mit Äthylenbrücke (XVI) vollkommen; hier trat überhaupt keine Umsetzung ein und das Ausgangsprodukt (XVI) wurde zur Gänze unverändert zurückgewonnen.

Sowohl die Dicarbinole (X—XIII, XXI, XXV) als auch die Lactone (XIV—XIX) sind farb- und geruchlose, durch ein hervorragendes Kristallisationsvermögen ausgezeichnete Substanzen. Die Lactone können im Vakuum unzersetzt destilliert oder sublimiert werden und weisen eine außerordentliche Beständigkeit gegenüber verseifenden Agentien auf. Erst stundenlanges Kochen mit starker alkoholischer Kalilauge bewirkt teilweise Verseifung, während beim Ansäuern der alkalischen Lösung momentan das ursprüngliche Lacton zurückgebildet wird. Behandlung mit 50proz. Schwefelsäure und anschließende Wasserdampfdestillation lassen die Lactone unverändert, Olefin wird dabei nicht gebildet. Die Dicarbinole zeigen beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt Zersetzungserscheinungen. Behandlung mit heißen wäßrigen Mineralsäuren, Eisessig oder Acetanhydrid führt rasch zur Wasserabspaltung und Olefinbildung (Ätherbildung?), doch sind hierbei in keinem Fall vollkommen sauerstofffreie Verbindungen erhalten worden, so daß angenommen werden muß, daß die Dehydratisierung von komplizierteren Umlagerungsreaktionen begleitet wird. Die Untersuchung dieser Erscheinung ist noch im Gang, ihr Ergebnis soll einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben.

Das unterschiedliche Verhalten der cis-trans-isomeren Bicycloalkendicarbonsäure-Derivate wird verständlich, wenn man sich ihren räumlichen Bau vor Augen hält. Die absolute Starrheit des bicyclischen Grundskeletts hält die Substituenten in ihrer gespannten Lage fest und macht ihnen ein gegenseitiges Ausweichen unmöglich; hinzu kommt der beträchtliche Abschirmungseffekt des bicyclischen Systems, wodurch einem sich von außen nähernden Reaktionspartner der Zutritt erschwert wird. Dadurch besteht an den in Frage kommenden Reaktionszentren sterische Hinderung, die zwar im Falle der *Grignard*-Reaktion bei den voneinander weiter entfernten trans-ständigen Estergruppen noch nicht zur Auswirkung kommt, bei den cis-Verbindungen dagegen die Umsetzung auf halbem Wege anhält. Eine totale Grignardierung der cis-Verbindungen ist deshalb, wenn überhaupt, nur unter Einhaltung besonderer Bedingungen durchführbar.

Die „einseitige“ Umsetzung der Dicarbonsäureanhydride (A) zu Lactonen (C) überrascht auch nicht weiter, wenn man sich den Weg ihrer Entstehung vergegenwärtigt; ebenso einleuchtend erscheint die Bildung

der Ketocarbonsäure (XXIV) aus dem Zwischenprodukt (B) bei Anwendung von unterschüssigem *Grignard*-Reagens. Der Bildungsmechanismus geht aus nachstehender Reaktionsfolge (A \rightarrow B \rightarrow C) hervor und bedarf keiner Erläuterung. Auffällig erscheint vielmehr die Tatsache, daß der cis-konfigurierte Diester (D) ebenfalls ausschließlich an einer Carboxylgruppe grignardiert wird, wobei ebenfalls das Lacton (C), und zwar frei von Nebenprodukten mit Keton- und Esterfunktionen, entsteht. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß es infolge der besonderen räumlichen Begünstigung bereits vor dem Angriff des zweiten Moleküls der Organomagnesiumverbindung zum Ringschluß kommt. Der Angriff des ersten Methylmagnesiumhalogenids an einer der beiden Estergruppen liefert ein Orthoketon-oxylat (E), dessen Oxylat-Sauerstoff sich an die zweite Estergruppe bindet und dabei deren Methoxyl verdrängt. Der anschließende Austritt des zweiten Methylations gibt dann den Platz für den Angriff des zweiten *Grignard*-Moleküls frei.



Dieser Reaktionsverlauf steht auch im Einklang mit der erwähnten starken Rückbildungstendenz der Lactone (XIV—XIX) beim Ansäuern ihrer alkalischen Lösung sowie der bekannten Neigung der Dicarbonsäuren (I, III) zur Anhydridbildung⁸.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Experimenteller Teil¹³*Herstellung und Anwendung der Grignard-Lösungen*

Die Grignard-Reagentien wurden jeweils in größeren, für mehrere Versuche ausreichenden Mengen hergestellt. Verwendet wurden nur klare (vom Bodensatz dekantierte) Lösungen, deren Gehalt vor Gebrauch durch Titration¹⁴ kontrolliert wurde.

Das Methylmagnesiumjodid wurde durch Eintragen gewogener Mengen CH_3J , das Methylmagnesiumbromid durch Einleiten von CH_3Br , welches aus einem Gemisch von Methanol, NaBr und Schwefelsäure entwickelt wurde¹⁵, in eine gerührte Suspension von Mg-Spänen in Äther dargestellt. Die Benzollösungen wurden erhalten, indem von äther. Grignard-Lösungen unter absolutem Ausschluß von Feuchtigkeit und CO_2 der Äther weitgehend abdestilliert und durch trockenes Benzol ersetzt wurde.

Sämtliche Umsetzungen wurden in einer Rührapparatur durchgeführt, welche den Zutritt feuchter Luft ausschloß, so daß eine Beeinträchtigung der Ausbeuten von dieser Seite nicht zu befürchten war. Die Reihenfolge der Vereinigung von Substanz und Reagens wurde in einigen Versuchen variiert: einmal wurde die Grignard-Verbindung zur Lösung des umzusetzenden Stoffes zufließen gelassen, zum andernmal wurde eine Lösung des letzteren zu jener zuge tropft.

trans-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endomethylen-5-cyclohexen (X)

Der in Äther gelöste Dimethylester VI⁷ wurde in separaten Versuchen mit 4,5 und 8 Mol Methyl-Mg-bromid bzw. -jodid in Äther zur Reaktion gebracht (Außenkühlung). Nach beendeter Umsetzung wurde mit Wasser und verd. Schwefelsäure versetzt, die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Schichte erschöpfend ausgeäthert. Die vereinten äther. Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, i. V. eingedampft und der Rückstand aus Benzol oder Cyclohexan umkristallisiert. Farblose, gut ausgebildete Kristalle (Tetraeder), Schmp. 123—124°, Ausb. 7,9 g aus 10 g VI.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210,31). Ber. C 74,24, H 10,54. Gef. C 73,90, H 10,50.

trans-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endomethylen-cyclohexan (XII)

Das Dicarbinol X wurde in alkohol. Lösung hydriert (Pd/BaSO₄). Die filtrierte Lösung wurde anschließend i. V. eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose, prismatische Kristalle, Schmp. 131°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (212,31). Ber. C 73,53, H 11,40. Gef. C 73,54, H 11,37.

trans-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endoäthylen-5-cyclohexan (XI)

Der Dimethylester IX⁷ wurde in der gleichen Weise wie bei X beschrieben zur Reaktion gebracht. XI bildet große farblose Prismen oder Nadeln, Schmp. 135°, Ausb. 17,2 g aus 20 g IX.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (224,33). Ber. C 74,95, H 10,78. Gef. C 74,99, H 10,67.

¹³ Die Angaben über Ausbeuten beziehen sich auf schmelzpunktreine Substanzen.

¹⁴ H. Gilman und C. H. Meyers, Rec. trav. chim. Pays-Bas **45**, 314, Chem. Zbl. **1926**, II, 801; J. Meisenheimer und W. Schlichenmaier, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2029 (1928).

¹⁵ K. Alder, K. Kaiser und H. Schumacher, Ann. Chem. **602**, 88 (1957).

trans-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endoäthylen-cyclohexan (XIII)

Das Dicarbinol XI wird wie bei XII angegeben hydriert. XIII bildet farblose, prismatische Kristalle (aus Cyclohexan), Schmp. 142°.

C₁₄H₂₆O₂ (226,34). Ber. C 74,26, H 11,61. Gef. C 74,37, H 11,46.

Lacton der endo-cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endomethylen-5-cyclohexen-1-carbonsäure (XIV)

a) *aus dem Anhydrid IV*: Das in Äther gelöste Anhydrid IV³ wurde in separaten Versuchen mit 2, 4½ und 8 Mol Methyl-Mg-jodid bzw. -bromid in Äther zur Reaktion gebracht (Außenkühlung). Nach beendeter Umsetzung wurde wie bei X beschrieben aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 47° (aus Cyclohexan), Ausb. 8,5 g aus 10 g IV.

C₁₁H₁₄O₂ (178,22). Ber. C 74,13, H 7,92. Gef. C 74,34, H 7,98.

b) *aus dem Dimethylester V*: Der Dimethylester V wurde durch 4stdg. Kochen von IV mit Methanol und einer katalyt. Menge Schwefelsäure dargestellt. V ist eine farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₂: 138—142°.

Die Umsetzungen von V wurden genau wie bei a) angegeben durchgeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 47°, Ausb. 6,6 g aus 10 g V. Mischschmp. mit dem aus dem Anhydrid IV gewonnenen Produkt: 47°.

Lacton der endo-cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endomethylen-cyclohexan-1-carbonsäure (XVII)

Das Lacton XIV wurde in alkohol. Lösung hydriert (Pd/BaSO₄). Die filtrierte Lösung wurde i. V. eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 57°.

C₁₁H₁₆O₂ (180,24). Ber. C 73,30, H 8,95. Gef. C 73,75, H 8,94.

Lacton der endo-cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endoäthylen-5-cyclohexen-1-carbonsäure (XVI)

Das in Äther gelöste Anhydrid VIII³ wurde, wie bei XIV unter Vers. a) angegeben, zur Reaktion gebracht. XVI bildet farblose Kristalle, Schmp. 107°; Ausb. 11,8 g aus 13 g VIII.

C₁₂H₁₆O₂ (192,25). Ber. C 74,97, H 8,39. Gef. C 74,78, H 8,43.

Lacton der cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endoäthylen-cyclohexan-1-carbonsäure (XIX)

Hydrierung von XVI wie bei XVII angegeben. XIX bildet farblose Kristalle, Schmp. 124°.

C₁₂H₁₈O₂ (194,26). Ber. C 74,19, H 9,34. Gef. C 73,90, H 8,43.

Lacton der exo-cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endomethylen-5-cyclohexen-1-carbonsäure (XV)

Das Anhydrid VII wurde in Anlehnung an die Angaben von Craig⁵ hergestellt.

1,8 g Anhydrid VII wurden mit überschüssigem CH₃MgBr in Äther umgesetzt und das Produkt in der üblichen Weise aufgearbeitet. XV bildet feine Nadeln (aus Cyclohexan), Schmp. 59°, Ausb. 1,5 g.

C₁₁H₁₄O₂ (178,22). Ber. C 74,13, H 7,92. Gef. C 74,04, H 7,98.

Lacton der exo-cis-2-(2'-Hydroxypropyl-2')-3,6-endomethylen-cyclohexan-1-carbonsäure (XVIII)

Hydrierung von XV wie bei XVII angegeben. XVIII bildet nadelförmige Kristalle, Schmp. 41°.

C₁₁H₁₆O₂ (180,24). Ber. C 73,30, H 8,95. Gef. C 73,25, H 9,03.

Versuche mit benzol. Grignard-Lösungen

Die in Benzol gelösten Lactone XIV, XVI, XVII und XIX wurden in zahlreichen Versuchen mit 3 bis 8 Mol Methyl-Mg-jodid bzw. -bromid in Benzol 8 bis 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann noch 1 bis 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und aufgearbeitet. In allen Fällen wurden ölige Reaktionsprodukte erhalten (siehe allgemeiner Teil).

Endo-cis-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endomethylen-5-cyclohexen (XXI)

Das in Äther gelöste Lacton XIV wurde zu einer Lösung von 2 Mol wasserfr. MgBr₂ (durch Umsetzung von Mg mit Äthylenbromid in Äther gewonnen) und 3 Mol Methyl-Mg-bromid in Äther unter Rühren zufließen gelassen. Danach wurde noch einige Zeit in leichtem Sieden gehalten und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Das in zwei klare Phasen geschiedene Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser und der berechneten Menge verd. HCl versetzt, die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Schicht erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der äther. Lösung verblieb eine stark mit öligen Anteilen durchsetzte Kristallmasse, aus welcher durch Umlösen mit Petroläther und Cyclohexan das Dicarbinol XXI in farblosen Nadeln, Schmp. 134°, isoliert werden konnte. Ausb. 2,0 g XXI aus 5,3 g XIV.

C₁₃H₂₂O₂ (210,31). Ber. C 74,24, H 10,54. Gef. C 74,00, H 10,56.

Endo-cis-2,3-Di-(2'-hydroxypropyl-2')-1,4-endomethylen-cyclohexan (XXV)

Hydrierung von XXI wie bei XVII angegeben. XXV bildet farblose Kristalle (aus Cyclohexan), Schmp. 171°.

C₁₃H₂₄O₂ (212,31). Ber. C 73,53, H 11,40. Gef. C 73,25, H 11,09.

Umsetzung des Anhydrids IV mit 1 Mol CH₃MgBr

6,57 g (0,04 Mol) Anhydrid IV wurden in Äther gelöst und mit einer äther. Lösung von 0,04 Mol CH₃MgBr versetzt; dabei fiel sofort ein voluminöser weißer Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei Raumtemp. stehen. Hierauf wurden Eiswasser und verd. HCl zugegeben, die Ätherschicht abgetrennt und zweimal mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde mit HCl angesäuert, mehrmals ausgeäthert, die gesammelten Ätherauszüge über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. 1,5 g des öligen Rückstands (Gesamtmenge 4,5 g) wurden in Äthanol gelöst und mit einer phosphorsauren Lösung von Dinitrophenylhydrazin¹⁶ versetzt; nach einiger Zeit bildete sich ein gelber, kristalliner Niederschlag, welcher nach dem Trocknen 1,6 g wog und, aus Äthanol umkristallisiert, einen Schmp. von 198 bis 200° zeigte. Es handelt sich um das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXIV.

C₁₆H₁₆N₄O₆ (360,33). Ber. C 53,33, H 4,48, N 15,55.
Gef. C 53,12, H 5,04, N 15,56.

¹⁶ G. D. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2720 (1953).

Der Rest des öligen Rückstandes wurde im Kugelrohr destilliert, wobei zwischen 120 und 150° (10 Torr) ein farbloses, beim Abkühlen wachsartig erstarrendes Produkt anfiel. Beim Umlösen aus Petroläther wurde eine geringe Menge eines farblosen Kristallisats gewonnen, welches, über P₂O₅ getrocknet und i. V. sublimiert, bei 163—165° schmolz und sich als Anhydrid IV erwies.

C₉H₈O₃ (164,15). Äquivalentgewicht: Ber. 82,08. Gef. 83,11.

Die Mutterlauge wurde wieder eingedampft, der Rückstand in Äthanol aufgenommen und nach Zugabe von Pd/BaSO₄ mit Wasserstoff gesättigt. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde hierauf mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens¹⁶ versetzt, wobei das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Äthylesters der gesättigten Ketocarbonsäure in goldgelben Blättchen auskristallisierte. Schmp. 140° (aus Äthanol). Das Produkt erwies sich als identisch mit einer auf einem anderen Wege erhaltenen Verbindung der gleichen Konstitution¹⁷.

C₁₈H₂₂N₄O₆ (390,40). Ber. C₂H₅O 11,54. Gef. C₂H₅O 11,89.

Die mit NaHCO₃ extrahierte Ätherlösung wurde ebenfalls getrocknet und i. V. eingedampft. Aus dem öligen Rückstand (1,8 g), bei welchem es sich offenkundig um stark verunreinigtes Lacton XIV handelte, konnte kein Kristallisat mehr erhalten werden.

¹⁷ H. Koch¹, unveröffentlicht.