

Über alkylierte Amide bicyclischer Dicarbonsäuren, 3. Mitt.¹: Studien zur Darstellung der 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen- 2,3-trans-dicarbonsäure

Von

H. Koch, J. Kotlan und H. Markut

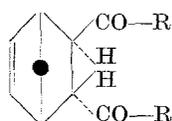
Aus dem Pharmazcutisch-chemischen Institut der Universität Wien
und dem Forschungslaboratorium der Chem. Fabrik F. J. Kwizda, Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 15. Juli 1965)

Es wurde ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure (IV) und damit eine Vereinfachung der bisherigen Synthese des neuen Analepticums 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (I) ausgearbeitet.

Im Zusammenhang mit der Einführung des neuen Analepticums 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (I)² sahen wir uns veranlaßt, nach Möglichkeiten zur Verbesserung des bisherigen Darstellungsverfahrens¹ zu suchen. In der vorliegenden Arbeit werden Versuche zusammengefaßt, die sich mit der präparativen Darstellung der I zugrunde liegenden Dicarbonsäure IV befassen.



I: R = N(C₂H₅)₂

II: R = OCH₃

III: R = Cl

IV: R = OH

Bei früheren Arbeiten verwendeten wir den Dimethylester (II)^{1, 3, 4} und das Dichlorid (III)¹ der 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure (IV) als Ausgangsprodukte. Die Umsetzung von II mit

¹ 1. u. 2. Mitt.: H. Koch und H. Mohar, Mh. Chem. **94**, 178, 406 (1963).

² Dieser Wirkstoff ist in dem Präparat GERIATON® der Firma F. J. Kwizda, Wien, enthalten.

³ H. Koch, Mh. Chem. **93**, 292 (1962).

⁴ H. Koch, Mh. Chem. **93**, 1343 (1962).

Diäthylamin unter verschiedenen Bedingungen lieferte jedoch nur unbefriedigende Ausbeuten an I^{1, 5}; bei Verwendung von III ist die Ausbeute an I wohl gut, doch bringt die Darstellung von III gewisse Unannehmlichkeiten mit sich, deren Beseitigung ebenfalls Ziel der vorliegenden Untersuchungen war.

Die Durchführung der *Diels—Alder*-Reaktion von Fumarsäuredichlorid mit Cyclopentadien bietet gewisse Schwierigkeiten^{6, 7}, welche beim Arbeiten im Labormaßstab zwar nicht ins Gewicht fallen, bei der Herstellung größerer Quantitäten jedoch beträchtliche Komplikationen verursachen können. Intensive Kühlung und extreme Verdünnung mit Äther, wie sie früher bei der Darstellung von III angewendet worden sind⁶, sind im technischen Maßstab nicht realisierbar. Bei Außerachtlassung dieser Vorsichtsmaßnahmen erhöhte sich der Anteil an unerwünschten Nebenprodukten andererseits derart, daß der mit den Abtrennungs- und Reinigungsoperationen verbundene Arbeitsaufwand in kein rationelles Verhältnis zu der erzielten Ausbeute an Endprodukt I zu bringen war. Eine Reihe von Versuchen, diese Schwierigkeiten durch Variation der Reaktionsbedingungen, insbesondere durch Auswahl verschiedener Lösungsmittel, zu beseitigen, brachte kein befriedigendes Resultat. Wir konzentrierten unsere Bemühungen daher zunächst darauf, die Diensynthese von Cyclopentadien mit Fumarsäuredichlorid zu umgehen, wozu die nachstehende Reaktionsfolge am geeignetsten erschien:



Die Dicarbonsäure IV ist schon wiederholt auf verschiedenen Wegen dargestellt worden^{4, 8, 9, 10}. Einige dieser Verfahren sind in diesem Zusammenhang ohne Interesse^{4, 8}, zwei der in der Literatur angegebenen Synthesen boten sich dagegen als mögliche Lösung für unsere Zwecke an:

In einer älteren Studie⁹ zur Synthese von Derivaten der Dicarbonsäure IV und verwandter Verbindungen findet sich eine Notiz, wonach die durch Addition von Cyclopentadien an Maleinsäureanhydrid (VI) und anschließende Hydrolyse des Adduktes (VIII)¹¹ leicht zugängliche 1,4-Endomethylen- Δ^5 -

⁵ Unveröffentlichte eigene Versuche.

⁶ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 197 (1934).

⁷ R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg, Ber. dtsch. Chem. Ges. **63**, 2664 (1930).

⁸ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **504**, 245 (1933); **514**, 209 (1934).

⁹ A. T. Blomquist und E. C. Winslow, J. Org. Chem. **10**, 149 (1945).

¹⁰ P. G. Carter und H. Plimmer, Brit. Pat. 578 867 (1946).

¹¹ Die Verbindung VIII ist unter den Namen „NADIC ANHYDRIDE“[®] und „HIMIC ANHYDRIDE“[®] im Handel erhältlich.

cyclohexen-2,3-*endo-cis*-dicarbonsäure (X) durch 2stdg. Kochen in Xylol vollständig in die *trans*-Säure IV überführbar sein soll. Da in der genannten Publikation keinerlei experimentelle Angaben enthalten sind, haben wir den Versuch wiederholt. Wir erhielten dabei aber nur ein Gemisch von unveränderter *endo-cis*-Säure X und ihrem Anhydrid VIII ohne Spur irgend eines

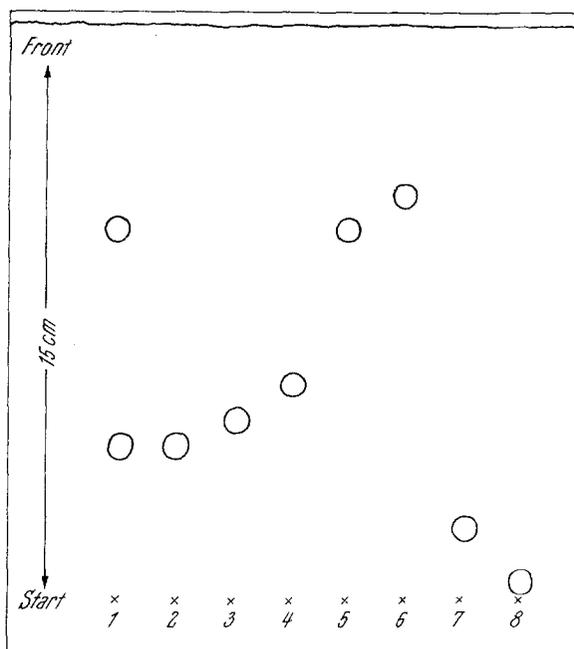


Abb. 1. Dünnschichtchromatogram der bicyclischen Dicarbonsäuren und Anhydride

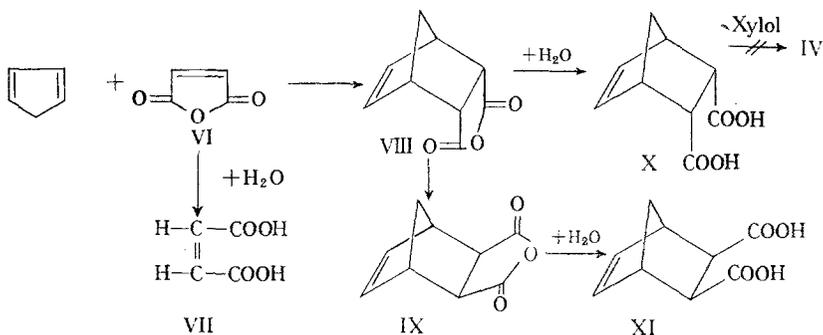
- 1) „Umlagerungsprodukt“ in Xylol (vgl. Text)
- 2) *endo-cis*-Säure X
- 3) *exo-cis*-Säure XI
- 4) *trans*-Säure IV
- 5) *endo*-Anhydrid VIII
- 6) *exo*-Anhydrid IX
- 7) Fumarsäure (V)
- 8) Maleinsäure (VII)

Umlagerungsproduktes (IV, IX oder XI) oder etwa von Spaltprodukten (V, VI oder VII), welche rückläufig aus den Addukten hätten entstehen können. Das *exo*-Anhydrid (IX), das sich beim Erhitzen von VIII über seinen Schmelzpunkt leicht bildet¹², und die entsprechende *exo-cis*-Säure (XI) waren ebensowenig im Reaktionsprodukt nachweisbar¹³. Die Xylol-Behandlung von X hat also keinerlei Umlagerung zur Folge, sie bewirkt lediglich teilweise Wasserabspaltung unter Bildung des Anhydrids VIII.

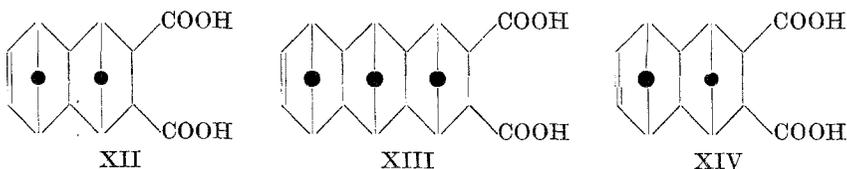
¹² D. Craig, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4889 (1951).

¹³ Die *exo-cis*-Formen IX und XI können neben den *endo-cis*- (VIII, X) und der *trans*-Form IV durch den negativen Ausfall der titrimetrischen Jodlactonisierung leicht quantitativ bestimmt werden: H. Stockmann, J. Org. Chem. **26**, 2025 (1961).

Der zweite Hinweis, der sich in der Literatur fand, war die in einer Patentschrift¹⁰ beschriebene direkte Anlagerung von Fumarsäure an Cyclopentadien unter Bildung von IV; das Dien wurde dabei im Reaktionsgemisch ad hoc durch Depolymerisation von Dicyclopentadien bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels (o-Dichlorbenzol, Sdp. 179°) gebildet. Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift fanden wir, daß das nach diesem Verfahren hergestellte Produkt nur zum Teil aus der gewünschten Dicarbonsäure IV



besteht und daß es daneben in wechselnden Mengen — wir fanden bis zu 35% — das Addukt von zwei (XII) und in Spuren das Addukt von drei (XIII) Molekülen Cyclopentadien an Fumarsäure enthält. Bei der relativ hohen Reaktionstemp. lagert sich an die primär gebildete IV weiteres Dien unter Bildung der mehrkernigen Dicarbonsäuren an. Die tetra- und hexacyclischen Säuren XII und XIII sind dünnschichtchromatographisch leicht neben IV nachweisbar (Abb. 2). Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation konnte XII auch präparativ aus dem Reaktionsprodukt¹⁰ isoliert werden.



Um auch die Säure XIII rein zu erhalten, wurde versucht, das Gemenge durch präparative Dünnschichtchromatographie aufzutrennen. Die Konzentration von XIII im Reaktionsprodukt war jedoch zu gering, um kristallisierbare Quantitäten an XIII zu gewinnen, dafür konnte XII auch auf diese Weise isoliert werden. Ein Versuch, XIII durch Anlagerung von Cyclopentadien an IV in größerer Menge zu gewinnen, blieb ebenfalls ohne Erfolg. Die analoge Umsetzung des *endo*-Anhydrids VIII mit Cyclopentadien führte offenbar zu einem Gemisch der isomeren tetracyclischen *cis*-Dicarbonsäuren (XIV), doch war deren Auftrennung nicht möglich. XII und XIV unterscheiden sich deutlich durch ihre *R_f*-Werte. Die Darstellung von XIV gemäß einer anderen Literaturangabe¹⁴ konnte nicht reproduziert werden.

Das ältere Verfahren¹⁰ ist somit für eine Gewinnung von IV in größeren Mengen wegen des zur Abtrennung der Nebenprodukte notwendigen Ar-

¹⁴ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **496**, 230 (1932).

beitsaufwandes und der geringen Ausbeute an IV unrentabel und daher nicht geeignet.

Da sich die bisher in der Literatur beschriebenen Verfahren^{4, 8, 9, 10} für eine Herstellung der erwünschten Dicarbonsäure IV in größeren Quantitäten

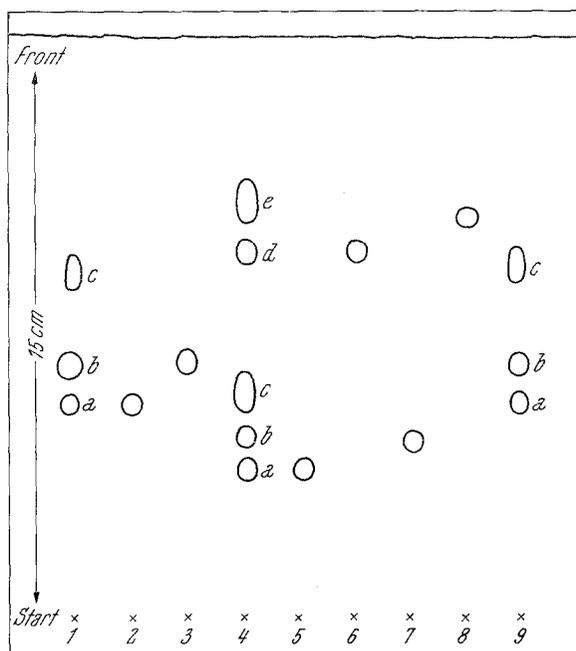


Abb. 2. Dünnschichtchromatogramm der mehrkernigen Dicarbonsäuren und Anhydride

- 1) Produkt aus V und Dicyclopentadien nach¹⁰: a) IV b) XII c) XIII
- 2) *trans*-Säure IV
- 3) isolierte Säure XII
- 4) Produkt aus VIII und Dicyclopentadien: a) X b) IX c) XIV d) VIII e) XIV Anhydrid
- 5) *endo-cis*-Säure X
- 6) *endo*-Anhydrid VIII
- 7) *exo-cis*-Säure XI
- 8) *exo*-Anhydrid IX
- 9) Produkt aus IV und Dicyclopentadien: a) IV b) XII c) XIII

als ungeeignet erwiesen hatten, war der Anlaß gegeben, nach Möglichkeiten für eine rationellere Darstellung dieses wichtigen Zwischenproduktes zu suchen:

Es ist seit langem bekannt, daß Diensynthesen auch in wäßr. Lösung ausgeführt werden können^{15, 16}. Mit Fumarsäure wurden allerdings bisher keine Versuche in dieser Richtung unternommen. Dem Verfahren sind gewisse Grenzen gesetzt durch die beschränkte Löslichkeit der Reak-

¹⁵ H. Hopff und C. W. Rautenstrauch, U. S. P. 2 262 002 (1941); F. J. Sowa und A. Schwerdle, U. S. P. 2 454 351 (1948); F. J. Sowa, Brit. Pat. 657 911 (1951).

¹⁶ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **490**, 247 (1931); I. G. Farbenindustrie, Franz. Pat. 861 668 (1940); W. D. Wolfe, U. S. P. 2 222 357 (1940).

tionspartner, besonders der Dienkomponente, in Wasser, und man hat durch Zusatz von Stoffen, welche die Dispersion der Reaktanten in der wäßr. Phase fördern, versucht, diesem Nachteil zu begegnen¹⁵. Weiterhin wurde gefunden, daß die Addition von α,β -ungesättigten Carbonsäuren an konjugierte Diene in saurer Lösung beschleunigt abläuft, während bei $\text{pH} > 7$ keine Adduktbildung eintritt¹⁵.

Wir haben in zahlreichen Versuchen die Addition von Fumarsäure (V) an Cyclopentadien in wäßr. Lösung durchgeführt und die Regel auch in diesem Fall bestätigt gefunden. V lagert in wäßr. Lösung glatt 1 Mol Cyclopentadien an. Temperaturerhöhung ist nur insofern auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Einfluß, als sie die Löslichkeit von V erhöht. Infolge der Schwerlöslichkeit von V in Wasser kommt auch die katalytische Wirksamkeit zugesetzter H^+ -Ionen praktisch nicht zur Auswirkung. Als vorteilhaft erweist sich hingegen der Zusatz von bis zu einem halben Äquivalent einer Base: infolge der besseren Löslichkeit des entstehenden Hydrogenfumarats verläuft die Umsetzung rascher. Bei Zugabe von mehr als einem halben Äquivalent Base bleibt die Adduktbildung unvollständig; bei totaler Neutralisation von V mit Alkalihydroxiden tritt überhaupt keine *Diels—Alder*-Reaktion mehr ein, während bei einer Zugabe von 2,5 Mol Ammoniak pro Mol V noch geringfügige Bildung der Dicarbonsäure IV nachzuweisen war. Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Befunden¹⁵, wonach Dicarbonsäuren nur dann als Dienophile reagieren können, wenn mindestens eine freie Carboxylgruppe vorhanden ist. Im Falle des Ammonsalzes dürfte eine teilweise Dissoziation in NH_3 und Hydrogenfumarat Ursache für die Adduktbildung gewesen sein.

Bei der praktischen Durchführung der Umsetzungen in wäßr. Lösungen erweist sich die Inhomogenität des Reaktionsgemisches, die damit verbundene Notwendigkeit der Anwendung eines Überschusses an Cyclopentadien und dessen Abtrennung bei der Aufarbeitung allerdings als Nachteil. In der Folge wurde deshalb nach Lösungsmitteln mit besseren Lösungseigenschaften gesucht, welche ebenfalls die Diensynthese in einfacher und wirtschaftlicher Weise gestatten.

In diesem Zusammenhang muß festgehalten werden, daß das Studium des Einflusses der Lösungsmittel auf den Ablauf chemischer Reaktionen schon wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen wie auch Anlaß zu zahlreichen theoretischen Überlegungen gewesen ist und in neuerer Zeit zunehmend an Interesse gewinnt¹⁷. Auch bei *Diels—Alder*-Reaktionen wurde ein gewisser Lösungsmiteleinfluß nachgewiesen¹⁸ und als maßgeblicher Faktor hierfür in einem Fall die Lösungsmittelpolarität erkannt¹⁹.

Die Reaktion von Fumarsäure und Cyclopentadien ist nach unseren Erfahrungen besonders stark abhängig von der Natur des Reaktions-

¹⁷ Vgl. z. B. C. Reichardt, *Angew. Chem.* **77**, 30 (1965).

¹⁸ Vgl. *Org. Reactions*, Bd. **4**, 1, 60 (1948); Bd. **5**, 136 (1949).

¹⁹ A. Berson, Z. Hamlet und W. A. Mueller, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 297 (1962).

mediums; während in unpolaren Lösungsmitteln keine Addition stattfindet²⁰, tritt die Reaktion in solchen hoher Polarität spontan und zum Teil auch unter starker Selbsterwärmung ein. Die Reaktion ist also ein gutes Objekt für das Studium des Zusammenhanges zwischen Lösungsmittleinfluß und Reaktionsablauf. Wir haben die Umsetzung in einer größeren Anzahl gebräuchlicher Lösungsmittel durchgeführt und dabei in einigen die Dicarbonsäure IV in sehr reiner Form und in präparativ zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten, während in anderen nur teilweise oder gar keine Addition stattfand. Da reaktionskinetische Untersuchungen nicht im Bereich unserer Zielsetzungen liegen, stehen Aussagen über den Mechanismus der Reaktion zwischen Fumarsäure und Cyclopentadien in verschiedenen Lösungsmitteln zur Zeit nicht zur Verfügung.

Eine weitere Möglichkeit zur Rationalisierung des Verfahrens zur Darstellung der Dicarbonsäure IV besteht, wie schon früher im Prinzip aufgezeigt worden war¹⁰, darin, daß man den getrennten Vorgang der Depolymerisation des Dicyclopentadiens direkt in das Reaktionsmedium der Diensynthese verlegt und dadurch eine Arbeitsstufe einspart. Die Mängel des älteren Verfahrens¹⁰ sind oben dargelegt worden. Durch Verwendung von stärker polaren Lösungsmitteln geeigneter Siedepunktslage konnten wir bedeutend bessere Resultate erzielen. Beispielsweise kann in Dimethylformamid die Reaktion so geleitet werden, daß die Umsetzung sowohl im Hinblick auf die eingesetzte Fumarsäure als auch in Bezug auf die Dienkomponente vollkommen quantitativ und damit verlustlos, nämlich ausschließlich unter Bildung von IV, abläuft.

Aus Gründen der Vollständigkeit müssen schließlich noch Versuche zur direkten Umsetzung von Fumarsäure mit Cyclopentadien und Dicyclopentadien erwähnt werden. Beim Erhitzen der Komponenten ohne Lösungsmittel auf Temperaturen zwischen 150 und 190° entstanden inhomogene Produkte, aus denen die Dicarbonsäure IV in geringer Menge isoliert werden konnte; daneben bildeten sich überwiegend polymere Cyclopentadiene und andere Verbindungen, die nicht näher untersucht wurden.

Die vorliegende Studie wäre unvollständig ohne eingehendere Versuche zur Herstellung der Dicarbonsäure IV aus dem *endo*-Anhydrid VIII¹¹. Das ebenfalls in Frage kommende *exo*-Anhydrid IX wurde hierfür nicht in Betracht gezogen, da dieses gewöhnlich aus VIII dargestellt werden muß¹².

Die Umlagerung von cyclischen *cis*-Dicarbonsäuren in ihre *trans*-Isomeren läßt sich entweder nach einem erstmals von *v. Baeyer*²¹ angegebenen Verfahren durch Erhitzen mit konz. Salzsäure oder nach einer von *Hückel*²² beschriebenen Methode durch Behandlung der betreffenden Ester mit Natriumalkoholaten durchführen. Die erstgenannte Methode war früher

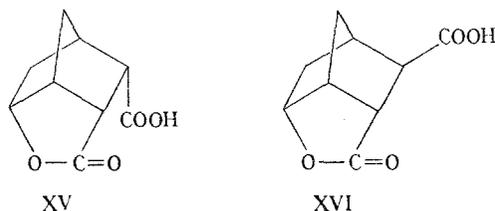
²⁰ Dies führte seinerzeit zu der irrigen Annahme, daß Fumarsäure direkt nicht an Cyclopentadien angelagert werden kann⁶.

²¹ Ann. Chem. **245**, 173 (1888).

²² Ber. dtsh. Chem. Ges. **58**, 447 (1925).

mit Erfolg an gesättigten bicyclischen Dicarbonsäuren angewendet worden²³, die letztere auch an den Dimethylestern der *endo*- und *exo-cis*-Dicarbonsäuren X und XI²⁴.

Die säurekatalysierte Umlagerung läßt sich jedoch nicht auf die ungesättigte Dicarbonsäure X übertragen. Beim Erhitzen des Anhydrids VIII mit konz. Salzsäure unter Rückfluß entstand ausschließlich die Lactonsäure XV, die auch schon früher bei der Behandlung von VIII mit kalter 50proz. Schwefelsäure erhalten worden war²⁵. Erhitzen von VIII mit Salzsäure im Einschlußrohr auf 190° gab ein Gemisch isomerer Lactonsäuren, in welchem die Verbindung XVI vorherrschte.



Als einziger Weg zur Darstellung der Dicarbonsäure IV aus dem Anhydrid VIII blieb somit lediglich die durch Alkoholat katalysierte Umlagerung von Estern der Säure X. Um das Verfahren einfacher zu gestalten, war es notwendig, die getrennten Stufen der Veresterung, Umlagerung und Verseifung in einem Arbeitsgang zusammenzufassen. Da nur an einer Carboxylgruppe von X Konfigurationsänderung eintritt, kann die Umlagerung auch an einem Halbestern von X durchgeführt werden. Bei der Einwirkung von Natriumalkoholat auf das Anhydrid VIII bildet sich quantitativ das Natriumsalz dieses Halbesters; durch überschüssiges Alkoholat wird die Estergruppe anschließend umgelagert und verseift. Auf diese Weise gelang es, durch Eintragen von VIII in eine Lösung von 2 Mol Na in Methanol quantitativ in einer einzigen Stufe die Dicarbonsäure IV darzustellen.

Die nach einem der oben beschriebenen Verfahren dargestellte Dicarbonsäure IV gibt bei der Behandlung mit Thionylchlorid das Säurechlorid III in quantitativer Ausbeute und frei von den störenden Nebenprodukten des alten Herstellungsverfahrens⁶. Damit erscheint auch das Problem einer rationelleren Herstellung des Wirkstoffes I gelöst.

Experimenteller Teil

Umlagerungsversuch an X in Xylol

X wurde durch Kristallisation von VIII¹¹ (Schmp. 163—164°) aus heißem Wasser hergestellt; Schmp. bei raschem Erhitzen: 177—180°. 4 g X wurden

²³ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 113 (1927); **478**, 153 (1930)

²⁴ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **504**, 244, 245 (1933).

²⁵ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 7 (1934).

mit 40 ml Xylol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht⁹, dann wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand an der Luft getrocknet. Das Produkt schmolz im Röhrchen zwischen 135 und 158°. Zur Analyse wurde lufttrockenes Produkt mit Acetylchlorid in das Anhydrid übergeführt und anschließend bei 10 Torr und einer Badtemperatur von 110—120° (ohne Hinterlassung eines Rückstandes) sublimiert. Schmp. 161—163°. Die titrimetrische Jodlactonisierung¹³ ergab einen Gehalt von 100,02% IV.

Der gleiche Versuchsansatz wurde noch 2mal wiederholt: einmal wurde 2 Stdn. unter Zusatz von 5 ml Wasser, das anderemal längere Zeit (6 Stdn.) in Xylol unter Rückfluß gekocht. Beide Versuche lieferten das gleiche Ergebnis wie oben.

Dünnschichtchromatographie der Dicarbonsäuren und Anhydride

Je 25 µg des lufttrockenen Produktes aus dem Umlagerungsversuch in Xylol und der Vergleichssubstanzen V—XI wurden auf einer mit Kieselgel G „Merck“ beschichteten Platte (20 × 20 cm, Dicke der Adsorptionsschicht 0,25 mm) aufgetragen und mit einem Fließmittel aus Benzol—Dioxan—Eisessig (90 + 25 + 4) aufgetrennt. Laufzeit 60 Min., Laufstrecke 14 cm. Nach einer Trocknungszeit von 20 Min. an der Luft wurde mit einer Lösung von 0,1n-KMnO₄ + 2n-Essigsäure (1:1) entwickelt.

Umsetzung von Fumarsäure mit Dicyclopentadien in o-Dichlorbenzol

10 g V, 9,8 g Dicyclopentadien und 46,5 g o-Dichlorbenzol wurden unter Rühren und Rückfluß 6 Stdn. in einem Ölbad auf 180—190° erhitzt¹⁰. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt, wiederholt mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Ausb. 8,6 g, Schmp. 160—175°. Die Analyse¹³ zeigte einen Gehalt von 80,12% an Addukt IV an, der restliche Anteil erwies sich als XII.

Nach Eindampfen der Mutterlauge im Vak. wurde der zähflüssige Rückstand in wäbr. KOH gelöst, 3mal mit Äther ausgeschüttelt, die wäbr. Phase dann mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Der bei darauffolgendem Ansäuern ausfallende Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Menge: 4,1 g, Schmp. 195—205°. Die Analyse¹³ zeigte einen Gehalt von 30,52% IV bzw. 69,48% XII an.

Die angesäuerte wäbr. Mutterlauge wurde hierauf erschöpfend mit Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und eingedampft und der Rückstand gewogen: 3,2 g. Dieses Produkt schmolz (nach Sintern ab 130°) zwischen 145 und 170°. Die Analyse¹³ ergab einen Gehalt von 70,29% IV, der Rest enthielt neben XII eine geringfügige Menge einer weiteren, dünnschichtchromatographisch nachweisbaren Verbindung, bei der es sich offensichtlich um XIII handelte.

Isolierung von XII: Aus der Fraktion vom Schmp. 195—205° wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus heißem Wasser und dann aus Essigester—Cyclohexan XII rein erhalten. Farbloses Kristallinat, Schmp. 221—222°.



Acidimetrisch ermitteltes Äquivalentgewicht: 124,5. Ber. 124,13

Dünnschichtchromatographische Auftrennung des Reaktionsproduktes nach¹⁰

Auf einer größeren Anzahl von Platten (20 × 20 cm, Kieselgel G „Merck“, Schichtdicke: 0,5 mm) wurden jeweils 7000—8000 µg des Gemenges aufge-

tragen und mittels Benzol—Dioxan—Ameisensäure (90 + 25 + 4) aufgetrennt. Die Zonen mit den reinen Komponenten wurden abgekratzt und mit Aceton eluiert. Aus der Zone der Verbindung XIII wurden nur Spuren eines nicht kristallisierenden Körpers extrahiert, der bei der Kontrolle wieder den ursprünglichen R_f -Wert zeigte. Bei der Extraktion der Zone der Verbindung XII wurde eine geringe Menge Kristallinat vom Schmp. 220—224° erhalten; dieses Produkt stimmte im R_f -Wert mit dem des präparativ isolierten XII überein.

Umsetzung von IV mit Dicyclopentadien in o-Dichlorbenzol

10 g IV, 10 g Dicyclopentadien und 50 ml o-Dichlorbenzol wurden 8 Stdn. auf 180—190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand in wäbr. KOH aufgenommen und zur Entfernung von neutralem Material mit Äther ausgezogen. Die wäbr. Phase wurde mit Aktivkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Ausb. ca. 12 g. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt das Vorliegen eines Gemenges von 3 Komponenten (IV, XII und XIII) an. Die präparative Isolierung von XIII gelang nicht.

Umsetzung von VIII mit Dicyclopentadien in o-Dichlorbenzol

10 g VIII, 10 g Dicyclopentadien und 50 ml o-Dichlorbenzol wurden in der gleichen Weise wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wurde längere Zeit bei 80° über P_2O_5 getrocknet und dann chromatographisch untersucht. Die Anwesenheit von VIII, X und XI läßt sich im Dünnschichtchromatogramm durch Vergleich mit authent. Präparaten nachweisen. Bei den beiden weiteren Flecken (s. Abb. 2) handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um die tetracyclische Säure XIV und deren Anhydrid bzw. allenfalls um Gemische von Isomeren dieser Verbindungen. Versuche zur Isolierung von XIV blieben trotz nachhaltiger Bemühungen ohne Erfolg.

Addition von Fumarsäure an Cyclopentadien in wässriger Lösung

11,6 g (0,1 Mol) V wurden in 100 ml Wasser suspendiert, 20 g (ca. 0,3 Mol) frisch destill. Cyclopentadien auf einmal zugegeben und 3 Stdn. bei 50—60° turbiniert. Hierauf wurde abgekühlt, mit NaOH alkalisch gemacht, das überschüssige Cyclopentadien durch Ausziehen mit Äther entfernt, mit H_2SO_4 angesäuert. Das abgeschiedene Kristallinat wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausb. 14,3 g, Schmp. 187—188°. Durch Extraktion der wäbr. Mutterlauge wurden noch weitere unreine Kristallisate erhalten.

In analoger Weise wurden jeweils 0,1 Mol V in 100 ml 0,1*n*- H_2SO_4 sowie in Lösungen von je 0,1 Mol NaOH, NH_3 und Triäthanolamin in 100 ml Wasser mit Cyclopentadien zur Reaktion gebracht. Die dabei erhaltenen Produkte erwiesen sich in allen Fällen als reines IV. Bei weiteren Versuchen in Lösungen von 0,15 Mol NaOH, 0,2 Mol NaOH und 0,25 Mol NH_3 und je 0,1 Mol V wurden als Reaktionsprodukte Gemische von IV und nicht umgesetztem V erhalten. Der Gehalt an IV in diesen Produkten wurde titrimetrisch¹³ mit 21,2%, < 0,1% bzw. 3,4% ermittelt. Alle Reaktionsprodukte wurden außerdem dünn-schichtchromatographisch untersucht.

Addition von Fumarsäure an Cyclopentadien in nichtwässrigen Lösungsmitteln

Es wurden jeweils 11,6 g (0,1 Mol) V in 100 ml Lösungsmittel gelöst oder suspendiert und mit 0,1 bis 0,15 Mol frisch destill. Cyclopentadien versetzt. Alle Lösungsmittel waren vorher sorgfältig absolutiert worden. Die Reaktionsmischungen wurden 45 Min. bei Raumtemp. gerührt und, sofern nicht spontane Erwärmung eintrat, anschließend 3 Stdn. zum leichten Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung getrocknet und gewogen. Die Ausb. lagen zwischen 11,8 und 18,2 g. Die Produkte wurden sodann dünnschichtchromatographisch und titrimetrisch¹³ geprüft.

In Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol, Aceton, Eisessig, Äthylacetat, Acetonitril, Dimethylformamid und Diisopropyläther verlief die Adduktbildung quantitativ, und zwar in den ersten drei Lösungsmitteln stark exotherm, in den anderen sechs ohne spontane Erwärmung. Die Ausb. an IV lagen zwischen 85 und 99% der Theorie.

In CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , C_6H_6 und Cyclohexan trat nur teilweise Adduktbildung ein. Der jodometrisch¹³ bestimmte Anteil an IV in diesen Reaktionsprodukten war nicht reproduzierbar und schwankte zwischen 1,3 und 23,2%, bezogen auf Gesamtmengen.

Umsetzung von Fumarsäure mit Dicyclopentadien in Dimethylformamid

10 g V, 10 g Dicyclopentadien und 50 ml Dimethylformamid wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Dicyclopentadien im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus wenig Wasser kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 15,4 g, Schmp. 187—188°.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ Äquivalentgew.: Ber. 91,08
acidimetrisch: Gef. 91,20
jodometrisch: Gef. 91,12

Umsetzung von Fumarsäure mit Dicyclopentadien ohne Lösungsmittel

10 g V wurden mit überschüssigem Dicyclopentadien 3 Stdn. auf 170 bis 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die halbfeste Masse mit wäBr. NaOH ausgezogen, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Das abgeschiedene Kristallisat wurde auf einer Nutsche gesammelt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 4,5 g, Schmp. 185—188°.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$. Äquivalentgewicht: Ber. 91,08. Gef. 90,15.

Die Umsetzung von V mit monomerem Cyclopentadien im geschlossenen Gefäß und in Abwesenheit dritter Substanzen führte zu einem ähnlichen Ergebnis.

Umlagerung von VIII mit HCl

a) *Unter Normaldruck*: 3 g VIII wurden mit 30 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten kristallisierte XV in farblosen Blättchen aus; abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 200 bis 201°, Ausb. 2,5 g. Direkte Titration mit 0,1*n*-NaOH zeigt eine freie COOH-Gruppe an; nach Verseifung mit überschüss. NaOH unter Erwärmen sind zwei COOH-Gruppen titrimetrisch erfaßbar.

b) *Im Einschlußrohr*: 3 g VIII wurden mit 15 ml konz. HCl im Rohr 3 Stdn. auf 180—190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt im Vak. zur Trockene eingedampft. Der glasige Rückstand gab beim Anreiben mit Äther ein farbloses Kristallisat vom Schmp. 122—128°, Ausb. 3,2 g. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt die Anwesenheit von zwei Komponenten (XV und XVI) an. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester wurde XVI in großen Prismen vom Schmp. 133—134° rein erhalten. Aus der Mutterlauge konnte in geringer Menge ein weiteres Kristallisat vom Schmp. 197—201° gewonnen werden, welches sich als XV erwies.

Umlagerung von VIII in wässriger Lösung

5 g VIII wurden mit 25 ml Wasser im Einschlußrohr 18 Stdn. auf 210 bis 220° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde nach dem Erkalten zur Trockene gebracht und der Rückstand aus wenig Essigester kristallisiert. Große, farblose Prismen von XVI, Schmp. 134°, Ausb. 2,9 g. Durch Titration sind eine freie COOH- und eine Lactongruppe nachweisbar.

Umlagerung von VIII mit Na-Methylat in Methanol

8,2 g (0,05 Mol) VIII wurden unter Rühren in eine vorher bereitete Lösung von 2,3 g Na in 50 ml absol. Methanol eingetragen und anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit verd. HCl versetzt. Das ausgeschiedene Kristallisat wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet, Schmp. 188—189°, Ausb. 7,5 g.

$C_9H_{10}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 91,08. Gef. 91,10.

Präparative Darstellung der Dicarbonsäure IV

1 kg Fumarsäure, 11 H₂O und 2,5 l Aceton werden unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt und innerhalb von 3 Stdn. mit 625 g frisch destill. Cyclopentadien versetzt. Unter weiterem Rühren werden hierauf 2,5 l des Lösungsmittelgemisches abdestilliert. Beim Erkalten kristallisiert IV in sehr reiner Form aus. Ausb. 1525 g (97,4%), Schmp. 189—190°.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dichlorid (III)

1320 g IV werden mit 3,5 kg SOCl₂ übergossen und auf dem Wasserbad bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt. Hierauf wird das überschüss. SOCl₂ abdestilliert und der leicht gelbliche, flüssige Rückstand im Vak. rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 123—125°, d_4^{20} 1,335, n_D^{20} 1,5187. Ausb. 1461 g (89,3%) an siedepunktreinem Produkt.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid

III wird unter Rühren und Kühlung zu einer Lösung von 4 Mol Diäthylamin in einem inerten Lösungsmittel (Benzol) zugetropft. Der über 2 Mol hinausgehende Anteil an Diäthylamin kann auch durch andere säurebindende Stoffe (Pyridin, Triäthylamin, etc.) ersetzt werden. Aufarbeitung in der früher¹ beschriebenen Weise. Farblose Kristalle vom Schmp. 84—85°; Mischschmp. mit einem authent. Produkt: 84°.