

5-Methyl-6-äthyl-3-oxy-3-äthoxy-pyrrolizin-4-carbonsäure-äthylester (VII).

250 mg der Dicarbonsäure VI wurde wie oben beschrieben, mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid behandelt. Das wie oben aufgearbeitete Reaktionsgut wurde einmal aus Spirit umkrystallisiert: Schmp. 121°. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Schmp. bei 127.5°.

2.852 mg Sbst.: 6.79 mg CO₂, 1.97 mg H₂O. — 4.225 mg Sbst.: 0.189 ccm N₂ (20°, 734 mm). — 4.344 mg Sbst.: 6.610 mg AgJ (nach Zeisel).

C₁₈H₂₁O₄N (279.17). Ber. C 64.48, H 7.58, N 5.02, OC₂H₅ 32.27.

Gef. „ 64.93, „ 7.73, „ 5.03, „ 29.19.

363. W. Borsche und J. Niemann: Ungesättigte Säuren aus Oxymethylen-Verbindungen.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 27. Juli 1936.)

In einem der letzten Hefte des „Chemischen Zentralblatts“ findet sich ein Referat über „ein neues Verfahren für die Synthese von α -substituierten Glutaconsäuren“ von Nagesh Laxman Phalnikar und Krishna Shrinivas Nargund, in dem die Darstellung solcher Säuren aus Oxymethylen-propionester, Oxymethylen-hydrozimtsäure-ester und Oxymethylen-phenylessigester durch Kondensation mit Malonsäure und Pyridin beschrieben wird¹⁾. Wir sehen uns dadurch veranlaßt, über bisher unveröffentlichte Versuche ähnlicher Art zu berichten, die wir bereits vor etwa 5 Jahren im Rahmen einer größeren Untersuchung über die Oxymethylen-Verbindungen durchgeführt haben²⁾. Sie erstreckten sich außer auf die oben genannten Ester auf die Oxymethylen-Derivate von Benzylcyanid, Acetophenon, Propiophenon, Desoxy-benzoin, Cyclohexanon, Campher und auf Formyl-fluoren. Neben Malonsäure haben wir auch Cyanessigsäure dazu herangezogen. Von den Oxymethylen-Verbindungen reagierten unter Bildung ungesättigter Säuren nur die Oxymethylen-säure-ester, Oxymethylen-campher und Formyl-fluoren. Oxymethylen-propiophenon und Oxymethylen-cyclohexanon gewannen wir in der Hauptsache unverändert zurück. Oxymethylen-desoxybenzoin wurde anscheinend größtenteils unter Rückbildung von Desoxybenzoin gespalten, während der wenig glatte Verlauf der Umsetzung von Malonsäure bzw. Cyanessigsäure mit Oxymethylen-benzylcyanid noch der endgültigen Aufklärung harrt.

Nagesh Laxman Phalnikar und Krishna Shrinivas Nargund nehmen nach dem Referat im „Zentralblatt“ an, daß die Oxymethylen-Verbindungen bei der Kondensation mit Malonsäure in der Aldehyd-Form reagieren. Das ist unseres Erachtens nicht nötig, da die Vorstufen der Kondensation, z. B. CH₃.CH(CO₂.R).CH(OH).CH(CO₂H)₂, sich auch durch Anlagerung

¹⁾ C. 1936 I, 4556.

²⁾ Hr. H. Hartmann ist seit dem Anfang des W.-H. 1935/36 mit ihrem Ausbau beschäftigt.

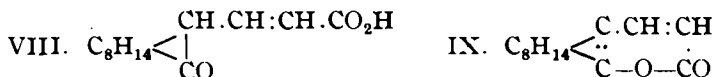
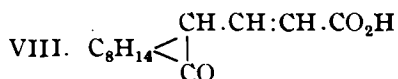
von Malonsäure an die Oxymethylen-Form bilden können. Wir halten letzteres für wahrscheinlicher. Denn es ist uns auch in den Fällen, in denen die Ausbeuten an ungesättigten Säuren besonders gut waren, nicht gelungen, das Auftreten der Aldehyd-Form mit Hilfe der Döbnerschen Cinchoninsäure-Synthese nachzuweisen, die unter ähnlichen Bedingungen verläuft.

Phenyl-acetaldehyd liefert bekanntlich beim Erhitzen mit Malonsäure und Pyridin neben wenig β -Benzyl-acrylsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CO}_2\text{H}$ vor allem Phenyl-isocrotonsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$. Das Kondensationsprodukt aus Oxymethylen-phenylessigester und Malonsäure wird demgemäß wohl im wesentlichen aus 4-Phenyl-4-carbäthoxy- Δ^3 -butensäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}(\text{CO}_2\cdot\text{R}):\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ (I) bestehen, das entsprechende Cyanessigsäure-Derivat aus 2-Phenyl-4-cyan- Δ^2 -butensäure-äthylester $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}(\text{CO}_2\cdot\text{R}):\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ (II). Übereinstimmend damit wird die α -Phenyl-glutaconsäure aus I, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}(\text{CO}_2\text{H}):\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ (III), bei der Destillation ziemlich glatt zu Phenyl-isocrotonsäure decarboxyliert, II durch Erwärmen mit 1-n. Natronlauge in an sich sehr überraschender Reaktion zu Phenyl-isocrotonsäure-nitril $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ (IV). Ebenso ist für die Säure aus Formyl-fluoren und Malonsäure die Formel V einer β -(9-Fluorenyliden)-propionsäure wahrscheinlich, wenn auch noch nicht bewiesen.



Dagegen haben wir bisher keinen Anhalt dafür, daß bei der Kondensation von Oxymethylen-propionester mit Malonsäure die Äthylenbindung vom Carboxyl wegrückt. Es könnte also hier in der Tat die α , β -ungesättigte Säure $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{CO}_2\cdot\text{R})\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CO}_2\text{H}$ (VI) vorliegen.

Am schwierigsten scheint uns die Formulierung der krystallisierten ungesättigten Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, zu sein, die wir neben einem nicht erstarrenden Stoffgemenge aus Oxymethylen-campher und Malonsäure erhielten. Den Äthylester dieser Säure haben vor uns bereits Rupe und Burckhardt aus „Chlormethylen-campher“ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}:\text{CHCl}$ und Na-acetessigester in alkoholischer Lösung gewonnen und daraus für die Säure selbst die Konstitution einer β -(Camphoryliden-3)-propionsäure (VII) abgeleitet³⁾. Diese Formulierung wird gestützt durch den sehr glatt verlaufenden Abbau der Säure und des zugehörigen carboxylfreien Ketons mit Ozon zu Campherchinon. Andererseits spricht die Leichtigkeit, mit der die Säure CO_2 abspaltet, für das Vorliegen einer α , β -ungesättigten Säure VIII⁴⁾,



desgleichen ihre Fähigkeit, sich beim Lösen in konz. Schwefelsäure in ein 2-fach ungesättigtes δ -Lacton $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (IX) zu verwandeln, die die Gegenwart

³⁾ B. 49, 2547 [1916].

⁴⁾ Daß dabei Äthyliden-campher entsteht, halten wir nicht für entscheidend, da sich nach dem Verschwinden des Carboxyls die Äthylenbindung jedenfalls nach dem Carbonyl hin umlagern wird.

eines $\geq\text{CH}$ neben dem $\geq\text{CO}$ voraussetzt. Rupe und Burckhardt nehmen deshalb an, daß durch die Schwefelsäure zunächst Wasser an die Äthylenbindung der Camphoryliden-propionsäure angelagert werde. Wir haben aber das Lacton IX auch unter Bedingungen erhalten, unter denen eine solche Wasseranlagerung ausgeschlossen ist, nämlich bei der Umsetzung der Säure mit Thionylchlorid. Es liegt nahe, beide für die Säure in Frage kommenden Formeln im Sinne einer „Allyl-Tautomerie“ als gleichberechtigt zu betrachten.

Der nicht erstarrende Anteil der Rohsäure aus Oxymethylen-campher und Malonsäure lieferte mit Thionylchlorid neben dem Lacton IX einen ohne Zersetzung siedenden chlorhaltigen Stoff von der Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Cl}$ des erwarteten Säurechlorids. Ob ein solches vorliegt und ob es zu der nicht zur Lactonbildung neigenden *trans*-Form der α , β -ungesättigten Säure oder zu einer der beiden raumisomeren Camphoryliden-propionsäuren gehört, bleibt noch zu entscheiden.

Beschreibung der Versuche.

I) Versuche mit Oxymethylen-propionsäure-äthylester.

a) Kondensation mit Malonsäure: 13 g des über die Cu-Verbindung gereinigten Esters wurden mit 11 g Malonsäure und 10 ccm Pyridin 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 250 ccm Äther + 125 ccm 2-n. Schwefelsäure durchgeschüttelt, die Ätherschicht mit 125 ccm 2-n. Natronlauge ausgezogen, der alkalische Auszug einige Stdn. erwärmt, danach salzsauer gemacht und ausgeäthert. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieben 6.7 g *trans*- α -Methyl-glutaconsäure (VI), nach dem Umkrystallisieren aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 144° (Feist und Pomme: Schmp. 145—146°⁵⁾).

b) Kondensation mit Cyanessigsäure: Der Versuch wurde in derselben Weise wie a) angesetzt, aber das Reaktionsprodukt nach dem Auswaschen des Pyridins aus seiner ätherischen Lösung sogleich getrocknet und destilliert. Es war 2-Methyl-4-cyan-butensäure-äthylester, eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 135—137°.

II) Versuche mit Oxymethylen-phenylessigsäure-äthylester.

a) Kondensation mit Malonsäure: 19 g reiner Oxymethylen-Verbindung ergaben unter den selben Bedingungen wie unter Ia 15 g roher (durch Auswaschen mit Tetrachlorkohlenstoff von Schmierstoffen befreiter) α -Phenyl-glutaconsäure (I). Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser bildete sie weiße Krystallkörner vom Schmp. 166—167°.

78.4 mg Sbst.: 184.4 mg CO_2 , 32.5 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 64.04, H 4.89. Gef. C 64.37, H 4.66.

Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck lieferte sie unter lebhafter CO_2 -Entwicklung Phenyl-isocrotonsäure, daneben etwas α -Naphthol. Im Kölbchen blieb viel kohliger Rückstand (H. Hartmann).

α -Phenyl-glutaconsäure-dimethylester, aus der Säure durch mehrstdg. Kochen mit der 5-fachen Menge Methanol-Schwefelsäure; farbloses Öl vom Sdp.₁₅ 180—182°.

132.9 mg Sbst.: 326.1 mg CO_2 , 73.6 mg H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 66.64, H 6.03. Gef. C 66.91, H 6.20.

⁵⁾ A. 370, 61 [1909].

Der Ester wurde in Methanol mit Pd-Katalysator zu α -Phenyl-glutar-säure-dimethylester hydriert; farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 178—179°.

109.8 mg Sbst.: 266.7 mg CO₂, 70.0 mg H₂O.

C₁₃H₁₆O₄. Ber. C 66.07, H 6.83. Gef. C 66.22, H 7.13.

Die Säure daraus verwandelt sich, wie schon Fichter und Merckens⁶⁾ beobachtet haben, unter vermindertem Druck erhitzt, in ihr Anhydrid. Das ölige Destillat wurde beini Verreiben mit Äther fest und schmolz danach bei 93° (H. Hartmann).

20.4 mg Sbst.: 52.2 mg CO₂, 9.4 mg H₂O.

C₁₁H₁₀O₃. Ber. C 69.46, H 5.26. Gef. C 69.78, H 5.14.

b) Kondensation mit Cyanessigsäure: Aus 19 g Oxymethylen-phenylessigester und 12 g Cyanessigsäure, die einen Tag lang auf dem Wasserbade erhitzt und dann wie bei Ib weiter verarbeitet waren, erhielten wir durch Destillation des Rohproduktes neben einem rotbraunen Harzrückstand etwa 10 g Phenyl-cyanbutensäure-äthylester (II) als fast farbloses Öl vom Sdp.₁₉ 170—200° (Hauptmenge 180—190°), nach dem Entsäuern mit Natriumcarbonat-Lösung bei nochmaliger Destillation 183—187°.

76.1 mg Sbst.: 204.4 mg CO₂, 39.7 mg H₂O.

C₁₃H₁₃O₂N. Ber. C 72.52, H 6.09. Gef. C 73.23, H 5.84.

Phenyl-isocroton-nitril (IV) (H. Hartmann): 4.3 g des Esters in 10 ccm Methanol wurden 8 Std. mit 10 ccm 2-n. Natronlauge erwärmt. Danach wurde von braunen Flocken abfiltriert, mit 80 ccm Wasser verdünnt und ausgeäthert (Auszug N), mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und erneut ausgeäthert (Auszug S). Auszug N hinterließ beim Abdampfen des Äthers ein Öl (1.4 g), das beim Impfen mit Phenyl-isocroton-nitril⁷⁾ so gleich erstarrte. Es krystallisierte aus Petroläther oder Hexan in weißen, glänzenden Blättchen und schmolz bei 61—62°.

23.00 mg Sbst.: 2.00 ccm N (20°, 748 mm).

C₁₀H₉N. Ber. N 9.79. Gef. N 9.97.

Die im Auszug S enthaltene Säure (0.6 g) erstarrte nach der Destillation i. V. ebenfalls. Sie erwies sich durch Schmp. und Mischschmp. als Phenyl-isocrotonsäure.

2-Phenyl-4-cyan-butensäure-äthylester CN·CH₂·CH₂·CH₂·CH(C₆H₅)·CO₂·C₂H₅, leicht zugänglich durch katalytische Hydrierung der ungesättigten Verbindung, ließ sich unter den obigen Bedingungen glatt zur zugehörigen Säure verseifen. Aus Ligroin farblose Krystalle vom Schmp. 132° (H. Hartmann).

20.90 mg Sbst.: 1.35 ccm N (22°, 752 mm).

C₁₁H₁₁O₂N. Ber. N 7.41. Gef. N 7.39.

III) Versuche mit Oxymethylen-campher.

a) Kondensation mit Malonsäure: Ein Ansatz von 18 g Oxymethylen-campher, 15 g Malonsäure und 15 ccm Pyridin ergab nach

⁶⁾ B. 34, 4175 [1901].

⁷⁾ Dieser bisher unbekannte Stoff war kurz vorher in anderem Zusammenhang von Hrn. Dr. Heinrich Kühn sowohl aus Cinnamylbromid und Cyankalium wie aus Phenyl-isocrotonsäure über Chlorid und Amid dargestellt worden. Phenyl-isocroton-säure-chlorid schmilzt bei 41—42° und siedet unter 0.4 mm bei 106—108°. Über seine synthetische Verwendung werden wir demnächst gemeinsam berichten.

halbtägigem Erwärmen 21 g ölige Rohsäure, die beim Aufbewahren bald Krystalle abzuschneiden begann. Sie wurden durch Verreiben mit Petroläther (40°) von dem flüssig gebliebenen Anteil befreit und der Rückstand (11 g) durch wiederholtes Umlösen aus Tetrachlorkohlenstoff + Petroläther (60°) weiter gereinigt. Er bildete schließlich farblose Nadeln vom Schmp. 104—106°.

120.7 mg Sbst.: 310.0 mg CO₂, 87.4 mg H₂O.

C₁₃H₁₈O₃. Ber. C 70.23, H 8.17. Gef. C 70.06, H 8.10.

Der Methylester dieser Säure, für die wir den von ihren Entdeckern geprägten Namen β -Camphoryliden-propionsäure beibehalten, gewonnen mit ätherischen Diazomethan-Lösung, siedet bei 180—181°/18 mm.

151.0 mg Sbst.: 150.0 mg AgJ.

C₁₄H₂₀O₃. Ber. OCH₃ 13.12. Gef. OCH₃ 13.12.

Äthyliden-3-campher: Wir destillierten 2.2 g Camphoryliden-propionsäure bei gewöhnlichem Druck, nachdem wir sie einige Min. — bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung — unter Rückfluß in schwachem Sieden erhalten hatten. Das Destillat bildete ein farbloses Öl von campherähnlichem Geruch und dem Sdp.₇₆₄ 224—226°.

93.6 mg Sbst.: 276.7 mg CO₂, 86.9 mg H₂O.

C₁₂H₁₈O. Ber. C 80.87, H 10.19. Gef. C 80.61, H 10.39.

Ein Stoff mit den gleichen Eigenschaften entstand auch bei der Destillation der nicht erstarrenden Säureanteile.

Camphoryliden-propionsäure und SOCl₂: 2.2 g der Säure wurden mit der gleichen Menge SOCl₂ vermischt. Nach 1-stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde das unverbrauchte SOCl₂ unter gelindem Erwärmen abgesaugt und der Rückstand destilliert; Sdp.₁₈ 187°. Das Destillat erstarrte. Es war chlorfrei und krystallisierte aus Petroläther in langen, gelblich-weißen Nadeln vom Schmp. 62—63°, war also wohl das bereits von Rupe und Burckhardt beschriebene 2-fach ungesättigte Lacton C₁₃H₁₆O₂ (IX.), für das diese den Schmp. 66° angeben.

Als wir den flüssig gebliebenen Anteil der rohen Camphoryliden-propionsäure in derselben Weise mit Thionylchlorid behandelten, erhielten wir aus 6.6 g unterhalb 160°/18 mm 2.2 g Vorlauf, der flüssig blieb, während das oberhalb 160° Übergehende (etwa 2 g) größtenteils erstarrte und sich als das Lacton C₁₂H₁₆O₂ erwies. Der Vorlauf ergab bei nochmaliger Destillation eine Hauptfraktion vom Sdp.₁₃ 117—119° (etwa 1.5 g), eine schwach gelbliche, stark nach Campher riechende Flüssigkeit, deren Cl-Gehalt auf Camphoryliden-propionsäurechlorid C₁₃H₁₇O₂Cl stimmte:

58.1 mg Sbst.: 52.6 mg AgCl.

C₁₃H₁₇O₂Cl. Ber. Cl 14.73. Gef. Cl 14.77.

b) Kondensation mit Cyanessigsäure: Der Versuch wurde mit 18 g Oxymethylen-campher unter den üblichen Bedingungen durchgeführt. Ausbeute an rohem Camphoryliden-propionitril etwa 80% d. Th. Es wurde durch die Destillation im Vakuum und danach durch Krystallisation aus Petroläther (60°) gereinigt. Farblose Krystalle, Schmp. 72°, Sdp.₁₆ 188—192°.

21 mg Sbst.: 1.30 ccm N (20°, 750 mm).

C₁₃H₁₇ON. Ber. N 6.90. Gef. N 7.12 (H. Hartmann).

Camphoryl-propionsäure $C_{13}H_{20}O_3$ und ihr Nitril $C_{13}H_{19}ON$, die Hr. Hartmann durch katalytische Reduktion der ungesättigten Stoffe unschwer hat gewinnen können, sollen erst in einer späteren Mitteilung beschrieben werden.

IV) β -(9-Fluorenyliden)-propionsäure (V).

Aus 19.4 g α -Formyl-fluoren⁸⁾, 10.4 g Malonsäure und 10 ccm Pyridin, die wir einen halben Tag miteinander erhitzt hatten, erhielten wir beim Aufarbeiten schließlich ein gelbes von Krystallen durchsetztes Harz (etwa 20 g). Das Harz ließ sich mit kaltem Äther auflösen. Der Rückstand (2.6 g) krystallisierte aus Benzol oder Methanol in farblosen, dünnen Prismen vom Schmp. 202—203° und der Zusammensetzung $C_{16}H_{12}O_2$ der Fluorenyliden-propionsäure.

97.6 mg Subst.: 291.7 mg CO_2 , 46.3 mg H_2O .

$C_{16}H_{12}O_2$. Ber. C 81.32, H 5.12. Gef. C 81.51, H 5.31.

Das vom Äther aufgenommene Harz erwies sich als nicht in Reaktion getretenes α -Formyl-fluoren vom Sdp.₁₃ 198—200°. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin vereinigte es sich glatt zum zugehörigen Dinitro-phenylhydrazon, das aus Chloroform auf Zusatz von Methanol als dunkelgelbes Krystallpulver herauskam; Schmp. 208° (unt. Zers.).

8.115 mg Subst.: 1.096 ccm N (25°, 750 mm).

$C_{20}H_{14}O_4N_4$. Ber. N 14.98. Gef. N 15.18.

Bei unseren Versuchen, die Oxymethylen-Derivate von Phenylessigester, Benzylcyanid und Campher zu Cinchoninsäure-Synthesen nach Döbner zu verwenden, erhielten wir mit β -Naphthylamin in allen Fällen die ohne ihre Beteiligung entstandene 2-Methyl-5.6-benzo-cinchoninsäure, aus Oxymethylen-benzylcyanid und Oxymethylen-campher daneben die „Enamine“ $C_6H_5.C(.CN):CH.NH.C_{10}H_7$ (aus Alkohol gelbe Nadelchen vom Schmp. 190—191°; $C_{19}H_{14}N_2$. Ber. C 84.39, H 5.22. Gef. C 84.51, H 5.42) und $[C_{10}H_{14}O]:CH.NH.C_{10}H_7$ (aus Alkohol gelbliche Blättchen vom Schmp. 186 bis 187°; $C_{21}H_{23}ON$. Ber. C 82.56, H 7.60. Gef. C 82.75, H 7.86).

⁸⁾ W. Wislicenus u. Waldmüller, B. 42, 785 [1909].