

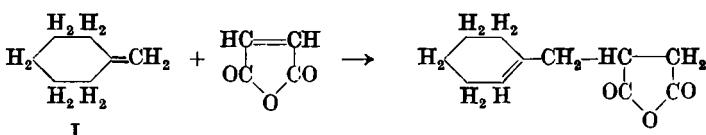
96. Kurt Alder und Heinz Adolf Dortmann: Über substituierende Addition und Dien-Synthese beim Methylen-cyclobutan (IX. Mitteil. über substituierende Additionen) *) **)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln/Rhein]
(Eingegangen am 10. März 1952)

Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an Methylen-cyclobutan stellt in erster Phase (wie diejenige an die höheren Ringhomologen) eine „indirekte substituierende Addition“ vor. Das dabei entstehende Primär-Addukt erleidet als Cyclobuten-Derivat eine thermische Spaltung zum Dien und gibt Veranlassung zur Anlagerung eines zweiten Moleküles Maleinsäure-anhydrid. Bei der Addition von Acrylsäure an Methylen-cyclobutan geht die Isomerisation des Kohlenwasserstoffes zum Isopren der Anlagerung voraus. Das System Methylen-cyclobutan/Eisessig liefert beim Erhitzen u.a. α -Terpinen.

I) Methylen-cyclobutan und Maleinsäure-anhydrid

Im Zuge der Untersuchungen über die Anlagerungen von Maleinsäure-anhydrid an Mono-olefine wurde seinerzeit¹⁾ auch die Addition an Methylen-cyclohexan (I) durchgeführt und als „indirekte substituierende Addition“²⁾ erkannt:



Später haben R. T. Arnold, R. W. Amidon und R. M. Dodson³⁾ den analogen Vorgang beim Methylen-cyclopentan studiert und sind dabei zu dem gleichen Ergebnis gelangt.

Das niedere Ringhomologe der beiden Kohlenwasserstoffe, das Methylen-cyclobutan (II), ist heute ein verhältnismäßig gut zugänglicher Stoff geworden. In neueren Untersuchungen wurde der Nachweis erbracht, daß er den Hauptbestandteil des Kohlenwasserstoff-Gemisches bildet, wie man es nach G. Gustavson⁴⁾ durch Entbromung von Pentaerythrityl-tetrabromid mittels Zinkstaubs in wäßrig-methanolischer Suspension erhält. Es lag nahe, die Addition von Maleinsäure-anhydrid auch auf dieses Olefin, das sich durch seine Spannung von den höheren Ringhomologen unterscheidet, zu übertragen.

Wir fanden, daß beim Erhitzen der Komponenten in benzolischer Lösung im Bombenrohr mit einer Gesamtausbeute von etwa 40 % zwei definierte Pro-

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland, dessen Studien über alicyclische und ungesättigte Systeme die eigenen Bemühungen wertvolle Anregungen verdanken, zu seinem 75. Geburtstag gewidmet. Kurt Alder.

**) VIII. Mitteil.: A. 565, 126 [1949].

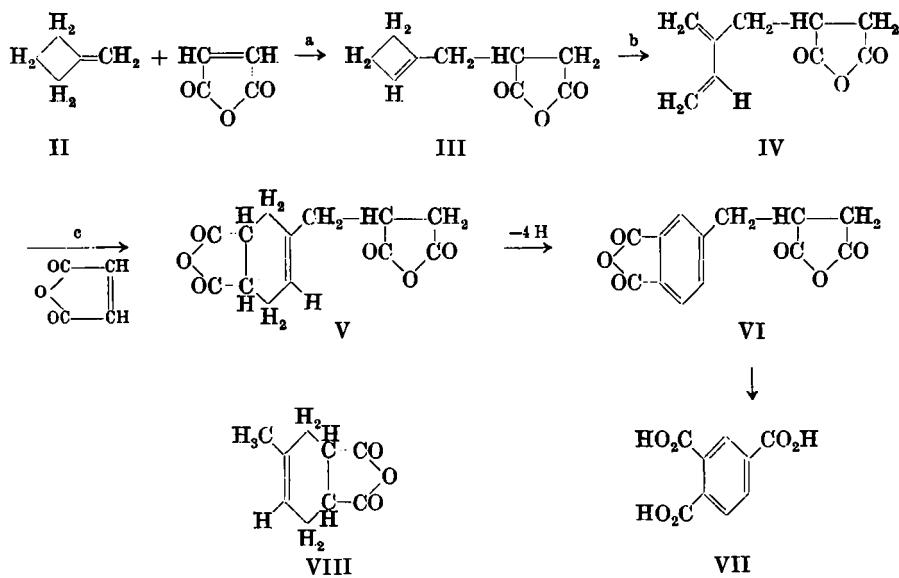
¹⁾ K. Alder u. A. Schmitz, A. 565, 99 [1949].

²⁾ K. Alder, H. Söll u. H. Söll, A. 565, 73 [1949].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 72, 2871 [1950].

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 54, 97 [1896].

dukte entstehen. Der weitaus überwiegende Anteil stellt ein Addukt von 2 Moll. Maleinsäure-anhydrid an 1 Mol. Kohlenwasserstoff vor, während das nur in geringer Menge anfallende zweite Reaktionsprodukt die Komponenten im einfachen Mol.-Verhältnis enthält. Es ist uns gelungen, beide Verbindungen in ihrer Konstitution festzulegen. Bevor wir die Argumente darlegen, auf denen unsere Beweisführung beruht, nehmen wir aus Gründen einer möglichst einfachen Darstellung das Ergebnis vorweg: Das Methylen-cyclobutan (II) addiert zunächst in ganz normaler Weise, d.h. in Analogie zu seinen höheren Ringhomologen 1 Mol. Maleinsäure-anhydrid nach dem Schema (a) einer „indirekten substituierenden Addition“. Das Addukt (III) ist jedoch als Derivat des Cyclobutens mit endocyclischer Doppelbindung instabil und erleidet unter den Versuchsbedingungen bereits einen thermischen Zerfall (b). Dabei entsteht in Übereinstimmung mit den in der „Doppelbindungs-“ oder „Allyl-Spaltungsregel“ zum Ausdruck gebrachten Erfahrungen aus dem Cyclobutens (III) ein Butadien-Abkömmling, nämlich das Isoprenyl- ω -bernsteinsäure-anhydrid (IV). Durch Dien-Synthese mit einem zweiten Mol. Maleinsäure-anhydrid (c) geht aus IV das Endprodukt (V) hervor:



Die Konstitution V für das Dianhydrid folgt aus seinem Abbau durch Dehydrierung mit Schwefel zu VI und anschließender Oxydation zur Trimellitsäure (VII). Die katalyt. Hydrierung der freien Säure von V ergibt die Anwesenheit einer Doppelbindung.

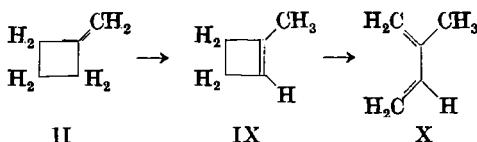
Das Addukt V stellt eine Kombination von einer acyclischen und einer cyclischen Bernsteinsäure-Gruppierung vor. Verbindungen dieses Typus sind in neuerer Zeit⁵⁾ wiederholt beschrieben worden. Man erhält sie überall dort, wo substituierende Addition

⁵⁾ K. Alder u. F. Münz, A. 565, 126 [1949].

mit Dien-Synthesen kombiniert auftreten, wie z. B. bei den Additionen von Maleinsäure-anhydrid an Divinyl-methan $\text{H}_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$, an Diallyl $\text{H}_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$ und an Styrol $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$. Das nähere Studium dieser bislang wenig untersuchten Körperlasse hat ergeben, daß sie in der Hitze zu intramolekularen Keton-Bildungen befähigt sind. Das gleiche gilt auch für die Verbindung V. Eine Beschreibung dieser sekundären Umwandlungen im einzelnen wird an anderer Stelle erfolgen. Sie geben eine Erklärung dafür, daß die bei unseren Additionen erzielten Gesamtausbeuten an definierten Produkten im allgemeinen 40% nicht übersteigen.

Das zweite, bei der Addition von Maleinsäure-anhydrid an Methylen-cyclobutan nur in untergeordneter Menge auftretende Addukt (1:1) führt, dem gleichen Abbau unterworfen, ebenfalls zur Trimellitsäure (VII). Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß es sich dabei um das seit langem⁶⁾ bekannte Anlagerungsprodukt VIII von Maleinsäure-anhydrid an Isopren handelt, eine Folgerung, die sich durch direkten Vergleich bestätigen ließ.

Die Deutung dieser Beobachtung bietet nach unseren beim Hauptprodukt gewonnenen Erkenntnissen keine Schwierigkeit. Dem Übergang III → IV dort würde hier die Bildung von Isopren (X) aus 1-Methyl-cyclobuten-(1) (IX) entsprechen; da nach übereinstimmenden neueren Erfahrungen⁷⁾ Methylen-cyclobutan-präparate (II) aus Pentaerythrityl-tetrabromid frei von 1-Methyl-cyclobuten-(1) (IX) sind, muß sich der Übergang des semicyclischen Systems in das endocyclische und dessen Umwandlung in das Isopren (X) schon merklich unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen abspielen:



Die Neigung des Cyclobutens, bei höheren Temperaturen in Butadien überzugehen, ist bereits bei seiner ersten Darstellung von R. Willstätter und W. v. Schmaedel⁸⁾ festgestellt worden. Daß es sich dabei um einen ausgesprochenen thermischen Effekt handelt, haben J. D. Roberts und C. W. Sauer⁹⁾ neuerdings bestätigt.

Sie erhielten bei dem Versuch, den Xanthogensäureester des Cyclobutanol durch Eintropfen in siedendes Diphenyl (Sdp.₇₆₀ 255°) pyrolytisch zu zersetzen, reines Butadien an Stelle von Cyclobuten, während der analoge Versuch in der Reihe des Cyclopentanols programmgemäß zum Cyclopenten führte. Den ungleichen Reaktionsverlauf in beiden Fällen auf einen von den Autoren angenommenen verschiedenen Elektronen-Mechanismus zurückzuführen, erscheint nicht notwendig; vielmehr dürfte auch beim Abbau des Cyclobutanol nach Tschugaeff sicher primär Cyclobuten entstehen, das nach unseren Erfahrungen erst nachträglich in Butadien übergeht.

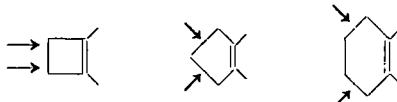
Ob die beim Cyclobuten und beim Cyclopenten verschieden stark ausgeprägte Neigung des Cycloolefins zur Pyrolyse im ersten Falle ausschließlich auf das Konto der dort herrschenden Ringspannung zu setzen ist, möchten

⁶⁾ O. Diels u. K. Alder, A. 470, 101 [1929].

⁷⁾ W. Shand, V. Schomaker u. J. R. Fischer, Journ. Amer. chem. Soc. 66, 636 [1944]; J. Goubeau u. J. Sander, B. 82, 176 [1949].

⁸⁾ B. 38, 1992 [1902]. ⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 71, 3925 [1949].

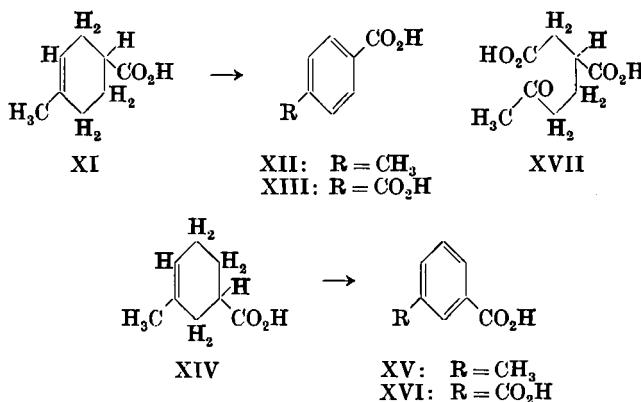
wir dahingestellt sein lassen. Sicher ist, daß eine von der „Doppelbindungsregel“ geforderte Schwächung der zum π -Elektronensystem β,γ -ständigen σ -Bindung im Falle des Cyclobutens maximal ausgeprägt sein muß. Hier wirken die von der Doppelbindung nach beiden Seiten hin ausgehenden Einflüsse bei der gleichen σ -Bindung zusammen, was bei den höheren Homologen des Cyclobutens nicht mehr der Fall ist:



II) Methylen-cyclobutan und Acrylsäure

Die Addition der beiden Komponenten erfolgt unter den gleichen Bedingungen, wie sie oben für das Maleinsäure-anhydrid angegeben sind. Das Reaktionsprodukt, das mit etwa 45 % Ausbeute gefaßt wird, besteht aus 3 Addukten, die die beiden Addenden ausnahmslos im Mol.-Verhältnis 1:1 enthalten.

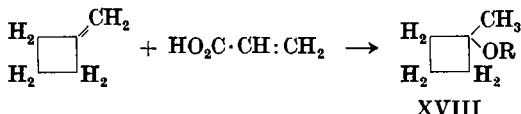
Das Ausbleiben eines Adduktes von 2 Moll. Acrylsäure bzw. Philodien mit 1 Mol. Kohlenwasserstoff erklärt sich zwanglos daraus, daß bei der Acrylsäure allgemein die H-Acceptor-Funktion viel schwächer ausgeprägt ist als beim Maleinsäure-anhydrid. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, daß hier – anders als beim Maleinsäure-anhydrid – die thermische Spaltung des Cyclobutens-Systems der indirekten substituierenden Addition vollständig den Rang abläuft. So kommt es, daß zwei der drei Addukte durch Dien-Synthese von Isopren mit Acrylsäure zustande kommen. Es handelt sich um die 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoësäure¹⁰⁾ (XI) und um die 3-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoësäure (XIV). Sie lassen sich durch Dehydrierung zu den entsprechenden



Methylbenzoësäuren (XII u. XV) aromatisieren, deren Oxydation in bekannter Weise Terephthal-(XIII) und Isophthalsäure (XVI) ergibt. Die Ozonisation des Adduktes XI, die wir vor der Erkenntnis der hier entwickelten Zusammenhänge studierten, ergab die noch unbekannte Ketodicarbonsäure XVII.

¹⁰⁾ E. Lehmann u. W. Paasche, B. 68, 1068 [1935].

Das dritte Addukt stellt im Gegensatz zu den beiden ersten keine freie Säure, sondern einen Ester vor. Seine Verseifung ergibt das tertiäre 1-Oxy-1-methyl-cyclobutan (XVIII; R=H). Als Konkurrenzreaktion zur thermischen Spaltung verläuft mithin offenbar die folgende Anlagerung:

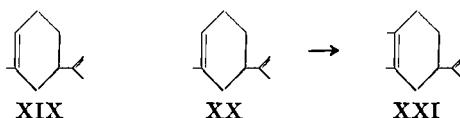


Die Konstitution des Esters (XVIII; R=CO·CH₂CH₂) ist im Versuchsteil durch weitere Angaben sichergestellt.

III) Methylen-cyclobutan und Eisessig

Die im vorangehenden dargelegte Neigung des Methylen-cyclobutans (II), bei höheren Temperaturen in das System des Isoprens überzugehen, hat uns veranlaßt, auch die Veränderungen zu untersuchen, die der Kohlenwasserstoff in Abwesenheit von Philodienen wie Maleinsäure-anhydrid oder Acrylsäure erleidet. Wenngleich diese Studien noch nicht abgeschlossen sind, so liegen doch Ergebnisse vor, die mit dem eben Gesagten in bestem Einklang stehen.

So erhielten wir, als wir eine Lösung von Methylen-cyclobutan in Eisessig den gleichen Bedingungen aussetzten, wie sie bei den Additionen von Maleinsäure-anhydrid eingehalten wurden, neben dem Acetat des 1-Oxy-1-methyl-cyclobutans (XVIII; R=CO·CH₃) ein Gemisch von Verbindungen, aus dem sich bislang das α -Terpinen (XXI) isolieren ließ. Wir gehen kaum fehl in der Annahme, daß wir es mit einem Umwandlungsprodukt des primär durch Dimerisation von Isopren entstandenen Dipentens (XX) zu tun haben:



Es ist bekannt, daß über die Dimerisation des Isoprens, die je nach den angewandten Bedingungen zum Dipren (XIX) oder zum Dipenten-(XX)-Typ führen kann, das letzte Wort noch nicht gesprochen ist¹¹⁾. Nach den vorliegenden Literaturangaben ist die Temperatur, bei welcher die Dimerisierung durchgeführt wird, für ihren Verlauf von ausschlaggebender Bedeutung. Das Besondere unseres Falles liegt in dem Umstand, daß hier Isopren-Präparate im Zustande ihrer Entstehung aus Methylen-cyclobutan umgewandelt werden, und daß somit alle während des Aufheizens möglichen Komplikationen fortfallen. Wir sind damit beschäftigt, unsere Präparate in ihrer Zusammensetzung mit den auf üblichem Wege aus Isopren erhaltenen zu vergleichen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

¹¹⁾ K. Alder u. W. Vogt, A. 564, 115 [1949]; dortselbst weitere Literaturangaben.

Beschreibung der Versuche

Methylen-cyclobutan (II): Für die Herstellung des Gustavsonschen Kohlenwasserstoff-Gemisches benutzen wir eine ähnliche Apparatur, wie sie von W. Shand, V. Schomaker u. J. R. Fischer¹²⁾ beschrieben worden ist. Ein 4 l.-Dreihalskolben mit Tropftrichter, gut wirkendem mechanischem Rührer und einem 40 cm langen, luftgekühlten Kolonnenrohr ohne Füllkörper, auf das man einen absteigenden Kühler mit Kühlfinger und Thermometer aufsetzt, wird mit einer innigen Mischung von 400 g rohem Pentaerythrityl-tetrabromid¹²⁾ und 410 g Zinkstaub beschickt und der Inhalt mit 600 ccm Wasser vorsichtig aufgeschlämmt. Den absteigenden Kühler speist man mittels einer Umlaufpumpe mit Eiswasser, die Vorlage wird mit einem Methanol-Trockeneis-Gemisch gekühlt.

Dann heizt man die Reaktionsmischung auf dem Wasserbad langsam auf 85° an und fügt unter fortwährendem Rühren über einen Zeitraum von 2 Stdn. anteilweise insgesamt 300 ccm Methanol hinzu. Das Kohlenwasserstoff-Gemisch destilliert bei Temperaturen zwischen 30° und 45° langsam ab.

Gegen Ende der Reaktion wird die Badtemperatur auf 95° erhöht, um die letzten Spuren Kohlenwasserstoff mit etwas Alkohol überzutreiben. Man wäscht das Destillat mit 50 ccm Wasser und trocknet bei 0° über Chlorcalcium.

In einer Reihe von Ansätzen schwankte die Ausbeute zwischen 70 und 85%. 400 g des auf diese Weise erhaltenen Produktes werden durch eine 1.50 m hohe Kolonne (lichte Weite 15 mm, Füllung V2A-Schnecken) bei einem Rücklaufverhältnis 15 : 1 rektifiziert. Die Temperatur steigt langsam von 30 auf 41°. Nachdem dieser Punkt erreicht ist, wird das Rücklaufverhältnis aufgegeben und der restliche Kohlenwasserstoff abdestilliert. Etwa 70% des eingesetzten Materials gehen bei 41–42° über. Ein solchermaßen gereinigtes Methylen-cyclobutan wird für die nachfolgend beschriebenen Additionen verwandt.

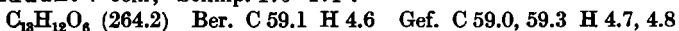


Aus dem Destillations-Rückstand kann man durch sorgfältiges Fraktionieren einen zweiten Anteil vom Sdp.₇₅₀ 168° isolieren. Es liegt vermutlich ein Äther vor. Von seiner Konstitutionsaufklärung wurde abgesehen.

I) Methylen-cyclobutan und Maleinsäure-anhydrid

A) Das Addukt 1 : 2 (V)

25 ccm Methylen-cyclobutan (II), 50 ccm trockenes Benzol und 50 g Maleinsäure-anhydrid werden in einem Bombenrohr 30 Stdn. auf 190–195° erhitzt. Nach dem Erkalten und Öffnen des Rohres spült man den aus zwei Schichten bestehenden Inhalt mit trockenem Aceton in ein geräumiges Becherglas. Bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur verdunstet ein großer Teil der Lösungsmittel und das Addukt (1 : 2) (V) fällt als feinkristallines Pulver aus. Man saugt es ab und wäscht es mit wenig kaltem Aceton nach. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge, wiederholte Aufnahme des viscosen, harzigen Rückstandes in Aceton und langsames Eindunsten kann eine zusätzliche Menge des krist. Adduktes V erhalten werden. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 24.5 g (35% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus trockenem Aceton gewinnt man das Addukt V rein; Schmp. 170–171°.

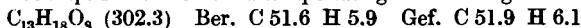


Beim längeren Stehen an der Luft geht das Dianhydrid V in eine Tetracarbon-säure vom Schmp. 165–166° (aus Eisessig) über.

Katalytische Hydrierung: Man löst 1 g dieser Tetracarbon-säure in Essigester und schüttelt den Ansatz mit Platindioxyd als Katalysator in einer Wasserstoff-atmosphäre. Dabei wird die für eine Doppelbindung ber. Menge Wasserstoff im Laufe eines Tages aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat

¹²⁾ Die Darstellung des Pentaerythrityl-tetrabromides erfolgt in Anlehnung an die von H. Schurink, Org. Syntheses, Vol. 17, 37, gegebene Vorschrift.

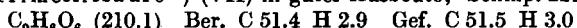
i. Vak. zur Trockne ein. Aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, zeigt die hydrierte Tetracarbonsäure den Schmp. 193°. Verd. Kaliumpermanganat-Lösung wird nicht entfärbt.



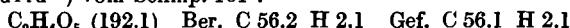
Dehydrierung zum Dianhydrid VI: 1.5 g Addukt V und 1.4 g Schwefel werden innig vermischt und in einem Reagensglas bei einer Ölbadtemperatur von 240–245° 2½ Stdn. erhitzt. Die nach der üblichen Aufarbeitung (Aufnehmen des Dehydrierungsproduktes in überschüss. Soda-Lösung, Nachoxydation mit Kaliumpermanganat in der Kälte, Wegnahme des überschüss. Oxydationsmittels mit Natriumhydrogensulfatlauge, Entfernung etwaiger alkaliunlöslicher Anteile durch Ausäthern, Ansäuern, Filtrieren, Eindampfen zur Trockne i. Vak., Aufnahme der Säure durch Auskochen mit trockenem Aceton) erhaltene Tetracarbonsäure (entspr. VI) konnte nur als Öl isoliert werden.

Auch die Dehydrierung mit Selendioxyd in Eisessig oder Essigsäureanhydrid ergab ein öliges Produkt.

Oxydation zu Trimellitsäure (VII): Das Dehydrierungsprodukt VI wird zunächst durch mehrmaliges Einengen mit konz. Salpetersäure ($d = 1.44$) auf dem Drahtnetz voroxydiert. Schließlich führt man den Abbau der Seitenkette durch 6 stdg. Erhitzen auf 165° im Einschlußrohr zu Ende. Nach dem Abdampfen der Salpetersäure i. Vak. erhält man die Trimellitsäure¹³⁾ (VII) in guter Ausbeute; Schmp. 221° (aus Eisessig).

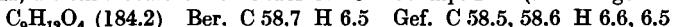


Durch Erhitzen über den Schmelzpunkt und anschließende Sublimation i. Vak. erhält man das Anhydrid¹³⁾ vom Schmp. 161°.

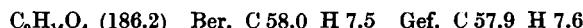


B) Das Addukt 1:1 (VIII)

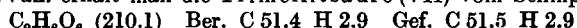
Die bei der Isolierung von Addukt V anfallenden Aceton-Benzol-Mutterlaugen werden nach Entfernung der Lösungsmittel i. Vak. destilliert. Dabei erhält man nach einem aus unverändertem Maleinsäure-anhydrid bestehenden Vorlauf eine bei 155–160°/13 Torr siegende Fraktion (3 g). Sie wird in Soda-Lösung aufgenommen, angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterbleibt die Dicarbonsäure (entspr. VIII) als ein alsbald erstarrendes Öl vom Schmp. 155° (aus Essigester-Ligroin).



Katalytische Hydrierung: 0.7 g Addukt VIII werden in 100 ccm Essigester gelöst und mit Platindioxyd als Katalysator hydriert. Dabei wird die für eine Doppelbindung ber. Menge Wasserstoff glatt aufgenommen; Schmp. 165°¹⁴⁾ (aus Essigester-Ligroin).



Dehydrierung und oxydativer Abbau: 1 g Addukt VIII und 0.35 g Schwefel werden in einem Ölbad 2½ Stdn. auf 230–235° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsgut in konz. Salpetersäure auf, engt mehrere Male auf dem Drahtnetz ein und oxydiert schließlich 6 Stdn. bei 160° im Einschlußrohr. Nach dem Verdampfen der Salpetersäure i. Vak. erhält man die Trimellitsäure (VII) vom Schmp. 221°.



Im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft¹⁵⁾ tritt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein.

II) Methylen-cyclobutan und Acrylsäure

Zwei Bombenrohre mit je 20 ccm Methylen-cyclobutan (II), 35 ccm frisch dest. Acrylsäure und 40 ccm trockenem Benzol werden 30 Stdn. auf 200° erhitzt. Der Inhalt

¹³⁾ Die Literatur gibt für die Trimellitsäure den Schmp. 224–225° (A. v. Baeyer, B. 32, 2445 [1899]) bzw. 221° (M. Freund u. K. Fleischer, A. 373, 322 [1910]) u. für ihr Anhydrid den Schmp. 157–158° (A. von Baeyer, A. 106, 341 [1873]) bzw. 162.5 bis 163° (W. Schultze, A. 359, 142 [1908]) an.

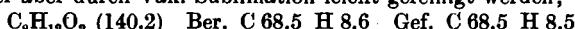
¹⁴⁾ Von einer Trennung des entstehenden Isomerengemisches (siehe D. Craig, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 1678 [1950]) wurde abgesehen. ¹⁵⁾ s. oben.

beider Röhre wird nach dem Erkalten und Öffnen mit wenig Benzol in einen Rundkolben gespült. Man destilliert das Benzol und die überschüss. Acrylsäure i. Vak. ab und fängt die zwischen 120 und 145°/13 Torr übergehenden Anteile gesondert auf. Ausb. etwa 45% d. Th. (bez. auf eingesetztes Methylen-cyclobutan).

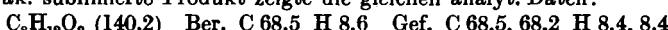
Das so gewonnene Destillat wird in der gleichen Menge Äther aufgenommen und mit einem Überschuß verd. kalter Kalilauge mehrmals intensiv durchgeschüttelt. Die währ.-alkal. Schicht wird alsdann mit Salzsäure angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Calciumchlorid und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 18 g eines Säuregemisches, das einer erneuten Destillation i. Vak. unterworfen wird; Sdp.₁₃ 130–138°.

Der Inhalt der Vorlage kristallisiert nach dem Einstellen in Eiswasser zum großen Teil durch¹⁶). Man saugt ab, nimmt das Filtrat in wenig niedrig siedendem Petroläther auf und läßt das Lösungsmittel im Eisschrank langsam abdunsten. Durch wiederholtes Absaugen der krist. Anteile, neuerliches Aufnehmen der öligen Filtrate in Petroläther und langsames Abdunsten desselben bei 0° erhält man schließlich 7.2 g des krist. Adduktes XI und 7.9 g des öligen Adduktes XIV.

Addukt XI: Die Adduktsäure kann durch Umkristallisieren aus viel Wasser, wenig Petroläther, oder aber durch Vak.-Sublimation leicht gereinigt werden; Schmp. 100°¹⁰).



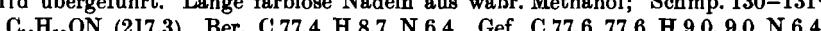
Das i. Vak. sublimierte Produkt zeigte die gleichen analyt. Daten:



Anilid: 2 g Säure XI werden mit Diazomethan verestert und in das Anilid übergeführt. Lange farblose Nadeln vom Schmp. 154° (aus währ. Methanol).



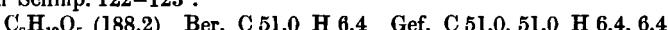
Hydriertes Anilid: Man hydriert 2 g Säure XI vom Schmp. 100° mit Platin-dioxyd in Essigester. Die für 1 Doppelbindung ber. Wasserstoffmenge wird innerhalb einiger Stunden aufgenommen. Der nach dem Filtrieren und Abdestillieren des Essigesters hinterbleibende Rückstand wird mit Diazomethan verestert und sogleich in das Anilid übergeführt. Lange farblose Nadeln aus währ. Methanol; Schmp. 130–131°.



Hydrazid: 1.5 g Addukt XI werden mit Diazomethan verestert und mit Hydrazinhydrat in Methanol-Lösung in das Hydrazid übergeführt. Lange, seidig glänzende Nadeln vom Schmp. 151–152° (aus Wasser).



Ozonisation: Man löst 2.5 g des Adduktes XI in 100 ccm Essigester und ozonisiert unter Eiskühlung mit einem lebhaften, 3–4% Ozon enthaltenden Sauerstoffstrom so lange, bis freies Ozon durch Kaliumjodid-Stärkepapier nachgewiesen werden kann. Die Lösung wird mit einer Spatelspitze Platindioxyd sowie einigen Tropfen Methanol versetzt und anschließend hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme filtriert man vom Katalysator ab und destilliert den Essigester zum weitaus größten Teil ab. Den verbleibenden Rest gibt man in eine geräumige Kristallisationschale und überläßt ihn an der Luft der Nachoxydation. Nach etwa 14 Tagen ist die ölige Masse vollkommen kristallisch erstarrt. Die Ketodicarbonsäure XVII bildet aus Essigester-Ligroin farblose, harte Blöcke vom Schmp. 122–123°.



Das Semicarbazone schmilzt bei 178° (aus Wasser).



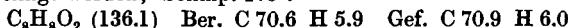
Dehydrierung: 1 g des Adduktes XI vom Schmp. 100° wird mit 4 ccm konz. Schwefelsäure etwa 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt¹⁷). Daraufhin gießt man die Reaktionsmischung auf Eis und erhält so die *p*-Toluylsäure¹⁸) (XII) in guter

¹⁶⁾ Sollte während der Destillation bereits Kristallisation eintreten, so muß das Wasser aus dem Kühlmantel abgelassen werden.

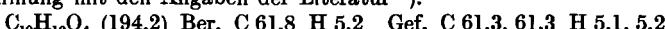
¹⁷⁾ U. Stephan u. V. Helle, B. 85, 2154 [1902].

¹⁸⁾ M. L. v. Scherpenzeel, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 20, 1, 156 [1901].

Ausbeute. Sie kann durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser oder Sublimation i. Vak. leicht gereinigt werden; Schmp. 178°.

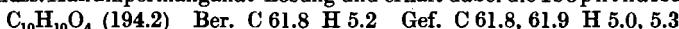


1.4 g Addukt XI und 0.64 g Schwefel werden $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 230–235° erhitzt. Nach dem Erkalten löst man das Reaktionsprodukt in überschüss. Soda-Lösung und versetzt so lange mit einer gesätt. Kaliumpermanganat-Lösung, bis deren Farbe in der Siedehitze längere Zeit bestehen bleibt. Anschließend reduziert man das überschüss. Kaliumpermanganat mit Natriumhydrogensulfit und säuert an. Dabei fällt die Terephthalsäure (XIII) als farbloses flockiges Pulver aus. Man saugt ab und verestert sie mit Diazomethan. Der Schmp. des Terephthalsäure-dimethylesters liegt bei 140° (aus Methanol), in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur¹⁹⁾.



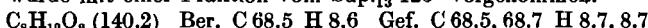
Dehydrierung: 1.4 g öliges Addukt XIV werden mit 0.64 g Schwefel $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 230–235° erhitzt. Nach dem Erkalten löst man das Reaktionsprodukt in überschüss. Soda-Lösung und versetzt die Lösung in der Kälte bis zur Farbbeständigkeit mit einer 4-proz. Kaliumpermanganat-Lösung. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man durch Vakuum-Sublimation die *m*-Toluylsäure (XV) vom Schmp. 110°.

Einen gleichen Ansatz kocht man nach der Dehydrierung bis zur Farbbeständigkeit mit überschüss. Kaliumpermanganat-Lösung und erhält dabei die Isophthalsäure (XVI).



Die Säure wird mit Diazomethan in ihren Dimethylester vom Schmp. 68°²⁰⁾ übergeführt.

Acrylsäureester des 1-Oxy-1-methyl-cyclobutans (entspr. XVIII): Die beim Ausschütteln mit verd. Kalilauge zurückbleibende äther. Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleiben rund 10 g eines ölichen Produktes, das zwischen 120 u. 132°/13 Torr siedet. Die Analyse wurde mit einer Fraktion vom Sdp.₁₃ 125° vorgenommen.



Ozonisation von XVIII: 2 g des Esters XVIII werden in 70 ccm Essigester gelöst und unter Eiskühlung ozonisiert.

Nach Zugabe von wenig Platindioxyd und einigen Tropfen Methanol wird das Ozonid hydrierend gespalten. Ist die Wasserstoffaufnahme beendet, so destilliert man den Essigester in eine salzaure Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin hinein. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol wiederholt umkristallisiert. Man erhält in nicht sehr guter Ausbeute das 2,4-Dinitro-phenylhydrazen des Formaldehyds vom Schmp. 160°.



Verseifung: 8.0 g Ester XVIII werden mit überschüss. konz. methylalkohol. Kalilauge 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man läßt die Lösung erkalten, verdünnt sie mit dem doppelten Vol. Wasser und äthert sie erschöpfend aus. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Dabei geht nach einem kleinen Vorlauf die Hauptmenge des 1-Oxy-1-methyl-cyclobutans bei 117–120° über.

Das Phenylurethan schmilzt in Übereinstimmung mit der Literatur²¹⁾ bei 139° (aus Essigester).



Nach dem Ansäuern der stark alkalischen Lösung erhält man noch etwa 3.5 g eines Säuregemisches, aus dem durch Behandeln mit Petroläther etwa 1.5 g der Säure XI vom Schmp. 100° isoliert werden können²²⁾.

¹⁹⁾ A. v. Baeyer, A. 245, 140 [1888].

²⁰⁾ A. v. Baeyer u. V. Villiger, A. 276, 258 [1893].

²¹⁾ N. Demjanow u. M. Dojarenko, C. 1913 I, 2027.

²²⁾ Dieser Restanteil der Säure XI lag im Reaktionsgemisch zunächst als Lacton vor (vergl. E. Lehmann u. W. Paasche, Fußn. ¹⁰⁾).

III) Methylen-cyclobutan (II) und Eisessig

20 ccm Methylen-cyclobutan und 20 ccm Eisessig werden 48 Stdn. in einem Bombenrohr auf 200° erhitzt. Man versetzt den Rohrinhalt mit Wasser und trennt das abgeschiedene Öl von der Essigsäure ab. Nach dem Durchschütteln mit verd. Soda-Lösung und Wasser erhält man etwa 9 g eines zwischen 140° und 200° siedenden Gemisches.

1-Oxy-1-methyl-cyclobutan-acetat (entspr. XVIII): Durch Verseifen der zwischen 130° und 160° siedenden Fraktion mit methyalkohol. Kalilauge gewinnt man auf die bereits beschriebene Weise das bei 120° siedende 1-Oxy-1-methyl-cyclobutan, das durch sein Phenylurethan vom Schmp. 139° charakterisiert wird.

α-Terpinen (XXI): 4 g einer zwischen 170° und 185° siedenden Fraktion werden mit 2 g Maleinsäure-anhydrid in wenig Äther gelöst und 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend destilliert man den Äther, die nicht umgesetzten Kohlenwasserstoffe und das überschüss. Maleinsäure-anhydrid ab und nimmt den Rückstand in konz. heißer Soda-Lösung auf. Nach längerem Kochen fällt ein schwerlösliches Natrium-Salz in charakteristischen, fettig glänzenden Schuppen aus. Die freie Säure wird durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt und anschließende Sublimation i. Vak. in ihr Anhydrid vom Schmp. 62–63° übergeführt.

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.3) Ber. C 71.8 H 7.7 Gef. C 71.7 H 7.9

Das Anhydrid erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit dem Addukt von Maleinsäure-anhydrid an α-Terpinen^{23).}

Die Untersuchung der übrigen Reaktionsprodukte wird fortgesetzt.

97. Adolf Butenandt und Hans-Georg Schlossberger: Über 3,4-Dioxy-kynurein, seine Synthese und physiologische Bedeutung*)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität, Tübingen]

(Eingegangen am 19. März 1952)

d,l-3,4-Dioxy-kynurein wurde nach dem Prinzip der 3-Oxy-kynurein-Synthese von A. Butenandt und G. Hallmann synthetisiert. Es ist unter den Bedingungen der üblichen Standardteste 1.) unwirksam im Augenpigment-Bildungsprozeß an *Drosophila* und *Ephestia* und vermag 2.) bei *Neurospora crassa* Nicotinsäureamid nicht zu ersetzen. Nach diesen Ergebnissen kann 3,4-Dioxy-kynurein weder als Zwischenprodukt der Ommochrom- noch der Nicotinsäure-Synthese aus Tryptophan angesprochen werden. Das Enzym Kynureinase (nach O. Wiss aus Ratten- bzw. Schweineleber) spaltet 3,4-Dioxy-kynurein in Alanin und 3,4-Dioxy-antranilsäure; da dieses Enzym auch in *Neurospora* nachweisbar ist, stellt somit auch 3,4-Dioxy-antranilsäure kein Zwischenprodukt der Nicotinsäure-Synthese aus Tryptophan dar.

Vor 2 Jahren wurde von uns das 3-Oxy-kynurein (III) als Intermediärprodukt des Tryptophanstoffwechsels entdeckt. Es wurde in der natürlich vorkommenden *l*-Form aus Fliegenpuppen (*Calliphora erythrocephala*) isoliert und als Racemat auf synthetischem Wege gewonnen^{1).} Die physiologische

²³⁾ O. Diels, W. Koch u. H. Frost, B. 71, 1163 [1938]; N. F. Goodway u. T. F. West, Journ. chem. Soc. London 1940, 702.

*) Herrn Geheimrat H. Wieland zum 75. Geburtstag.

¹⁾ A. Butenandt, W. Weidel u. H. Schlossberger, Ztschr. Naturforsch. 4b, 242 [1949].