

HANS PLIENINGER und GUNDA KEILICH

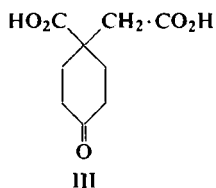
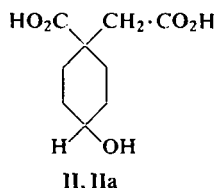
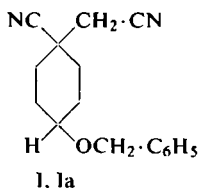
Die Synthese einer zweiten (stereoisomeren) Tetrahydroprephen-säure und ihre sterische Zuordnung

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

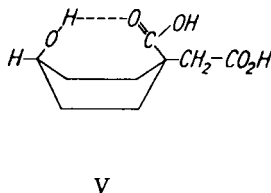
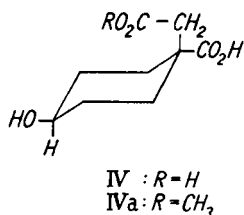
(Eingegangen am 15. Juni 1959)

Das aus den Mutterlaugen des Dinitrils I isolierte stereoisomere Dinitril Ia wurde in eine zweite Tetrahydroprephen-säure verwandelt. Die Konfigurationen von I und Ia wurden über die Dicarbonsäuren IV und V ermittelt. Damit liegen auch die Konfigurationen der beiden Tetrahydroprephen-säuren fest.

Kürzlich¹⁾ wurde über die Synthese einer Tetrahydroprephen-säure berichtet. Die Umsetzungen führten über ein Dinitril der Formel I.



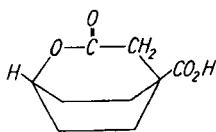
Damals war nicht ermittelt worden, ob die Benzyloxygruppe *cis* oder *trans* zu der $-\text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ -Gruppe steht. Aus den Mutterlaugen des damals rein isolierten Dinitrils (I) vom Schmp. $134-135^\circ$ ließ sich eine isomere Verbindung vom Schmp. 55° gewinnen (Ia). Verseifung und Hydrogenolyse der niedrig-schmelzenden Verbindung führten zu einer Hydroxydicarbonsäure (IIa), die sich von der früher dargestellten isomeren Säure (II) im Schmp. und IR-Spektrum wesentlich unterscheidet. So liegt die Bande der OH-Schwingung von II bei $3350/\text{cm}$ (durch intramolekulare Wasserstoff-Brücke verschoben), was mit Formel V vereinbar ist, die OH-Bande von IIa bei $3500/\text{cm}$, was mit der Formel IV übereinstimmt. (Nur schwach assoziiert.)



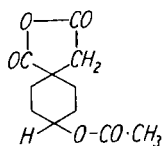
Bei der Oxydation der Hydroxylgruppe zur Ketogruppe entsteht aus beiden Säuren (II und IIa) die gleiche Ketosäure III. Es galt nun, auf chemischen Wege festzustellen, ob die Verbindung IIa die Konfiguration IV oder V besitzt.

¹⁾ H. PLIENINGER und H. J. GRASHOFF, Chem. Ber. 90, 1973 [1957].

Bei der Veresterung unter milden Bedingungen (Methanol und wenig Acetylchlorid bei 0°) erhält man aus IIa einen Monomethylester. Da sich bekanntlich primäre Carboxylgruppen schneller verestern lassen als tertiäre, kann geschlossen



VI

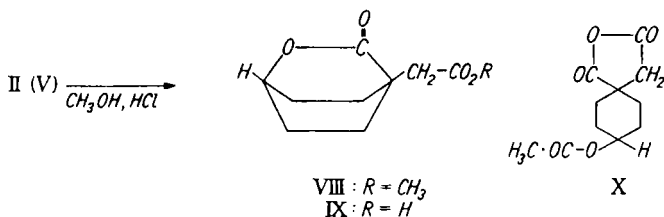


VII

werden, daß die $-\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ -Gruppe verestert wurde. Eine Lactonbildung der noch freien Carboxylgruppe mit der Hydroxylgruppe wurde hierbei nicht beobachtet, da offenbar keine günstige Konstellation zur 7-Ring-Lactonbildung vorliegt.

Unter den etwas drastischeren Bedingungen einer Lactonisierung mit Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol bildet sich ein Lacton; hierbei geht jedoch die Methoxylgruppe nach Art einer Umesterung verloren. Bei der gleichen Behandlung entsteht aus IIa das gleiche Lacton.

Offenbar steht im Monomethylester von IIa die Carbomethoxygruppe in *cis*-Stellung zur Hydroxylgruppe, und man muß für ihn die Formel IVa und für das Lacton die Formel VI annehmen. Daraus ergibt sich Formel IV für Verbindung IIa.



In Übereinstimmung damit gibt der Monomethylester von IIa (IVa) das gleiche Hydrazid wie das Lacton VI. Beim Kochen mit Acetanhydrid entsteht aus IIa nicht das Lacton VI, sondern ein an der Hydroxylgruppe acetyliertes Anhydrid VII.

Zur Kontrolle haben wir analoge Umsetzungen auch bei der isomeren Hydroxydicarbonsäure II durchgeführt. Hierbei ergibt sich folgendes:

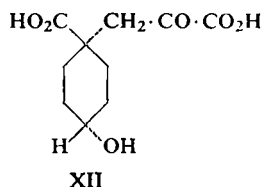
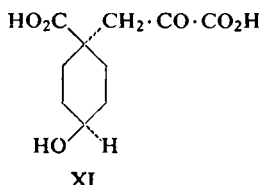
Bei der schonenden Veresterung erhält man unter *gleichzeitiger Lactonisierung* einen Halbesther, für den jetzt nur noch die Formel VIII in Frage kommt. Offenbar steht hier (wie in Formel V) die tertiäre Carboxylgruppe in *cis*-Stellung zur Hydroxylgruppe, so daß leicht das 6-Ring-Lacton gebildet wird. Zur gleichen Verbindung VIII kommt man auch in zwei Stufen, wenn man II in Benzol mit Toluolsulfonsäure bei 80° zu IX lactonisiert und dann verestert.

Diese Umsetzungen sind mit der Strukturformel V für Verbindung II in gutem Einklang.

Beim Kochen mit Acetanhydrid entsteht aus II ebenfalls ein acetyliertes Anhydrid (X).

Die Dicarbonsäure II hat demnach die Konfiguration V.

Mit dieser Zuordnung liegt auch die Konfiguration der früher dargestellten Tetrahydroprephensäure¹⁾ fest, da diese Säure aus dem Dinitril I gewonnen war und dieses Dinitril wiederum Ausgangsmaterial für II ist. Für diese Tetrahydroprephensäure ergibt sich demnach die Konfiguration XI.



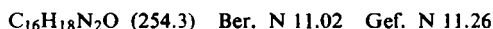
Schließlich wurde aus dem Dinitril Ia in Umsetzungen, die dem damaligen Verfahren entsprechen, die zweite (stereoisomere) Tetrahydroprephensäure dargestellt. Sie wurde als Bariumsalz und Dinitrophenylhydrazon charakterisiert. Beide Tetrahydroprephensäuren kristallisieren beim längeren Stehenlassen. Der neuhergestellten Säure kommt die Konfiguration XII zu.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sei an dieser Stelle für großzügige Förderung dieser Arbeit gedankt. Eine Zuwendung des VERBANDES DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und Chemikalien aus der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, haben die Arbeit wirkungsvoll unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Benzoyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-dinitril (Ia): Die gesammelten Mutterlaugen des Dinitrils, Schmp. 135–136°¹⁾, werden i. Vak. eingedampft und der dunkle, teilweise kristalline Rückstand in Gegenwart von Tierkohle aus Alkohol umkristallisiert. Beim Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur kristallisiert erst das hochschmelzende Dinitril I aus, das abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wird, Schmp. 135–136°.

Das isomere *Dinitril Ia* fällt erst beim Abkühlen der Lösung auf 0° aus und wird nach dem Absaugen und Trocknen nochmals auf die gleiche Weise von dem höherschmelzenden Dinitril abgetrennt. Farblose Nadeln vom Schmp. 55–57° (aus Methanol/Wasser). Die Menge an I und Ia ist etwa gleich.



4-Benzoyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (Reihe a): 25.4 g Ia vom Schmp. 55–57° werden mit einer Mischung von 60 g Kaliumhydroxyd, 85 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol so lange unter Rückfluß gekocht, bis die Entwicklung von Ammoniak aufhört (50–60 Std.). Die abgekühlte Lösung wird in 500 ccm kaltes Wasser gegossen und unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure auf p_{H} 1 angesäuert. Nach 4 stdg. Stehenlassen in Eiswasser wird der ausgefallene, farblose, kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 27.6 g (95% d. Th.). Farblose, glänzende Spieße vom Schmp. 139–141°.



Die isomere Dicarbonsäure, dargestellt aus dem Dinitril I, schmilzt bei 120–125°.

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (IIa): 5 g 4-Benzoyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) vom Schmp. 139–141° in 100 ccm Methanol werden in Ge-

genwart von Pd/Kohle (5-proz.) bei 20°/760 Torr hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man eine farblose, kristalline Verbindung, die durch Auskochen mit Benzol von Verunreinigungen befreit wird. Ausb. 2.7 g (78% d. Th.). Farbloses, kristallines Pulver vom Schmp. 170–174°.

$C_9H_{14}O_5$ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.44 H 6.72

Die isomere Säure II schmilzt bei 155–162°¹⁾.

4-Oxo-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (III): Zu einer Lösung von 6 g *IIa* vom Schmp. 170–174° in 50 ccm Eisessig wird bei 15–20° unter kräftigem Rühren ein Gemisch von 4 g Kaliumdichromat, 4.8 ccm konz. Schwefelsäure und 25 ccm Wasser im Verlauf von 30 Min. tropfenweise zugegeben. Man läßt die dunkelgrüne Reaktionslösung 2 Stdn. in kaltem Wasser und danach 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, saugt ab und wäscht den zurückbleibenden violetten Chromsalzrückstand mit Wasser aus. Das erhaltene Filtrat wird kontinuierlich mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der teilweise kristalline Rückstand wird mit Äther verrieben und mit wenig kaltem Äther gewaschen. Ausb. 3.6 g (60% d. Th.). Aus Wasser umkristallisiert, farblose Kristalle vom Schmp. 161–165°.

Die Verbindung zeigt mit der aus II auf gleiche Weise erhaltenen Ketosäure keine Schmp.-Depression (Misch-Schmp. 159.5–164.5°).

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-methylester (IVa): Zu einer Lösung von 1.01 g *Hydroxysäure IIa* in 50 ccm *Methanol* gibt man unter Kühlung 50 mg Acetylchlorid und läßt das Gemisch einige Tage im Eisschrank stehen. Nach dem Abdampfen des *Methanols* i. Vak. erhält man einen fast farblosen Sirup, der beim Kühlen mit Eis und Anreiben mit Benzol kristallisiert. Ausb. 905 mg (84% d. Th.). Aus Benzol farblose Kristalle vom Schmp. 94.5–96°. (Die Verbindung ist hydrogencarbonatlöslich.)

$C_{10}H_{16}O_5$ (216.2) Ber. C 55.54 H 7.46 OCH_3 14.35 Gef. C 55.66 H 7.43 OCH_3 14.16

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-lacton (VI)

a) Aus *IVa*: 2.16 g Monomethylester *IVa* und 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 200 ccm absol. Benzol am Wasserabscheider 10–12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der heiß filtrierten Lösung scheiden sich beim Erkalten langsam Kristalle ab; das Ausfallen kann durch Zugabe von Petroläther beschleunigt werden. Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser oder Eisessig/Wasser ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 241–244.5°.

b) Behandelt man *IIa* in gleicher Weise, so erhält man ebenfalls die Verbindung vom Schmp. 241–244°. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind identisch.

$C_9H_{12}O_4$ (184.2) Ber. C 58.70 H 6.58 Gef. C 58.43 H 6.93

Die Verbindung löst sich in Hydrogencarbonatlösung.

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-hydrazid

a) 1.08 g *IVa* und 350 mg *Hydrazinhydrat* werden im Wasserbad erhitzt, bis ein homogenes Öl entstanden ist (1–2 Stdn.). Beim Abkühlen kristallisiert das fast farblose Öl. Ausb. 968.1 mg (90% d. Th.). Schmp. 138–139.5° (aus Alkohol/Äther).

$C_9H_{16}N_2O_4$ (216.2) Ber. N 13.05 Gef. N 13.42

b) Bei der entsprechenden Umsetzung des *Lactons VI* wird das gleiche Hydrazid erhalten, Schmp. und Misch-Schmp. 138–139°.

4-Acetoxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-anhydrid (VII): 1 g *IIa* wird in 25 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Benzol/Petroläther

umkristallisiert wird. Ausb. 1.08 g (91 % d. Th.). Schmp. 118–120°. Die Verbindung ist in Hydrogencarbonat unlöslich.

$C_{11}H_{14}O_5$ (226.2) Ber. C 58.40 H 6.24 $COCH_3$ 19.04 Gef. C 58.19 H 6.22 $COCH_3$ 18.59

Die Banden bei 1870 und 1780/cm im IR-Spektrum sprechen für einen gespannten Ring (Anhydrid).

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-lacton-essigsäure-(1)-methylester (VIII): Zu einer Lösung von 2.02 g II (0.01 Mol) in 50 ccm *Methanol* gibt man unter Kühlung 50 mg Acetylchlorid und läßt das Gemisch einige Tage stehen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das i. Hochvak. destilliert wird. Sdp._{0.01} 77–79°. Das farblose Öl kristallisiert beim Abkühlen auf 0° und kann aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 1.5 g (78 % d. Th.). Schmp. 36.5–38°.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.60 H 7.12 OCH_3 15.65 Gef. C 60.73 H 7.40 OCH_3 15.51

4-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-lacton-essigsäure-(1) (IX): 3.03 g II und 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 250 ccm absol. Benzol 10–12 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Die Verbindung löst sich erst nach einigen Stunden in Benzol. Die Lösung wird nach dem Erkalten filtriert und bis zur Trübung mit Petroläther (60–70°) versetzt. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank wird die ausgefallene kristalline Substanz abgesaugt und nochmals aus wenig Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (83.5 % d. Th.). Schmp. 135–136.5°. Die Verbindung ist in Hydrogencarbonatlösung löslich.

$C_9H_{12}O_4$ (184.2) Ber. C 58.70 H 6.58 Gef. C 58.99 H 7.02

Die Veresterung des *Lactons IX* mit *Methanol*/HCl ergibt nach der Reinigung durch Hochvakuumdestillation eine Verbindung vom Schmp. 36–38°, die mit VIII keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

4-Acetoxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-anhydrid (X): Darstellung aus II analog VII. Schmp. 158.5–161° (aus Benzol/Petroläther). Ausb. 86.8 % d. Th. Die Verbindung ist in Hydrogencarbonatlösung unlöslich.

$C_{11}H_{14}O_5$ (226.2) Ber. C 58.40 H 6.24 CH_3CO 19.04 Gef. C 58.44 H 6.55 CH_3CO 16.90

IR-Banden bei 1780 und 1870/cm sprechen für einen gespannten Ring (Anhydrid).

[1-Cyan-4-benzyloxy-cyclohexyl-(1)]-cyanbrenztraubensäure-äthylester, Kaliumenolat: Darstellung siehe bei der isomeren Verbindung Anm.¹⁾ S. 1978, Formel IVa. Ausb. 17.54 g (68 % d. Th.). Schmp. der rohen Verbindung 185–195°.

$C_{20}H_{21}N_2O_4K$ (392.5) Ber. N 7.14 Gef. N 7.35

Enollacton des [1-Carboxy-4-benzyloxy-cyclohexyl-(1)]-cyanbrenztraubensäure-äthylesters: Darstellung siehe bei der isomeren Verbindung Anm.¹⁾ S. 1979, Formel IX. Schmp. 85 bis 86° (aus Äthanol). Ausb. 3.65 g.

$C_{20}H_{21}NO_5$ (355.4) Ber. C 67.59 H 5.96 N 3.94 OC_2H_5 12.68
Gef. C 67.82 H 6.36 N 4.00 OC_2H_5 13.03

2,4-Dinitrophenylhydrazon der [1-Carboxy-4-benzyloxy-cyclohexyl-(1)]-brenztraubensäure: Darstellung siehe bei der isomeren Verbindung Anm.¹⁾ S. 1979, Formel Vb. Aus Alkohol/Wasser Schmp. 212–215°.

$C_{23}H_{24}N_4O_9 \cdot H_2O$ (518.5) Ber. C 53.25 H 5.05 N 10.80
Gef. C 53.59 H 5.06 N 10.55, 11.06

Tetrahydroprephensäure (XII): Darstellung siehe bei der isomeren Verbindung Anm.¹⁾ S. 1979, Formel Va.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 232–235.5° (aus Alkohol/Wasser). Ausb. 78 % d. Th.

$C_{16}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2O$ (428.3) Ber. C 44.70 H 4.71 N 13.08 Gef. C 44.63 H 4.76 N 13.23