

HANS PLIENINGER, LOTHAR ARNOLD und WERNER HOFFMANN

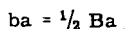
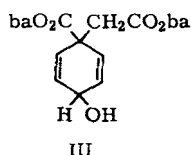
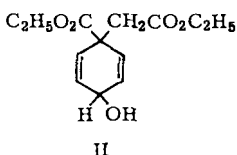
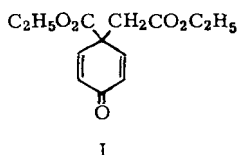
Darstellung und Eigenschaften von Cyclohexadienon- und Cyclohexadienol-Derivaten, II¹⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 15. September 1964)

Das Cyclohexadienon-Derivat I wurde erstmals kristallisiert erhalten. Seine physikalischen und chemischen Eigenschaften werden beschrieben. Das Lactondienon IX wurde in geringer Ausbeute dargestellt. Mit Natriumborhydrid entstehen aus I und IX die Cyclohexadienole II und X, die sich leicht aromatisieren lassen. Die Aromatisierung der Säure III (H statt ba), einer Verwandten der Prephensäure, wird kinetisch untersucht.

In der I. Mittell. dieser Reihe¹⁾ wurde die Darstellung der Verbindung I nach verschiedenen Methoden beschrieben.

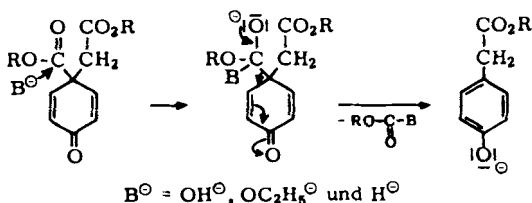


I kann durch kleine Variationen des früheren Verfahrens jetzt in reinem kristallinem Zustand gewonnen werden. Das UV-, IR- und NMR-Spektrum (in Chloroform) des Dienons sind mit der Struktur I in guter Übereinstimmung. Die vier Ringprotonen bilden ein typisches AB-Spektrum mit einer Kopplungskonstanten von 10.5 Hz. Die Ringprotonen in 2- und 6-Stellung weisen ein Signal bei $\tau = 3.6$ auf, die 3- und 5-ständigen bei $\tau = 2.9$.

Das Dienon I zeigt große Tendenz zur Aromatisierung. Bei der Einwirkung von Lauge erhält man fast quantitativ *p*-Hydroxy-phenylelessigsäure. Mit Natriumäthylat in Äthanol entsteht quantitativ *p*-Hydroxy-phenylelessigsäure-äthylester neben gaschromatographisch nachgewiesenem Kohlensäure-diäthylester. Auch bei der Reduktion des Dienons zum Dienol II mit Natriumborhydrid oder mit Aluminiumisopropylat nach MEERWEIN-PONNDORF bildet sich als Nebenprodukt *p*-Hydroxy-phenylelessigester und Ameisensäure-äthylester.

Es handelt sich um eine Dienon-Phenol-Umlagerung, die aber nicht durch Säure, sondern durch den Angriff eines nucleophilen Reagens auf die ringständige Äthoxycarbonylgruppe eingeleitet wird:

¹⁾ I. Mittell.: H. PLIENINGER, G. EGE, H. J. GRASSHOFF, G. KEILICH und W. HOFFMANN, Chem. Ber. 94, 2115 [1961].



Die Umwandlung von I in *p*-Hydroxy-phenylessigsäure kann aber auch mit Säure durchgeführt werden. Die fast quantitativ verlaufende Reaktion entspricht der Ketonspaltung eines vinylogenen β -Keto-säureesters. Eine Verseifung der tertiären Estergruppen in Dienonen vom Typ I zu Dienon-(4)-carbonsäuren-(1) ist demnach alkalisch und sauer gleichermaßen unmöglich.

Cyclohexadienone können entweder mit Natriumborhydrid oder mit Aluminiumisopropylat nach MEERWEIN-PONNDORF zu den Dienolen reduziert werden. Gibt man zur Lösung des Dienons I in Äthanol festes Natriumborhydrid, so entsteht neben viel *p*-Hydroxy-phenylessigsäure-äthylester das Dienol II in 45-proz. Ausbeute. 80% II erhält man jedoch beim Zutropfen des Dienons in Äthanol zu einer Lösung von Natriumborhydrid in Äthanol unter Eiskühlung. Dabei entsteht nur wenig phenolisches Produkt (etwa 15%).

Die Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF ergibt ein weniger reines Produkt. Auch mit Lithium-tri-tert.-butyloxy-aluminiumhydrid²⁾ in Tetrahydrofuran erzielten wir nie vollständige Reduktion zum Dienol; UV-spektrophotometrisch ließ sich immer noch Dienon nachweisen^{*)}. Das mit Natriumborhydrid erhaltene Dienol II erwies sich als chromatographisch rein, während die nach den anderen Methoden erhaltenen Reduktionsprodukte uneinheitlich waren. Für unsere weiteren Untersuchungen wird nur das nach der ersten Methode gewonnene Dienol verwendet.

II weist im UV-Bereich keine charakteristische Absorption mehr auf ($\log \epsilon = 2.3$ bei 240 m μ). Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 3470 (allylische Hydroxygruppe), 1740 (Estercarbonyl) und eine Schulter bei 1650/cm ($C=C$ -Doppelbindung). Bei der Mikrohydrierung und Bromierung findet man die für zwei Doppelbindungen berechnete Wasserstoff- bzw. Bromaufnahme.

Die Estergruppen des Dienols II kann man bei Raumtemperatur mit Natronlauge verseifen. Phenolische Nebenprodukte treten hierbei nicht auf, wie man aus dem UV-Spektrum und dem Ausbleiben einer Kupplungsreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure entnehmen kann. Die Umlagerung von Prephensäure in *p*-Hydroxy-phenylmilchsäure beim Erwärmen mit Natronlauge³⁾ ist demnach, wie schon früher angenommen, auf die Anwesenheit der Brenztraubensäure-Seitenkette zurückzuführen.

Nach der Verseifung fällt man das Ba-Salz III durch Zugabe von Äthanol; die Analysenwerte entsprechen $C_9H_8O_5Ba \cdot 2 H_2O$. Bei der Mikrohydrierung wird wegen teilweiser Aromatisierung eine zu geringe Wasserstoffaufnahme gefunden. Beim An-

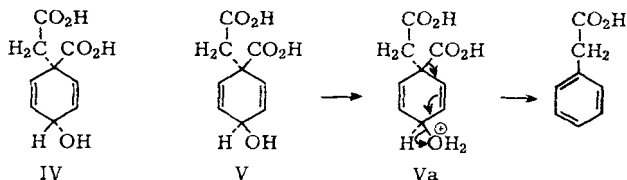
^{*)} Bezüglich der experimentellen Unterlagen der beiden zuletzt genannten Reaktionen sei auf die Dissertat. L. ARNOLD, Univ. Heidelberg 1964, verwiesen.

²⁾ H. C. BROWN und R. F. McFARLIN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 252 [1956].

³⁾ C. GILVARG in W. D. McELROY und H. B. CLASS, A Symposium on Amino Acid Metabolism, S. 815, John Hopkins, Baltimore 1955.

säuern einer Lösung des Bariumsalzes III entsteht unter Kohlendioxyd-Entwicklung Phenylelessigsäure. Auch beim Aufbewahren der neutralen Lösung bei Raumtemperatur beobachtet man weitgehende Aromatisierung.

Eine stereospezifische Reduktion der Carbonylgruppe in I ist unwahrscheinlich, und es muß mit dem Auftreten der beiden Stereoisomeren IV und V gerechnet werden. Eine Auftrennung an Dowex 1 gelang bisher nicht. Bei der Chromatographie erfolgt jedoch eine Reinigung des Dienols III; diese gereinigten Lösungen haben wir für die weiteren Versuche benützt. Wegen der Beimengung von Ammoniumchlorid ist es bisher nicht gelungen, aus dieser Lösung reines Ba-Salz III herzustellen.

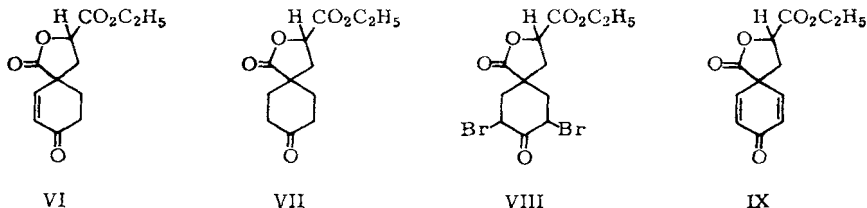


Wir versuchten nun, durch Messung der Aromatisierungsgeschwindigkeit der freien Säure des Dienols III das Vorliegen der beiden Stereoisomeren nachzuweisen, besonders im Hinblick auf das Stereoisomere der Prephensäure (*epi*-Prephensäure). Die Reaktionsgeschwindigkeit ermittelt man durch Messung der UV-Absorption der entstehenden Phenylelessigsäure (bei 257 m μ) oder durch manometrische Bestimmung des freiwerdenden Kohlendioxyds (im Warburg-Apparat).

Beide Methoden liefern die gleiche Reaktionsgeschwindigkeitskonstante $k = 1.83 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, das Auftreten einer Geraden macht das Vorhandensein zweier Isomeren unwahrscheinlich^{*)}. Die Messungen wurden mehrfach reproduziert und auch an einem Dienol vorgenommen, das direkt durch Verseifung des Esters II gewonnen war, bei dem also ein Verlust des einen Isomeren nicht in Frage kommt.

Im Rahmen unserer Untersuchungen interessierte uns eine der Prephensäure analoge Verbindung mit einer Milchsäure-Seitenkette, „Prephenylmilchsäure“ (X), und deren Umwandlung mit Milchsäuredehydrogenase in Prephensäure.

Das schon früher⁵⁾ gewonnene Spirolacton-enon VI wurde zu VII hydriert, dessen Bromierung in Chloroform die Dibromverbindung VIII lieferte, die sich nicht reinigen ließ. Die Analysenwerte und IR-Absorptionen bei 1780 (Lactoncarbonyl) und 1750/cm (Estercarbonyl) sprechen für die Struktur VIII.



^{*)} Früher⁴⁾ erhaltene, von diesen Befunden abweichende Ergebnisse ließen sich nicht wieder reproduzieren.

⁴⁾ H. PLIENINGER, Angew. Chem. **74**, 423 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 367 [1962].

⁵⁾ H. PLIENINGER, G. EGE, R. FISCHER und W. HOFFMANN, Chem. Ber. **94**, 2106 [1961].

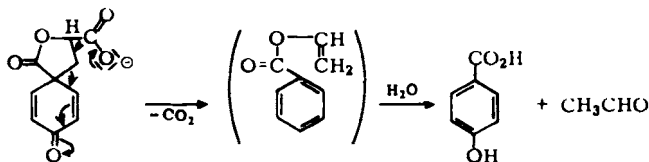
Erhitzt man VIII 10–15 Min. auf 150° in einem Gemisch von Dimethylformamid, Lithiumcarbonat und Lithiumbromid⁶⁾, so erhält man ein gelbes Öl, in dem sich das Dienon IX und phenolische Bestandteile befinden. Beim längeren Stehenlassen scheiden sich Kristalle des *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure-äthylesters ab.

Eine ziemlich verlustreiche Abtrennung des Dienon-lactons IX von den Phenolen gelingt durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit eiskalter Natronlauge. Im Äther verbleibt in 6-proz. Ausbeute ein farbloses Öl, das aufgrund der Mikrohydrierung zu 92% aus Dienon IX besteht. Beim Fällern mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin erhält man tiefrote Kristalle, deren Analyse und IR-Spektrum mit Banden bei 1785 (Lactoncarbonyl) und 1750/cm (Estercarbonyl) für ein Dinitrophenylhydrazon von IX sprechen.

Im IR-Spektrum von IX liegen charakteristische Banden bei 1780 (Lactoncarbonyl), 1740 (Estercarbonyl), 1675 (konjugiertes Keton) und 1610/cm (konjugierte Doppelbindung). Das UV-Spektrum in Methanol zeigt im Gegensatz zu dem früher beschriebenen Ausgangsmaterial V¹⁵⁾, das zwei Banden aufweist, nur *eine* ziemlich breite Absorption (λ_{\max} 267 m μ , $\log \epsilon$ 4.05). Bei Zugabe von Natriumborhydrid verschwindet die Absorption, so daß sie sicher auf die Cyclohexadienonstruktur zurückzuführen ist. *Die Lage der UV-Absorption des Cyclohexadienons IX ist ungewöhnlich langwellig und hängt möglicherweise mit der spirocyclischen Struktur zusammen.* (Alle anderen Cyclohexadienone, die wir darstellten, absorbieren normal bei 236 m μ .)

In alkalischer Lösung ist das Dienon IX erwartungsgemäß sehr unbeständig; man beobachtet Aromatisierung zu *p*-Hydroxy-phenylmilchsäure und *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure, die beide papierchromatographisch durch Vergleich mit authent. Säuren nachgewiesen wurden.

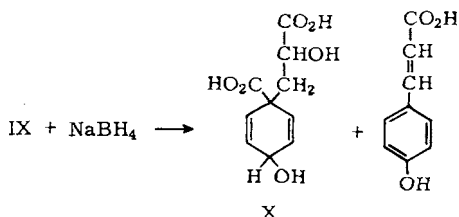
Während der Bromwasserstoff-Abspaltung aus VIII spielt sich noch eine andere Nebenreaktion ab. Bei der Aufarbeitung findet man Acetaldehyd, der als Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde.



Wir nehmen an, daß hier nach Hydrolyse der Estergruppe eine Aromatisierung nach obigem Formelschema erfolgt. Hierbei sollte als zweites Reaktionsprodukt *p*-Hydroxy-benzoessäure entstehen, die sich tatsächlich papierchromatographisch nachweisen läßt. Bei allen Aromatisierungen wird sichtbar, daß das Cyclohexadienonsystem das Bestreben hat, eines der zur CO-Gruppe 4-ständigen, bindenden Elektronenpaare zur Phenolatbildung in den Ring hineinzuziehen.

Wir reduzierten IX mit Natriumborhydrid und fällten die Reaktionsprodukte mit Ba-Acetat. Durch Kuppeln mit diazotierter Sulfanilsäure und Adsorption des entstandenen Farbstoffs an Aktivkohle kann man ein phenolisches Reaktionsprodukt (*p*-Hydroxy-phenylacrylsäure) entfernen. Die restliche Lösung enthält „Prephenylmilchsäure“ X, wie man aus der Umlagerung in Phenylmilchsäure erkennt (papier-

⁶⁾ R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4432 [1953].



chromatographischer Vergleich mit authent. Phenylmilchsäure und Messung der UV-Absorption bei 256 m μ). Die quantitative Auswertung des UV-Spektrums erlaubt es abzuschätzen, daß das rohe Ba-Salz etwa 30% „Prephenylmilchsäure“ enthält.

Wegen der schlechten Ausbeuten kommt dieser Weg für die Synthese der Prephenylsäure nicht in Betracht, zumal enzymatische Versuche zur Verwandlung von Hydroxysäuren in die Ketosäuren bei Modellverbindungen nicht erfolgreich waren.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für finanzielle Zuwendungen, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die Überlassung von Chemikalien herzlich gedankt. Herrn Dr. G. EGE danken wir für zahlreiche Anregungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Cyclohexadien-(2.5)-on-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester (I): 17 g (0.050 Mol) *5-Brom-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester*¹⁾ in 85 ccm Dimethylformamid werden zu einer Suspension von 11 g (0.15 Mol) wasserfreiem *Lithiumcarbonat*, 13 g (0.15 Mol) Lithiumbromid und 85 ccm *Dimethylformamid* gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren 3 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dieser Zeit ist keine Kohlendioxydentwicklung mehr zu beobachten.

Nach Abkühlen wird von den Lithiumsalzen abfiltriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvak. zum größten Teil abdestilliert. Zum Rückstand gibt man 200 ccm Äther sowie 100 ccm Wasser und schüttelt gut durch. Die äther. Lösung wird 3 mal mit eiskalter 5-proz. Natronlauge und 3 mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand in einer Mikroapparatur i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.1} 128–130°. Das *Dienon I* kristallisiert in der Vorlage aus. Ausb. 10 g (80%). Aus Petroläther (bis 40°) farblose, stäbchenförmige Kristalle, Schmp. 57–58°; log ϵ_{237} = 4.15 (in Methanol), IR-Absorptionen bei 1740 (Estercarbonyl), 1670 (kreuzkonjugierte Ketocarbonylgruppe) und 1630/cm (C=C-Doppelbindungen).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.3) Ber. C 61.90 H 6.39 Gef. C 61.76 H 6.31

Reaktion mit Natronlauge: 2.5 g (10 mMol) *I* werden in 20 ccm Äthanol mit 1.6 g (40 mMol) *Natriumhydroxyd* in 20 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird im Rotationsverdampfer auf etwa 10 ccm eingedampft. Durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und Ausäthern werden 1.5 g (98%) *p-Hydroxy-phenylessigsäure* erhalten, aus Toluol Schmp. 140°; Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat 139–140°, übereinstimmendes IR-Spektrum. Man kann die erfolgte Umlagerung auch mit großer Genauigkeit im UV bei 293 m μ bei pH 13 messen (*p-Hydroxy-phenylessigsäure*: ϵ = 500).

Reaktion mit Natriumäthylat: 2.5 g (10 mMol) *I* werden mit einer Lösung von 0.50 g (12 mg-Atom) *Natrium* in 25 ccm Äthanol 2 Stdn. auf 50° erhitzt. Nach Zugabe von 1.0 g konz. Schwefelsäure in 10 ccm Äthanol wird der Alkohol unter schwachem Vakuum ab-

destilliert. Im Destillat kann *Kohlensäure-diäthylester* gaschromatographisch in der zu erwartenden Menge nachgewiesen werden. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und der Äther mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Aus der Ätherlösung lassen sich 1.8 g (100%) *p-Hydroxy-phenylelessigsäure-äthylester* als schwach gelbes Öl isolieren. Das IR-Spektrum und der Brechungsindex stimmen überein mit denen von authent. Ester.

Umlagerung mit Salzsäure: 2.5 g (10 mMol) *I* werden in 25 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. auf 50° erhitzt, wobei Kohlendioxydentwicklung beobachtet wird. Nach Einengen der Lösung auf 10 ccm kristallisiert bei 0° *p-Hydroxy-phenylelessigsäure* aus. Aus Toluol 1.4 g (93%) nadelförmige Kristalle vom Schmp. 139°. Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat ohne Depression.

Cyclohexadien-(2.5)-ol-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester (II): Zu 0.40 g (10 mMol) *Natriumborhydrid* in 40 ccm Äthanol tropft man unter Rühren und Kühlen bei 5° innerhalb von 15 Min. die Lösung von 5.1 g (20 mMol) *I* in 5 ccm Äthanol. Man läßt 15 Min. bei 20° stehen, schüttet auf 250 g Eis und extrahiert 3 mal mit 100 ccm Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden 3 mal mit 50 ccm eiskalter 2*n* NaOH zur Entfernung von phenolischen Reaktionsprodukten ausgeschüttelt, 2 mal mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, zuletzt i. Vak. Als Rückstand verbleiben 4.0 g (80%) eines farblosen Öls, n_D^{20} 1.4815. Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel H (E. Merck), Schichtdicke 0.25 mm, Laufmittel Benzol/Aceton (9:1), Laufzeit 35 Min., R_F 0.7.

Mikrohydrierung: 12.7 mg (0.050 mMol) *Dienol II* in 3 ccm Methanol werden mit etwas Palladium/Bariumsulfat versetzt. Es werden 2.35 ccm *Wasserstoff* bei 20° und 756 Torr (0.098 mMol, 98%) aufgenommen.

Bromierung: Zu 38 mg (0.15 mMol) *Dienol II* in 2 ccm Tetrachlorkohlenstoff werden 3.0 ccm 0.66*n* *Br*₂ in Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach 3stdg. Stehenlassen wird mit 0.02*n* Na₂S₂O₃ zurücktitriert. Vom *Dienol* werden 97% des ber. Broms verbraucht.

Bariumsalz der Cyclohexadien-(2.5)-ol-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1) (III): 2.5 g (10 mMol) *II* in 25 ccm Äthanol werden mit 1.6 g (40 mMol) *Natriumhydroxyd* in 20 ccm Wasser versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei 20° werden das Äthanol und ein Teil des Wassers i. Vak. abdestilliert. Die zurückbleibende Lösung (etwa 10–15 ccm) ist vollkommen klar und zeigt keine UV-Absorptionsbanden. Die Prüfung auf Phenol mit diazotierter Sulfanilsäure ist negativ. Mit 1*n* HCl wird auf pH 8 eingestellt und eine Lösung von 3.0 g *Bariumacetat* in 10 ccm Wasser zugegeben. Nach Versetzen mit 100–150 ccm Äthanol wird das *Bariumsalz* abzentrifugiert, in 10 ccm Wasser gelöst und durch Zugabe von 50 ccm Äthanol umgefällt. Nach dem Trocknen erhält man ein farbloses Pulver. Ausb. 2.5 g (71%). C₉H₈O₅Ba·2H₂O (369.5) Ber. C 29.33 H 3.56 Ba 37.19 Gef. C 29.74 H 3.64 Ba 38.24

Umlagerung des Bariumsalzes III in Phenylelessigsäure: Zu 1.85 g (5.0 mMol) *III* gibt man 20 ccm 1-proz. Salzsäure, wobei das Salz unter Kohlendioxydentwicklung in Lösung geht. Nach Erwärmen auf 50° ist keine Gasentwicklung mehr zu beobachten. Die Lösung wird abgekühlt, mit Kochsalz gesättigt und 3 mal mit 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Magnesiumsulfat können durch Abdestillieren des Lösungsmittels 0.45 g (66%) *Phenylelessigsäure* gewonnen werden. Beim eintägigen Stehenlassen der angesäuerten Lösung des Bariumsalzes bei Raumtemp. kann die gleiche Ausb. erhalten werden.

Die ölige *Phenylelessigsäure* kristallisiert nach einiger Zeit vollständig. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator über Ätzkali kann sie aus Petroläther (40–50°) umkristallisiert werden. Schmp. 76°. Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat ohne Depression, übereinstimmendes UV-Spektrum.

Reinigung und Versuch der Trennung des Bariumsalzes III in die beiden Isomeren IV und V: Man gibt eine Lösung von 2.5 g III in 10 ccm Wasser auf eine Dowex-1-Säule (Cl[⊖]-Form, 50 cm × 2 cm) und wäscht so lange mit Wasser, bis das Eluat chloridfrei ist. Das Anion des Salzes wird mit 1 l Wasser eluiert, dem entsprechend dem Verbrauch laufend 1 m NH₄Cl-Lösung (pH-Wert vorher mit konz. Ammoniak auf 7.7 eingestellt) zugetropft wird (20-ccm-Fractionen, Laufzeit 1/2 Stde.). Von jeder Fraction werden 0.3 ccm mit 3 ccm 1 n HCl versetzt und 15 Min. auf 50° erhitzt. Dann wird die Extinktion bei 257 mμ gemessen. Die UV-absorbierenden Fractionen 25–30 (500 bis 600 ccm) werden durch Gefriertrocknung auf 20–30 ccm eingengt. Durch Zugabe von Bariumacetat-Lösung und Fällern mit Äthanol kann 2.0 g Bariumsalz III erhalten werden, das durch Ammoniumchlorid verunreinigt ist (Prüfung mit Ätznatron-Plättchen). Zur Gehaltsbestimmung wurde das Ba-Salz, wie auf S. 1770 beschrieben, zu Phenyllessigsäure umgelagert, deren Konzentration sich UV-spektrometrisch ermitteln ließ. Gehalt an III · 2 H₂O 53%.

Messung der Umlagerungsgeschwindigkeit der Cyclohexadien-(2.5)-ol-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1): 0.3 ccm der aus dem Ionenaustauscher erhaltenen Lösung des Ammoniumsalzes wird bei 25° in 3 ccm Natriumcitrat-Salzsäure-Puffer von pH 2.5 umgelagert. Für die manometrisch im Warburg-Apparat gemessenen Kohlendioxyd-Drucke gilt:

$$\ln \frac{c_0}{c} = \ln \frac{p_\infty}{p_\infty - p}$$

p ist der dem entwickelten Kohlendioxyd entsprechende Druck zur Zeit t . Der Enddruck p_∞ entspricht dem Gesamtdienol, der Druck $p_\infty - p$ dem noch vorhandenen Dienol.

Die Extinktionsmessung der bei der Reaktion gebildeten Phenyllessigsäure erfolgte bei 257 mμ. E = bei der jeweiligen Zeit t gemessene Extinktion, E_∞ = Extinktion nach vollständiger Reaktion. Die Differenz $E_\infty - E$ entspricht dem noch nicht umgesetzten Dienol. Es ist $\ln E_\infty / E_\infty - E = \ln c_0 / c$. Die RG-Konstante wurde graphisch ermittelt.

3.5-Dibrom-cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-milchsäure-(1)-äthylester-lacton (VIII): 5.0 g (20 mMol) VII⁵ werden in 80 ccm absol. Chloroform tropfenweise mit 2.14 ccm trockenem Brom in 80 ccm Chloroform unter Rühren innerhalb von 45 Min. versetzt. Die Innentemp. soll 30° nicht übersteigen. Nach Beendigung der Reaktion wird der entstandene Bromwasserstoff mit trockenem Stickstoff verdrängt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der glasartige, schwach rosafarbene Rückstand wird wegen Zersetzungsgefahr nicht destilliert. Ausb. 8.3 g (99%).

C₁₂H₁₄Br₂O₅ (398.1) Ber. C 36.15 H 3.54 Br 40.15 1 OC₂H₅ 11.32
Gef. C 36.37 H 3.84 Br 42.05 OC₂H₅ 11.47

Dehydrobromierung zum Dienon IX: 8.3 g (20 mMol) VIII werden in 70 ccm Dimethylformamid portionsweise mit 12 g Lithiumcarbonat versetzt. Unter Rühren und Stickstoffdurchleiten werden 5.7 g Lithiumbromid zugegeben, und es wird 10 Min. auf 156° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf ein Gemisch Eisessig/Eis/Wasser gegossen, sofort mit 100 ccm Essigester versetzt und anschließend noch 3 mal mit je 50 ccm Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand destilliert. Sdp_{0.1} 170–190°; Ausb. 3.2 g (65%). Das Produkt ist bromfrei und kristallisiert beim Stehenlassen. Aus Cyclohexan Schmp. 73–74°; die Verbindung ist identisch mit *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure-äthylester (IR-Vergleich).

Zur Reinigung von Phenolen löst man in 100 ccm Äther und schüttelt sehr rasch mit eiskalter 1 n NaOH (am besten prüft man mit diazotierter Sulfanilsäure in 10-proz. Natrium-

carbonatlösung, ob noch phenolische Bestandteile vorhanden sind.) Die äther. Lösung wird getrocknet und i. Vak. eingedampft, wobei 0.3 g (6%) eines zähen, farblosen Öls zurückbleiben.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236.2) Ber. C 61.01 H 5.12 $1OC_2H_5$ 19.46 Gef. C 61.71 H 5.80 OC_2H_5 20.04

Kocht man bei der Dehydrobromierung 20–25 Min. statt 10 Min., so kann man in der wäbr. Lösung mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin *Acetaldehyd* fällen. IR-Spektrum und Schmp. stimmen mit authent. Material überein. Eine Probe des Filtrats vom Dinitrophenylhydrazon wird mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5) absteigend chromatographiert. Nach Kuppeln mit diazotierter Sulfanilsäure in 10-proz. Natriumcarbonatlösung wird ein Fleck bei R_F 0.89 sichtbar. R_F von authent. *p*-Hydroxy-benzoesäure 0.88.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon des Dienons IX: 500 mg des Roh-Dienons oder 50 mg der gereinigten Verbindung werden in etwas Methanol bei 60° mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 2n HCl versetzt. Der zunächst orangefarbene Niederschlag wird nach einiger Zeit tiefrot. Aus Äthanol/Essigester Schmp. 180—185°.

$C_{18}H_{16}N_4O_8$ (416.3) Ber. N 13.46 $1OC_2H_5$ 10.81 Gef. N 13.90 OC_2H_5 11.06

Mikrohydrierung des gereinigten Dienons IX: 15 mg IX in 3 ccm absol. Methanol und etwas 5-proz. Palladium auf Kohle nehmen in einer Mikrohydrierapparatur 2.98 ccm Wasserstoff (92%) (ber. 3.24 ccm bei 759 Torr und 20°) auf.

Umlagerung des gereinigten Dienons IX und Papierchromatogramm der Reaktionsprodukte: Laufmittel n-Butanol/Ameisensäure/Wasser (4:1:5), Laufzeit 14 Stdn., absteigend; Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Mgl. Entwickelt mit diazotierter Sulfanilsäure in 10-proz. Natriumcarbonatlösung.

10 mg des phenolfreien Dienons werden in 1n NaOH gelöst. Dann wird mit 1n HCl versetzt und schwach erwärmt. Kohlendioxydabsplattung wird mit Bariumhydroxyd nachgewiesen. Diese Lösung gibt zwei Flecke: 1. R_F 0.79, 2. R_F 0.89.

p-Hydroxy-phenylmilchsäure R_F 0.79; *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure R_F 0.89.

Der Fleck 2 ist nur etwa halb so intensiv wie Fleck 1.

Bariumsalz der „Prephenylmilchsäure“ (X, $CO_2Ba/2$ statt H): 0.70 g des gereinigten Dienons IX in 10 ccm absol. Äthanol werden portionsweise mit 0.05 g Natriumborhydrid versetzt. Nach einer Stde. ist UV-spektroskopisch kein Dienon mehr nachzuweisen.

Es wird mit 60 ccm 1-proz. Natronlauge versetzt und nach 3 Stdn. bei 30° der größte Teil des Lösungsmittels i. Vak. abgedampft. Dann werden 0.76 g in Wasser gelöstes Bariumacetat zugesetzt. Von einer schwachen Trübung wird abzentrifugiert, dann unter Rühren und Eiskühlung Äthanol zugetropft, wobei ein Bariumsalz ausfällt, das abzentrifugiert wird. Ausb. 0.60 g (52%).

Das Produkt enthält noch Bariumacetat. Außerdem kann *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure papierchromatographisch nachgewiesen werden (n-Butanol/Ameisensäure/Wasser 4:1:5, R_F 0.89).

Umlagerung zu Phenylmilchsäure: Zur Entfernung der *p*-Hydroxy-phenylacrylsäure werden 0.38 g des Bariumsalzes in 3 ccm Natriumcarbonatlösung mit diazotierter Sulfanilsäure versetzt und mit Aktivkohle verrührt. Man saugt ab, preßt den Niederschlag gut aus. Ist die Phenol-Reaktion noch positiv, dann wiederholt man die Reinigung. Jetzt gibt man 7 ccm 1n HCl zu und erwärmt kurz auf 60–70°. Nach dem Abkühlen ist die Lösung bräunlich gefärbt. Absteigendes Papierchromatogramm mit n-Butanol/Ameisensäure/Wasser (4:1:5):

1. Eine Probe der obigen Lösung R_F 0.91
2. Phenylmilchsäure R_F 0.90

Laufzeit 14 Stdn. Entwicklung⁷⁾: 2 g Glucose + 2 ccm Anilin werden in n-Butanol/Äthanol/Wasser (60 : 20 : 20) gelöst. Man besprüht und trocknet bei 110° 10 Min. im Trockenschrank (braune Flecken).

UV-spektroskopisch ergibt sich bei 256 m μ ein Gehalt des Bariumsalzes an „Prephenyl-lactat“ von ca. 30%. Die übrigen vier Absorptionsbanden liegen bei den gleichen Wellenlängen wie die der Phenylmilchsäure.

Es gelang bis jetzt noch nicht, Phenylmilchsäure in Substanz zu isolieren.

⁷⁾ F. CRAMER, Papierchromatographie, S. 156, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1958.