

200 cm³ Wasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. Auch hier war die Ausbeute bescheiden. Aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhielt man farblose Krystalle vom Smp. 239—240°.

5,130 mg Subst. gaben 11,060 mg CO₂ und 3,550 mg H₂O

2,861 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (20,5°, 759 mm)

C₁₃H₂₀O₄N₂ Ber. C 58,2 H 7,5 N 10,4%

Gef. „ 58,8 „ 7,7 „ 10,2%

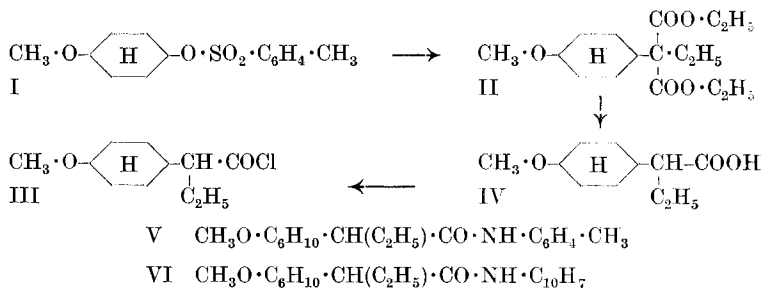
Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

45. Über α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure

von Paul Ruggli und Albert Businger.

(21. III. 41)

Zur Synthese der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV) gingen wir vom [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II) aus, dessen Synthese in der vorangehenden Arbeit beschrieben wurde. Bei wiederholter Darstellung ergab sich, dass der letztgenannte Ester in besserer Ausbeute darstellbar ist, wenn man vom Äthylmalonester ausgeht und diesen mit der p-Toluolsulfoverbindung des p-Methoxy-cyclohexanols (I) in Xylol umsetzt. Durch Verseifung und Decarboxylierung entsteht die gesuchte α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV); daneben wird ihr Äthylester erhalten, da disubstituierte Malonester oft nur halb verseift werden.



Wird bei dieser Synthese die krystallisierte Form¹⁾ der Toluolsulfoverbindung (I) verwendet, so erhält man die α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV) als dickflüssiges gelbes Öl vom Sdp._{2 mm} 140—143°. Die Säure ist über ihr Chlorid (III) in ein krystallisiertes p-Toluidid (V, Smp. 143°) und α -Naphtylamid (VI, Smp. 162 bis 164°) überführbar. Wir betrachten daher dieses Präparat als trans-Form der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV).

¹⁾ Vgl. die vorangehende Mitteilung.

Das mit Thionylchlorid erhältliche Säurechlorid (III) ist im Hochvakuum destillierbar, erleidet aber dabei anscheinend eine Umlagerung, da es nachher keine krystallisierten Derivate mehr gibt. Zur Darstellung des Toluidids und Naphtylamids muss es daher, nach Entfernen des Thionylchlorids im Vakuum, ohne Destillation verwendet werden.

Führt man die ganze Synthese mit dem flüssigen Anteil¹⁾ des Toluolsulfo-Derivats (I) aus, so erhält man nach Verseifung und Decarboxylierung des disubstituierten Malonesters (II) eine andere Form der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV), die sich trotz ähnlichem Siedepunkt (150—155° bei 3 mm) und gleichem Analyseergebnis vom oben beschriebenen Präparat dadurch unterscheidet, dass sie (über das Chlorid) kein festes p-Toluidid oder α -Naphtylamid gibt. Sie dürfte also die cis-Form sein und mit dem destillierten und dadurch umgelagerten Säurechlorid (III) aus der trans-Säure korrespondieren.

Experimenteller Teil.

[p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II).

8 g Natrium werden in einem Schliffkolben mit Rückflusskühler und Rührer unter Wasserausschluss mit 100 cm³ kochendem Xylol und 60 g Äthyl-malonester kräftig gerührt, wobei das Natrium fast vollständig in Lösung geht. Im Verlaufe einer Stunde lässt man eine Lösung von 90 g reinem umkrystallisiertem p-Toluolsulfosäure-[p-methoxy-cyclohexyl]-ester vom Smp. 86—87° in 100 cm³ abs. Xylol unter kräftigem Rühren zufließen. Falls die Reaktion zu stürmisch wird, entfernt man für kurze Zeit den Brenner. Nach beendeter Zugabe kocht man noch weitere 10 Stunden unter Rühren am Rückfluss und gibt nach Erkalten 300 cm³ Äther hinzu. Dann wäscht man im Scheidetrichter dreimal mit je 50 cm³ 5-proz. Salzsäure aus, wäscht mit Wasser neutral und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers wird das Xylol im Vakuum auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand im *Claisen*-Kolben der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei einem Druck von 13 mm erhält man zwei Fraktionen:

1. Fraktion, 30 g 145—155°
2. Fraktion, 70 g 165—175°.

Die zweite Fraktion erwies sich als der erwartete substituierte Malonester (II), der nach nochmaliger Destillation analysenrein war.

4,107 mg Subst. gaben 10,255 mg CO₂ und 3,265 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₈ O ₅	Ber. C 62,0	H 9,0%
	Gef. „ 61,8	„ 8,9%

Die erste Fraktion war noch nicht rein, erwies sich aber als Diäthyl-malonester, der im käuflichen Äthyl-malonester enthalten war.

¹⁾ Vgl. die vorangehende Mitteilung.

Zur Weiterverarbeitung kann übrigens auf die Fraktionierung verzichtet werden, da die mitverarbeitete erste Fraktion in einer späteren Phase, d. h. bei der Fraktionierung der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure infolge einer grösseren Siedepunktdifferenz bedeutend besser abgetrennt werden kann.

α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV, trans-Form?)
und ihr Äthylester.

100 g [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II) (Rohprodukt) werden mit einer Lösung von 60 g Kaliumhydroxyd in 170 cm³ Methanol während 10 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss und Rühren verseift. Nun wird das Methanol auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck und Rühren weitgehend abgedampft. Den Rückstand löst man in etwa 200 cm³ Wasser und schüttelt dieses zur Entfernung von eventuell unverseiftem Produkt zweimal mit wenig Äther aus. Die wässrige Lösung wird mit verd. Salzsäure vorsichtig angesäuert (Kongopapier) und über Nacht im Extraktionsapparat von *Steudel* ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man den Äther ab. Der Rückstand wird in einem geräumigen *Claisen*-Kolben der Decarboxylierung unterworfen. Diese beginnt bei 12 mm Druck bei einer Ölbadtemperatur von 175—180°. Durch die Kohlendioxydentwicklung wird ein Teil des decarboxylierten Produktes schon bei dieser Badtemperatur übergetrieben; man destilliert daher durch einen Schlangenkühler. Nach beendigter Gasentwicklung steigert man die Temperatur des Ölbadetes auf 200° bis 210°. Beinahe das gesamte Produkt destilliert nun bei 13 mm Druck zwischen 160—170° über, wobei nur 1—2 g eines harzigen Rückstandes im Kolben zurückbleiben. Ausbeute 41 g.

Das Destillat besteht aus α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure und ihrem Ester. Man macht mit verd. Natronlauge alkalisch und äthert den Ester aus, den man nochmals verseift oder der nächsten Portion vor der Verseifung zugibt. Destilliert man übrigens diesen Esteranteil bei 2 mm Druck, so erhält man neben 5 g Vorlauf von uneinheitlichem Siedepunkt 4 g des reinen Äthylesters der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure vom Sdp._{2 mm} 90—92°.

5,138 mg Subst. gaben 12,840 mg CO₂ und 4,830 mg H₂O

C ₁₃ H ₂₄ O ₃	Ber. C 68,4	H 10,5%
	Gef. „ 68,2	„ 10,4%

Der alkalisch-wässrige Anteil des obigen Versuches wird mit verd. Salzsäure angesäuert, im *Steudel*-Apparat über Nacht mit Äther extrahiert und letzterer einmal mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren wird der Rückstand bei 2 mm Druck destilliert; er ergibt zwei Fraktionen:

1. Fraktion, 7 g 63—65°
2. Fraktion, 25 g 140—143°

Die erste Fraktion besteht vorwiegend aus Diäthyl-essigsäure.

Die Aufklärung der ersten Fraktion erfolgte durch Einwirkung von Thionylchlorid und Überführung des Säurechlorids in die folgenden Präparate:

Diäthylelessigsäure-p-toluidid. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol schwach bräunlich gefärbte Nadeln vom Smp. 115—116°. *M. Hommelen*¹⁾ gibt den Smp. 116,2° an.

$C_{13}H_{19}ON$	Ber. C 76,1	H 9,3	N 6,8%
	Gef. „ 75,9	„ 9,3	„ 6,8%

Diäthyl-essigsäure- α -naphtylamid. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol farblose Nadeln vom Smp. 128—129°.

$C_{16}H_{19}ON$	Ber. N 5,8	Gef. N 5,7%
------------------	------------	-------------

Die zweite Fraktion ist ein dickflüssiges gelbes Öl und besteht aus der erwarteten α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure.

4,783 mg Subst. gaben	11,445 mg CO_2	und 4,100 mg H_2O
3,484 mg Subst. gaben	4,218 mg AgJ	

$C_{11}H_{20}O_3$	Ber. C 66,0	H 10,0	CH_3O 15,5%
	Gef. „ 65,3	„ 9,6	„ 16,0%

α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure-chlorid (III).

6 g α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure werden im Schliffkölbchen mit Kühler in 25 g reinstem Thionylchlorid gelöst, wobei man zur Erleichterung der Chlorwasserstoffabgabe einen Siedestein zusetzt. Man lässt über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss stehen und kocht darauf eine Stunde auf einem ganz schwach siedenden Wasserbad. Die Lösung färbt sich gelb bis schwach braun. Das überschüssige Thionylchlorid wird bei einer Badtemperatur von höchstens 40° vorsichtig im Vakuum abgesaugt.

Bei der Destillation des Rückstandes im Hochvakuum erhält man ein Produkt vom Siedepunkt 85—90° bei 2 mm, Ausbeute 3,5 g. Im Kolben bleiben 3 g harziger Rückstand zurück. Zu beachten ist, dass aus diesem destillierten Säurechlorid kein festes p-Toluidid oder α -Naphtylamid erhalten wird.

Zur Darstellung von krystallisierten Derivaten sowie zur Verwendung bei Reaktionen nach *Friedel* und *Crafts* wird das vorsichtig von Thionylchlorid befreite Produkt daher nicht destilliert. Es ist leichtflüssig und von bräunlicher Farbe.

α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure-p-toluidid (V).

1 g des nicht destillierten Säurechlorids, gelöst in 40 cm³ abs. Äther, werden tropfenweise zu einer Lösung von 1 g p-Toluidin in 40 cm³ Äther unter Umschwenken zugegeben, worauf man auf dem Wasserbad einige Sekunden aufkocht. Nach 3-stündigem Stehen filtriert man vom ausgeschiedenen Toluidin-hydrochlorid ab und wäscht dieses mit wenig Äther. Das gesamte Filtrat wird zweimal mit 3-proz. Salzsäure gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt ein dunkelbrauner ölig

¹⁾ Bl. Soc. chim. Belg. **42**, 243 (1934).

Rückstand, der bald krystallisiert und nach einmaligem Umlösen aus wässrigem Alkohol bräunliche Nadeln (Smp. 120—124°) bildet, die erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren konstant bei 143—144° schmelzen (Sintern bei 140°).

4,081 mg Subst. gaben 11,235 mg CO₂ und 3,430 mg H₂O

3,468 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N₂ (22°, 762 mm)

C₁₈H₂₇O₂N Ber. C 74,7 H 9,3 N 4,8%

Gef. „ 75,1 „ 9,4 „ 4,9%

α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure- α -naphthylamid
(VI).

Das α -Naphthylamid wird analog dem Toluidid aus 1 g Säurechlorid und 1,3 g reinstem α -Naphthylamin dargestellt. Der Ätherrückstand besteht nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol aus farblosen Nadeln vom Smp. 162—164°.

3,678 mg Subst. gaben 0,128 cm³ N₂ (22,5°, 764 mm)

C₂₁H₂₇O₂N Ber. N 4,3 Gef. N 4,0%

Stereoisomere Form der α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-
buttersäure (IV, cis-Form?).

Nachdem die bisher beschriebene Synthese mit der krystallisierten (trans-?) -Form der Toluolsulfoverbindung (I) ausgeführt wurde, haben wir sie auch mit dem flüssigen Anteil von (I) wiederholt. Dieser Anteil musste als Rohprodukt verwendet werden, da er bei der Destillation unter Bildung von 4-Methoxy-cyclohexen-1 zerfällt. Das Umsetzungsprodukt mit Äthyl-malonester wurde im Vakuum bei 1 mm sorgfältig fraktioniert:

1. Fraktion, 25% Ausbeute, 120—130°

2. Fraktion, 75% Ausbeute, 140—150°.

Die erste Fraktion bestand im wesentlichen aus Diäthyl-malonester (Verunreinigung des käuflichen Äthylmalonesters), denn sie ergab nach Verseifung und Decarboxylierung ein gelbliches dünnflüssiges Öl vom Sdp._{3 mm} 80—120°, das vorwiegend aus Diäthyl-essigsäure bestand.

Die zweite Fraktion zeigte nach nochmaliger Destillation den Sdp._{3 mm} 150—155° und erwies sich durch die Analyse als eine α -[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure.

4,127 mg Subst. gaben 9,960 mg CO₂ und 3,700 mg H₂O

5,237 mg Subst. gaben 6,315 mg AgJ

C₁₁H₂₀O₃ Ber. C 66,0 H 10,0 CH₃O 15,5%

Gef. „ 65,8 „ 10,0 „ 15,9%

Diese Form gab nach Überführung in ihr Säurechlorid bei der Umsetzung mit p-Toluidin und α -Naphthylamin neutrale ölige Körper, die trotz Abtrennung der Begleitstoffe nicht krystallisiert erhalten wurden. Hieraus geht hervor, dass die aus flüssigem Toluolsulfo-derivat (I) bereitete Säure (IV) nicht mit der oben beschriebenen Form identisch, sondern wahrscheinlich die cis-Form ist.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.