

Einfache Darstellung von 1,4-Endoalkylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäureestern

Von

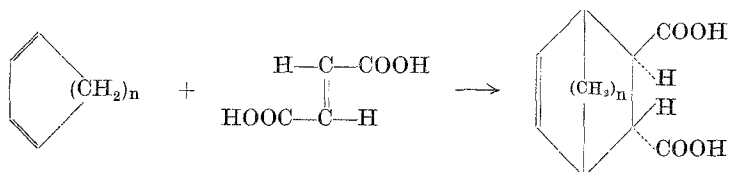
H. Koch

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 20. September 1962)

Fumarsäuredialkylester reagieren mit Cyclopentadien, 1,3-Cyclohexadien und Hexachlorcyclopentadien unter 1,4-Addition zu den entsprechenden bicyclischen trans-Dicarbonsäureestern. Die halogenfreien Addukte werden zu den gesättigten Verbindungen hydriert; alkalische Verseifung führt zu den freien Dicarbonsäuren.

Bicycloalken-dicarbonsäuren, bei welchen sich die Carboxylgruppen in trans-Stellung zueinander befinden, werden formal durch 1,4-Addition (Dien-Synthese) von Cycloalkadienen an Fumarsäure gebildet:



Bei der praktischen Durchführung dieser Reaktion stößt man jedoch auf Schwierigkeiten. *K. Alder* und *G. Stein*¹ hatten seinerzeit festgestellt, daß selbst Cyclopentadien (eines der reaktionsfähigsten Diene) an Fumarsäure nicht angelagert werden kann. Sie behalfen sich so, daß sie an Stelle der freien Fumarsäure deren Chlorid verwendeten, welches allerdings nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen im Sinne einer Dien-Synthese zur Reaktion gebracht werden konnte, da einfache Diene sich unter seinem Einfluß leicht polymerisieren¹. Zwar können die *trans*-Dicarbonsäuren auch aus den leicht zugänglichen *cis*-Verbindungen dar-

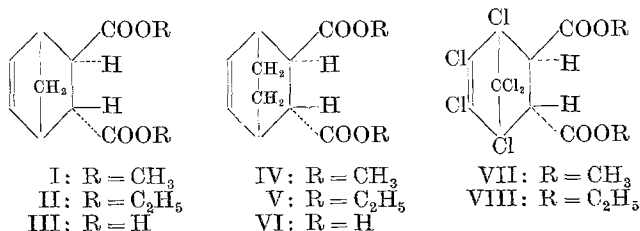
¹ *K. Alder* und *G. Stein*, Ann. Chem. **514**, 203 (1934).

gestellt werden²⁻⁵, doch erfordert dieser Darstellungsweg stets mehrere Reaktionsstufen.

Als in einem anderen Zusammenhange⁶ Ester der 1,4-Endomethylen- und 1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure benötigt wurden und sich die Synthese dieser Verbindungen nach den in der Literatur angegebenen Methoden als zu umständlich und aufwendig erwies, war der Anlaß gegeben, ein bequemes und billigeres Verfahren⁷ hierfür auszuarbeiten. Dabei wurde gefunden, daß Fumarsäureester unter einfachsten Arbeitsbedingungen mit (monomeren) Cyclodienen zu den *Diels-Alder*-Addukten umgesetzt werden können. Die anfallenden Produkte sind nahezu frei von Verunreinigungen, die Ausbeuten praktisch quantitativ.

Von den verschiedenen Estern der Fumarsäure besitzt der Dimethylester die günstigsten Eigenschaften: er ist bequem herstellbar⁸, beständig und als kristallisierte Substanz (Schmp. 103°) leicht absolut rein zu gewinnen; man wird sich daher seiner immer bedienen, wenn die Addukte als Zwischenprodukte für weitere Umsetzungen verwendet werden sollen. Grundsätzlich können jedoch auch höhere Alkylester der Fumarsäure in gleicher Weise mit Cyclodienen umgesetzt werden.

Im experimentellen Teil sind die Versuchsbedingungen zur Darstellung der Dimethyl- und Diäthylester der 1,4-Endomethylen- und 1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäuren angegeben.



Durch katalytische Hydrierung von I, II, IV und V sind leicht die gesättigten Verbindungen IX, X, XII und XIII zu erhalten. Die alkalische Verseifung der Ester I, II, IV, V, IX, X, XII und XIII liefert die entsprechenden Dicarbonsäuren (III, VI, XI, XIV).

Die bicyclischen Ester sind ölige Flüssigkeiten oder Kristallisate mit niedrigen Schmelzpunkten. Die halogenfreien Verbindungen besitzen

² O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 113 (1928).

³ Dieselben, Ann. Chem. **478**, 153 (1930).

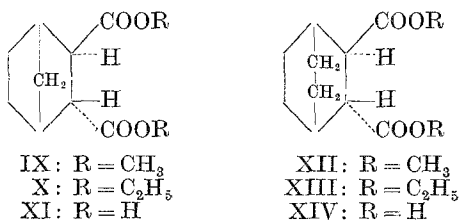
⁴ K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **504**, 244 (1933).

⁵ W. Hüchel und E. Goth, Ber. dtsh. Chem. Ges. **58**, 447 (1925).

⁶ H. Koch, Mh. Chem. **93**, 292 (1962).

⁷ Österr. Pat. 224101 (1962), Auslandspatente angemeldet.

⁸ A. Skrabal und E. Raith, Mh. Chem. **42**, 246 (1921).



schwachen, nicht unangenehmen Geruch und bitteren Geschmack. Die polychlorierten Ester sind viskose, gelbe Öle, ihre Kristallisation ist bisher nicht gelungen. Da die letztgenannten Addukte bisher nicht bekannt waren, eröffnet das Verfahren damit einen Weg zu verschiedenen polyhalogenierten Derivaten des Bicyclo[2,2,1]heptens mit *trans*-ständigen Substituenten in 2- und 3-Stellung.

Experimenteller Teil

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dimethylester (I)

60 g Fumarsäuredimethylester werden in 200 ml Benzol suspendiert und mit 30 g frisch destill. Cyclopentadien versetzt. Nach einigen Min. erwärmt sich das Gemisch und der Ester geht in Lösung; Kühlung ist nicht erforderlich. Nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. rektifiziert. I siedet bei 96—98° (0,2 Torr); Schmp. 33—35° (aus Wasser—Methanol); d_4^{20} : 1,1656. Ausb. 84 g.

C₁₁H₁₄O₄ (210,22): Ber. OCH₃ 29,53. Gef. OCH₃ 29,31.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-diäthylester (II)

40 g Fumarsäurediäthylester und 17 g frisch destill. Cyclopentadien werden wie bei I angegeben zur Reaktion gebracht. II siedet bei 102—104° (0,1 Torr); d_4^{20} : 1,0940. Ausb. 52 g.

C₁₃H₁₈O₄ (238,27). Ber. OC₂H₅ 37,82. Gef. OC₂H₅ 37,79.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-dimethylester (IX)

I wird in Äthanol gelöst und hydriert (Pd/BaSO₄). Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand rektifiziert. IX siedet bei 99—100° (0,3 Torr); d_4^{20} : 1,1402.

C₁₁H₁₆O₄ (212,24): Ber. OCH₃ 29,25. Gef. OCH₃ 29,06.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-diäthylester (X)

II wird wie bei IX angegeben hydriert. X siedet bei 114—115° (0,3 Torr); d_4^{20} : 1,0761.

C₁₃H₂₀O₄ (240,29). Ber. OC₂H₅ 37,50. Gef. OC₂H₅ 36,97.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure (III)

Die alkohol. Lösung von I oder II wird mit überschüss. alkohol. KOH 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit verd. H₂SO₄ angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wird abgetrennt, gewaschen

und getrocknet. Durch Einengen der Mutterlaugen sind noch weitere Kristallisate zu gewinnen.

Sollte das Produkt stark verfärbt sein, dann empfiehlt es sich, die alkal. Lösung vor dem Ansäuern kurz mit Aktivkohle aufzukochen und zu filtrieren. Durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser kann weitere Reinigung erzielt werden.

III zeigte nach einmaligem Umkristallisieren den Schmp. 188° . Die Ausb. betrug zwischen 70 und 80%, bezogen auf I oder II.

$C_9H_{10}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 91,08. Gef. 90,63.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure (XI)

IX oder X werden wie bei III angegeben verseift. XI zeigt nach mehrmaligem Umkristallisieren den Schmp. $192-193^{\circ}$. Die Ausb. liegt um 75%, bezogen auf IX oder X.

$C_9H_{12}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 92,09. Gef. 91,63.

1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dimethylester (IV)

30 g Fumarsäuredimethylester werden mit der 5fachen Menge Cyclohexadien 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Entfernen des überschüssigen Cyclohexadiens verbleibende Rückstand wird i. Vak. rektifiziert. IV siedet bei 116° (0,4 Torr); d_4^{20} : 1,1581; Ausb. 42,5 g.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,25). Ber. OC_2H_5 27,68. Gef. OC_2H_5 27,49.

1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-diäthylester (V)

35 g Fumarsäurediäthylester werden wie bei IV angegeben zur Reaktion gebracht. V siedet bei $122-124^{\circ}$ (0,5 Torr); d_4^{20} : 1,0945. Ausb. 45,5 g.

$C_{14}H_{20}O_4$ (252,30). Ber. OC_2H_5 35,72. Gef. OC_2H_5 35,05.

1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-dimethylester (XII)

IV wird wie bei IX angegeben hydriert. XII siedet bei $118-120^{\circ}$ (0,4 Torr); Schmp. 45° .

$C_{12}H_{18}O_4$ (226,26). Ber. OC_2H_5 27,23. Gef. OC_2H_5 27,30.

1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-diäthylester (XIII)

V wird wie bei IX angegeben hydriert. XIII siedet bei $122-124^{\circ}$ (0,2 Torr); d_4^{20} : 1,0814.

$C_{14}H_{22}O_4$ (254,32). Ber. OC_2H_5 35,44. Gef. OC_2H_5 35,17.

1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure (VI)

IV oder V werden wie bei III angegeben verseift. VI ist in Wasser schwer löslich. Nach dem Umkristallisieren aus Äther—Ligroin zeigte es den Schmp. $211-212^{\circ}$.

$C_{10}H_{12}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 98,10. Gef. 98,45.

1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure (XIV)

XII oder XIII werden wie bei III angegeben verseift. XIV zeigte nach dem Umkristallisieren aus Äther—Ligroin den Schmp. $243-245^{\circ}$.

$C_{10}H_{14}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 99,10. Gef. 97,83.

1,4,5,6,7,7-Hexachlor-1,4-endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäuredimethylester (VII)

3 g Fumarsäuredimethylester, 6 g Hexachloreyclopentadien⁹ und 3 ml Xylol werden unter Rückfluß 24 Stdn. in einem Bad von ca. 180° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. fraktioniert. VII destilliert bei 155—160° (0,4 Torr). Viskoses, gelbes Öl; d_4^{20} : 1,5788.

$C_{11}H_8Cl_6O_4$ (416,93). Ber. OCH_3 14,89, Cl 51,03.
Gef. OCH_3 14,56, Cl 49,75.

1,4,5,6,7,7-Hexachlor-1,4-endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäurediäthylester (VIII)

3,5 g Fumarsäurediäthylester und 6 g Hexachloreyclopentadien⁹ werden 24 Stdn. in einem Bad von ca. 180° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. fraktioniert. VIII destilliert bei 158—162° (0,2 Torr). Gelbes Öl; d_4^{20} : 1,4759. Ausb. 7,9 g.

$C_{13}H_{12}Cl_6O_4$ (444,99). Ber. OC_2H_5 20,25, Cl 47,81.
Gef. OC_2H_5 20,13, Cl 45,24.

⁹ R. Riemschneider, *Chimica e Industria* [Milano] **34**, 266 (1952); Österr. Apotheker-Ztg. **6**, 248 (1952).