

Über die Umsetzung der Jodmethylate von Acetylen-Mannichbasen mit Kaliumcyanid, 2. Mitt.:

Beiträge zur Klärung des Reaktionsverlaufes¹

Von

K. Schlögl und H. Pelousek

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 17. Dezember 1960)

Die in der 1. Mitt.¹ beschriebene Einwirkung von KCN auf die Jodmethylate von Acetylen-Mannichbasen wurde eingehender untersucht. Durch Wahl geeigneter Acetylene, von denen ausgehend acht neue Mannichbasen dargestellt wurden (Tab. 1), gelang es, zusätzlich zu Tricarbonsäuren¹,² auch Derivate ungesättigter Dicarbonsäuren (wie Dinitrile, Nitril-amide, Fumar-säuren und Maleinsäureanhydride) zu isolieren. In allen Fällen besitzen die Reaktionsprodukte eine endständige C-Methylgruppe. Dies, sowie die Ergebnisse bei Verwendung anderer nucleophiler Gruppen (statt CN⁻) und wasserfreier Lösungsmittel, zusammen mit der (semi-)quantitativen Verfolgung der Reaktions-geschwindigkeit durch Messung der Amin-Entwicklung in einigen charakteristischen Fällen (Abb. 1) ermöglichte es, näheren Einblick in den Reaktionsverlauf zu gewinnen.

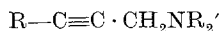
Die Strukturen der wichtigsten Reaktionsprodukte wurden durch eindeutige Synthesen gesichert.

Wie in einer früheren Arbeit¹ gezeigt wurde, führt Reaktion der Jodmethylate von Acetylen-Mannichbasen (I) mit KCN über die bloße Substitution der Trimethylaminogruppe durch CN hinaus auch zu einer Addition von Blausäure. Die dabei intermediär entstehenden Nitrile ergeben bei der Verseifung Methyl-alkyl-tricarballylsäuren (z. B. II); die Struktur der aus Hexin-(1) bzw. Heptin-(1) erhältlichen Heptan- bzw.

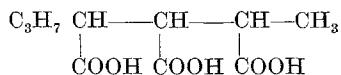
¹ 1. Mitt.: K. Schlögl und Kh. Orgler, Mh. Chem. **90**, 306 (1959).

² K. Schlögl und Kh. Orgler, Mh. Chem. **90**, 321 (1959).

Octan-tricarbonsäuren konnte durch Synthese gesichert werden². Ein möglicher Reaktionsweg führt über Allenisomerisierung des intermediär anzunehmenden Carbenium-Ions: $[R-CH_2-C\equiv C-CH_2]^+$ und erklärt vor allem zwanglos die in den Säuren auftretende endständige C-Methylgruppe, ein Befund, der sich übrigens auch bei den nun vorliegenden Untersuchungen ausnahmslos bestätigte.



I



II

Diese Reaktion schien sowohl im Hinblick auf ihren Mechanismus, als auch wegen der sich daraus ergebenden präparativen Möglichkeiten genügend interessant, um weitere Untersuchungen zu rechtfertigen. In der vorliegenden Arbeit soll über die Ausweitung auf weitere Acetylene, über Beiträge zur Klärung des Reaktionsverlaufes und über damit zusammenhängende Untersuchungen einiger Nebenprodukte (bzw. Zwischenstufen) berichtet werden.

I. Acetylene

Nachdem in der 1. Mitteilung¹ über zwei einfache Alkine, Hexin-(1) und Heptin-(1) berichtet worden war, wurden nun folgende weitere Acetylderivate in den Kreis der Betrachtungen einbezogen:



R=

Versuche, 1 auch aus Phenäthylbromid und

Na-Acetylid in flüss. Ammoniak zu erhalten, lie-

1. $C_6H_5CH_2CH_2-$ ³ ferten immer nur Styrol.
2. $C_6H_5CH_2-$ ³ 7 hingegen wurde, wenn auch in schlechten
3. C_6H_5- ⁴ Ausbeuten, aus α -Chlormethylthiophen und Na-
4. $p-NO_2C_6H_4-$ ⁵ Acetylid in flüss. Ammoniak dargestellt.
5. $p-CH_3OC_6H_4-$ ⁴
6. α -Thienyl⁶
7. Thienyl- CH_2-
8. Cyclohexyl⁷
9. $HC\equiv C(CH_2)_2-$ ⁸
10. $HC\equiv C(CH_2)_5-$ ⁹

³ J. R. Johnson und W. L. McEwen, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 469 (1926).

⁴ W. Manchot, Ann. Chem. **387**, 257 (1912).

⁵ V. B. Drewsen, Ann. Chem. **212**, 150 (1881).

⁶ A. Vaitiekunas und F. F. Nord, J. Org. Chem. **19**, 902 (1954).

⁷ G. Darzens und H. Rost, C. r. acad. sci. Paris **149**, 681 (1909).

⁸ R. A. Raphael und F. Sondheimer, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 120.

⁹ A. L. Henne und K. W. Greenlee, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 484 (1945).

1 und 2 sollten es wegen der Phenylgruppe und der damit zu erwartenden Kristallisationstendenz ermöglichen, neben den Säuren auch Zwischen- bzw. Neutralprodukte zu isolieren. 3 war interessant, da in diesem Fall unter Annahme der Gültigkeit des diskutierten Mechanismus (und des Auftretens einer endständigen CH_3 -Gruppe) keine Bildung einer Tricarbonsäure möglich war. 4 und 5 sollten zur Klärung des Mechanismus beitragen, da infolge der beiden Extreme — elektronenanziehende bzw. -liefernde Gruppe (NO_2 bzw. CH_3O) in p-Stellung des Benzolkerns — charakteristische Unterschiede im Reaktionsverhalten, vor allem aber in der Reaktionsgeschwindigkeit (s. Abb. 1), zu erwarten waren. Weitere Aufschlüsse in dieser Richtung konnte der Vergleich von Phenyl- mit Thienyl- (hyperaromatisches System) bringen (6, 7). Unter der Voraussetzung der Gültigkeit des oben zitierten Mechanismus¹ war, ausgehend vom Cyclohexylacetylen (8) eine Tricarbonsäure mit einer COOH -Gruppe an einem quart. C-Atom zu erwarten, die auch hinsichtlich ihrer Konformation von Interesse sein konnte. 9 und 10 schließlich boten die Möglichkeit, zu sonst kaum zugänglichen Poly- (maximal Hexa-)carbonsäuren zu gelangen, wenn mit der Einführung von maximal drei COOH -Gruppen pro Dreifachbindung gerechnet werden konnte.

II. Mannichbasen (I)

Bis auf das Propargylbenzol (2), das sich unter den Bedingungen der Mannichreaktion zum Phenyl-allen (identifiziert durch Fehlen einer endständigen $\text{C}\equiv\text{CH}$ -Gruppe und durch das IR-Spektrum) isomeri-

Tabelle 1. Acetylen-Mannichbasen (I)

Aus Acetylen Nr.	R'	Ausb. %	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr	n_D^{20}	Jodmethylat Schmp. °C ¹⁰
1	CH_3	76	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$	130/12	1,5154	109—111
3	CH_3	71	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}^{11}$	128/18	—	240 (Zers.)
4	CH_3	46	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	—*	—	220—223 (Zers.)
5	CH_3	95	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$	—	—	207—209 (Zers.)
6	CH_3	91	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NS}$	—	—	215—217 (Zers.)
7	CH_3	80	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NS}$	—	—	146—150
8	CH_3	30	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}$	95—97/8	—	201—203
9	CH_3	31	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$	128/10	1,4785	bis: ab 250 (Zers.)
10	C_2H_5	85	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2$	120/0,4	1,4795	bis: 104—106

* Die Mannichbasen der Acetylene 4—7 wurden nicht destilliert, sondern roh zur Darstellung der Jodmethylate verwendet.

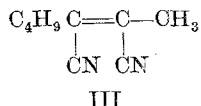
sierte, ließen sich die Dimethylamino-Verbindungen bzw. die Diäthylaminoverbindung bei 10 (I, $\text{R}'=\text{CH}_3$ bzw. C_2H_5) durch Erhitzen des betreffenden Acetylens mit dem sekundären Amin in absol. Dioxan (Bombenrohr beim Dimethylamin) unter Zusatz von wenig Cu(II) -acetat glatt gewinnen. Die Eigenschaften der von uns im Zuge dieser Arbeit

¹⁰ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

dargestellten Acetylen-Mannichbasen und ihrer Jodmethyle sind in der Tab. 1 enthalten¹¹.

III. Umsetzung mit CN⁻

Da die Reaktion der quartären Salze der Mannichbasen (I) mit CN⁻ einen entscheidenden Schritt darstellt, wurde er etwas eingehender untersucht und vor allem der Einfluß der CN⁻-Konzentration sowie des Lösungsmittels näher studiert. Variation der CN⁻-Konzentration in weiten Grenzen (1—10 Mol) ergab beim Phenylbutin-(1) in 70proz. Äthanol als Lösungsmittel bei Siedetemperatur praktisch konstante Ausbeuten an kristallisierten Reaktionsprodukten [Anhydrid (IV) und Tricarbonsäure (XI)]. Im Hinblick auf die Tatsache, daß bei Verwendung von wäßrigen Lösungsmitteln und dem dadurch bedingten schwach alkalischen Milieu (KCN) die Reaktion weiterläuft und in erheblichem Ausmaß Verseifung von Nitrilgruppen eintritt¹, war es naheliegend, wohl polare, jedoch wasserfreie Lösungsmittel zu wählen. Bei diesen war zu hoffen, daß die primären Reaktionsprodukte (z. B. Trinitrile) gefaßt werden konnten. Dimethylformamid schien hierfür wegen seines guten Lösungsvermögens für Salze sehr geeignet. Tatsächlich wurde bei der Umsetzung der Jodmethyle der Mannichbasen des Hexins¹ und des Phenylacetyls (3) mit KCN in Dimethylformamid (bei 100°) sehr rasch 1 Mol Trimethylamin entwickelt. In beiden Fällen war die Reaktion bereits nach 60 Min. beendet. Die Zeit-Umsatzkurven wurden durch Absorption des Amins in n H₂SO₄ (Stickstoffstrom) und Titration nach bestimmten Zeiten ermittelt. Parallel mit der raschen Reaktion erfolgte jedoch auch viel stärkere Verharzung, so daß bei 3 kein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden konnte. Aus der Alkin-Mannichbase entstand wenig eines destillablen Öls, das nach IR-Befund und Analyse als ungesättigtes Dinitril (III) anzusprechen ist.



Nach diesen Ergebnissen blieben wir bei 70proz. Äthanol als Lösungsmittel und bestimmten darin unter definierten Bedingungen (100°, Lösung 0,1 m an Jodmethylat und 0,4 m an KCN) die Entwicklung von

¹¹ Zusammenstellung von bisher beschriebenen Acetylen-Mannichbasen siehe bei: a) *B. Reichert*, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959. b) *H. Hellmann* und *G. Opitz*, α -Amino-alkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960. c) Mannichbasen von bifunktionellen Äthynyl-Kohlenwasserstoffen: *W. Ried* und *K. Wesselborg*, Ann. Chem. **635**, 97 (1960).

Amin (Summe von Trimethylamin und Ammoniak) in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuche, diese Analyse durch Gaschromatographie der entwickelten Gase auszuführen, erwiesen sich als undurchführbar, weil trotz eines in der Literatur beschriebenen Verfahrens zur Trennung von Ammoniak und Trimethylamin¹² keine befriedigende Methode zur Einbringung der Reaktionsprodukte in die Apparatur gefunden werden konnte.

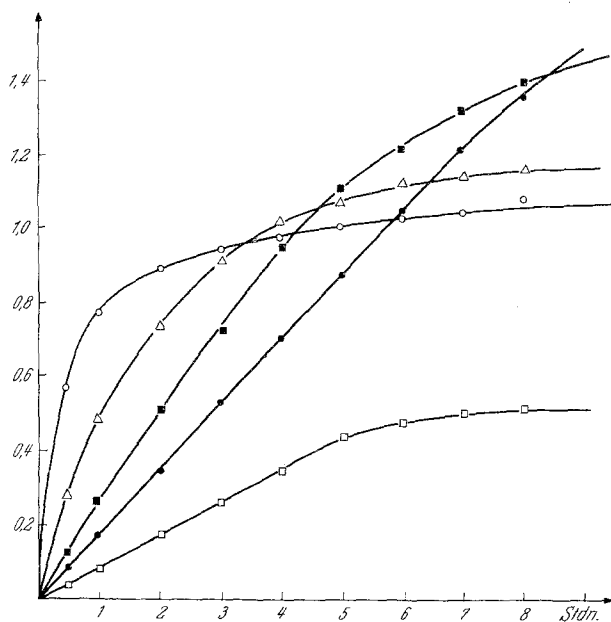


Abb. 1. Zeit-Umsatz-Kurven der Reaktion von Jodmethylaten von Acetylen-Mannichbasen (I) mit KCN bei 100° in Äthanol. Ordinate: Mol entwickelte Base pro Mol Jodmethylat

- Hexin¹
- Phenylacetylen (3)
- p-Nitrophenylacetylen (4)
- p-Methoxyphenylacetylen (5)
- △—△— Thienylacetylen (6)

Es ist aber doch sehr wahrscheinlich so (siehe auch die Ergebnisse in Dimethylformid), daß primär die Entwicklung des Trimethylamins erfolgt und anschließend erst langsam — unabhängig vom primären Reaktionsschritt — die Verseifung von CN-Gruppen und damit Entwicklung von NH_3 einsetzt; damit erhält man besonders aus dem ersten Teil der Zeit-Umsatzkurven (Abb. 1) ein hinreichendes Bild und kann Schlüsse auf den Einfluß von funktionellen Gruppen auf den Reaktionsverlauf ziehen.

¹² A. T. James, Biochemic. J. **52**, 242 (1952).

Die Kurven enthalten die korrigierten Werte, es ist also als Ordinate die Gesamtmenge entwickelten Amins, vermindert um die in einem Blindwert bestimmte Ammoniakmenge, die beim Erhitzen einer KCN-Lösung gleicher Konzentration entsteht, aufgetragen. Eine nähere Diskussion der Abb. 1 wird unter Abschnitt VI erfolgen.

IV. Ergebnisse der Umsetzung mit KCN

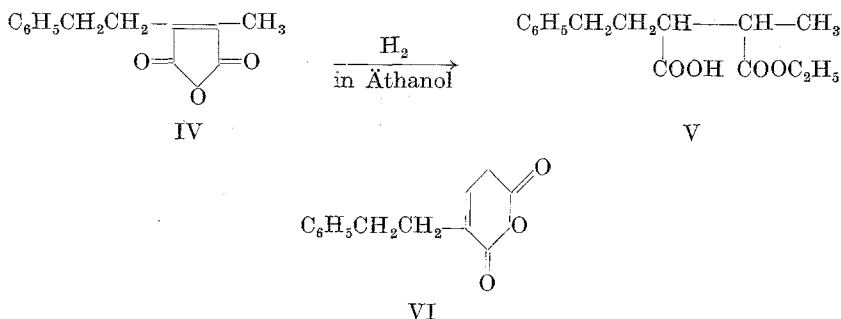
Unter den oben (Punkt III) genannten Bedingungen wurden bei der Umsetzung der Jodmethylate mit CN^- folgende Ergebnisse erhalten:

(1) Neben der erwarteten Tricarbonsäure konnte beim Phenylbutin (1) ein weiteres Produkt erhalten werden, das beim Ansäuern der Reaktionsmischung in einer Ausbeute von 22% d. Th. ausfiel. Es ließ sich durch Hochvak.-Destillation gut reinigen (Schmp. 77—78°), besaß laut Elementaranalyse die Bruttoformel $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ und ergab bei der Molgewichtsbestimmung nach *Rast* einen Wert von 218 (ber. für obige Bruttoformel 216). Weitere Befunde, die uns zur Annahme führten, daß diese Verbindung Phenäthyl-methyl-maleinsäureanhydrid (IV) ist, waren folgende: Im IR lagen Banden vor, die für eine konjugierte CO-Gruppe und eine C=C-Doppelbindung sprachen (1769 und 1677 cm^{-1}) und die anfänglich für ein ungesättigtes fünfgliedriges Lacton zu sprechen schienen. Die Doppelbindung wurde auch durch Hydrierung nachgewiesen, wobei in Äthanol eine Estersäure (V) entstand. Die Äquivalentgewichtsbestimmung ergab bei Titration mit $n/10$ NaOH schwankende Werte. Das Äqu.-Gew. 115 wurde erst nach Erwärmen mit überschüssiger Lauge durch Zurücktitrieren erhalten, womit das Vorliegen von zwei (wenn auch maskierten) COOH -Gruppen gesichert schien. Die Lage der C=C-Doppelbindung im Molekül ergab sich durch KMnO_4 -Abbau, Ozonolyse und papierchromatographische Identifizierung der dabei entstehenden Säuren¹³. Im ersten Fall (KMnO_4) fanden sich dabei Benzoesäure, Phenylessig- und -propionsäure sowie Oxalsäure, während die Ozonolyse (nach anschließender oxydativer Decarboxylierung der Ketosäuren mit H_2O_2) erwartungsgemäß ein weniger komplexes Gemisch lieferte: Die in Hauptmenge entstehende β -Phenyl-propionsäure wurde außer chromatographisch auch durch ihr Amid und Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe identifiziert. Die soweit erhobenen Befunde waren nur mehr mit 2 Formulierungen im Einklang: IV und VI. Ein 6gliedriges Anhydrid der Struktur VI sollte aber nach Literaturangaben¹⁴ enolisieren, während unsere Verbindung mit FeCl_3 keine Reaktion gab. Da ferner aus der Literatur die Stabilität substituierter Maleinsäure-

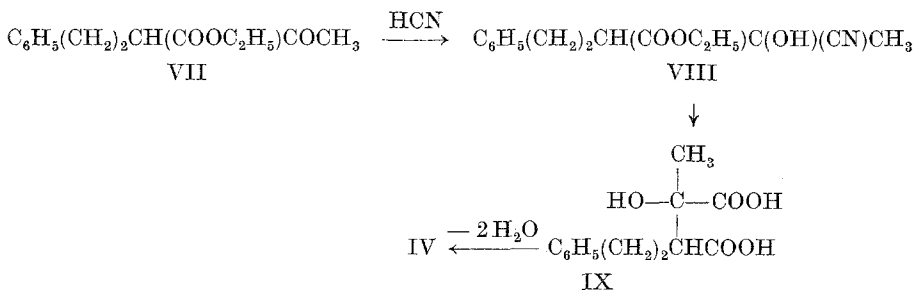
¹³ K. Schlögl und A. Siegel, Mikrochem. **40**, 202, 383 (1953); Mh. Chem. **84**, 686 (1953); K. Schlögl, Naturwiss. **46**, 447 (1959).

¹⁴ Siehe z. B. N. Bland und J. F. Thorpe, J. Chem. Soc. [London] **101**, 856 (1912).

anhydride bekannt ist¹⁵, war die Struktur IV viel wahrscheinlicher. Nach Hydrierung wird dann der Anhydridring in Äthanol leicht zur Estersäure (V, bzw. isomere Form) geöffnet.



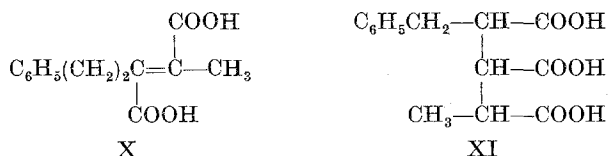
Die endgültige Entscheidung blieb jedoch der Synthese vorbehalten, die auf folgendem Weg ausgeführt wurde: Phenäthylacetessigester (VII) lieferte mit HCN ein Cyanhydrin (VIII), das nach Verseifung zur α -Methyl- α' -phenäthyl-äpfelsäure (IX) bei thermischer Dehydratisierung sich sofort zum gewünschten ungesättigten Anhydrid (IV) cyclisierte, welches nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der aus der Mannichbase erhaltenen Substanz identisch war.



Aus den (sauren) Mutterlaugen des Anhydrides (das über das Acetylen 1 erhalten worden war) wurde durch Ätherextraktion in ca. 50proz. Ausbeute ein Gemisch von Amid- (und evtl. Nitril-)säuren gewonnen, die nach energischer Verseifung laut Papierchromatographie zwei Säuren lieferten (R_F -Wert siehe Tab. 2). Durch präparative Papierchromatographie ließen sich die beiden Säuren in größerem Maßstab rein erhalten; sie lagen im Verhältnis 1:10 vor. Die in kleinerer Menge anfallende Verbindung mit höherem R_F -Wert war nach Äquivalentgewichtsbestimmung

¹⁵ Siehe z. B. W. Küster, H. Galler und K. Haas, Ann. Chem. **345**, 10 (1906).

sowie nach Analyse des Esters eine Dicarbonsäure, besaß eine C=C-Doppelbindung (Hydrierung, IR!) und gab bei der Ozonspaltung einen dem Anhydrid (IV) völlig analogen Befund. Es war daher die Annahme berechtigt, daß es sich dabei um die Phenäthyl-methyl-fumarsäure (X) handelte, die wohl parallel mit der *cis*-Verbindung entsteht, aber nicht wie diese spontan zum Anhydrid cyclisiert. Die Tatsache, daß hier im Gegensatz zu anderen Fällen (siehe unten) die *trans*-Verbindung nur in geringerem Maß anfällt, scheint wichtig im Hinblick auf den sterischen Verlauf der Reaktion.



Die als Hauptmenge vorliegende zweite Säure (Schmp. 184–186°) konnte laut Papierchromatogramm (Tab. 2), durch Äquivalentgewichtsbestimmung und Analyse des Esters als Tricarbonsäure identifiziert werden, der auf Grund der früheren Ergebnisse¹ die Struktur einer 5-Phenyl-pentan-2,3,4-tricarbonsäure (XI) zugeschrieben wurde. Den endgültigen Beweis sollte aber auch hier die Synthese liefern:

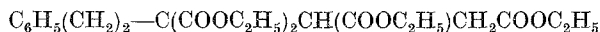
Zuerst stellten wir die isomere 1,2,3-Tricarbonsäure (Phenäthyl-tricarballysäure XIII) auf einem analogen Weg dar, wie er für die Synthese entsprechender aliphatischer Tricarbonsäuren benützt worden war². Dazu wurde Phenäthyl-malonester mit Fumarsäureester nach *Michael* umgesetzt und der erhaltene Tetracarbonsäureester (XII) unter gleichzeitiger Decarboxylierung verseift. Die gewonnene Tricarbonsäure hatte zwar den richtigen Schmelzpunkt, war jedoch im Papierchromatogramm wenig, aber eindeutig von der oben erwähnten Säure verschieden (Tab. 2).

Tabelle 2. R_F -Werte

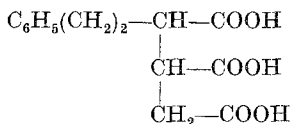
Gemisch: n-Butanol-Äthanol-konz. wäßr. Ammoniak-Wasser (4:4:1:1), absteigend, Papier Schleicher & Schüll 2043 a, Nachweis mit 4-Methylumbelliferon unter der UV-Lampe¹³

Säure	R_F	Säure	R_F
V	0,74	XXIII	0,00
X	0,28	Methyl-cyclohexyl-fumar-	
XI	0,13	säure	0,30
XIII	0,11	Methyl-cyclohexylbernstein-	
XV	0,07	säure	0,35
XX(R=H)	0,33	Methyl-phenyl-bernsteinsäure	0,34
XX(R=OCH ₃)	0,50	Methyl-phenäthyl-bernstein-	
XXI	0,11	säure	0,32

Eine Synthese der fraglichen Säure (XI) war schon in der Literatur¹⁶ beschrieben, doch ist sie nach unseren Erfahrungen kaum eindeutig, da erst in der letzten Stufe die Methylgruppe in einen entsprechenden Malonester

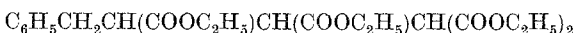


XII

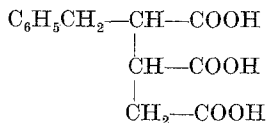


XIII

(XIV) eingeführt wird. Damit ergibt sich ein Gemisch sehr ähnlicher Produkte, das durch Destillation nicht getrennt werden kann und daher ist auch die Reinheit des Verseifungsproduktes fraglich. Tatsächlich hatte eine auf diesem Weg dargestellte Tricarbonsäure den angegebenen Schmp. (183°)¹⁶, doch war sie mit unserer Säure nicht identisch. Schließlich fiel auch die C-Methylbestimmung, die bei XI den erwarteten Wert ergab, eindeutig negativ aus, so daß es sich bei der von *Rydon* beschriebenen Säure wahrscheinlich um eines der beiden möglichen Racemate¹⁶ der Benzyl-tricarballysäure (XV) handelt.



XIV



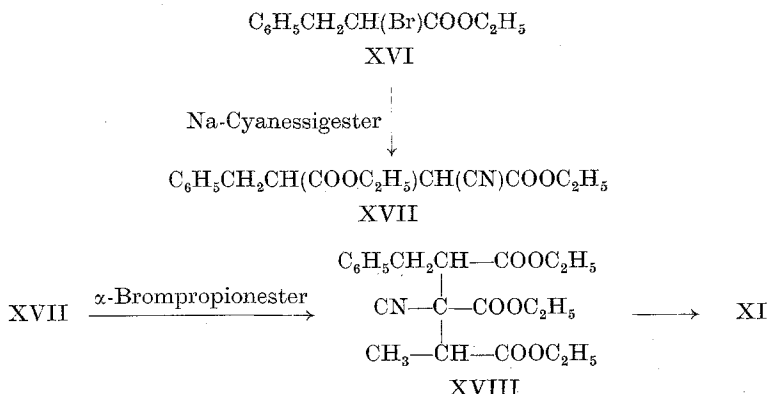
XV

Wir schlugen daher einen Syntheseweg ein, bei dem die fragliche C-Methylgruppe schon in einem größeren Bruchstück enthalten ist und nicht erst als solche zuletzt eingeführt werden muß. α -Brom- β -phenylpropionester (XVI), mit Cyanessigester (in Toluol mit Na-Sand) kondensiert, gab den Dicarbonsäureester (XVII), der sich mit α -Brompropionsäureester zum Cyan-tricarbonsäureester (XVIII) alkylieren ließ; XVIII schließlich lieferte bei der decarboxylierenden Verseifung eine Tricarbonsäure, die in allen Belangen mit der oben beschriebenen (XI) identisch war. Zur Diskussion der sterischen Probleme siehe².

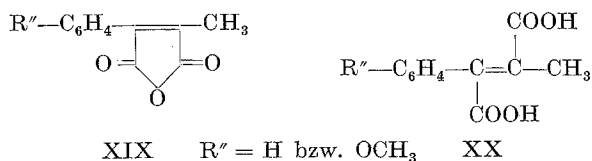
(3,4,5) Abgesehen von der p-Nitrophenylverbindung (4), bei der weitgehende Verharzung eintrat, lieferten die beiden Phenyl-acetylene (3 und 5) qualitativ gleiche Ergebnisse, und zwar die, die man nach den Befunden

¹⁶ H. N. Rydon, J. Chem. Soc. [London] 1935, 420.

beim Phenylbutin (1) erwarten konnte. Quantitativ waren aber außer bei den Reaktionsgeschwindigkeiten (siehe Abb. 1) auch in den Ausbeuteverhältnissen der Reaktionsprodukte deutliche Unterschiede zu bemerken.



In beiden Fällen konnten die substituierten Maleinsäureanhydride (XIX) und die entsprechenden Fumarsäuren (XX) isoliert werden; eine Tricarbonsäure ist hier nicht mehr möglich. Die Identifizierung dieser Produkte erfolgte, soweit sie nicht schon bekannt waren (XIX, R''=H)¹⁷, durch Hydrierung zu den gesättigten Verbindungen (Phenyl-methylbernsteinsäure¹⁸ aus XX, R''=H), durch Analysen, IR-Spektren und durch C-Methylbestimmungen, die in allen Fällen das Vorliegen einer endständigen Methylgruppe bewiesen. Bei 3 überwog die Fumarsäure die *cis*-Verbindung (3:1), während bei 5 die beiden Produkte in etwa gleichem Verhältnis entstanden. Beim Phenylbutin hingegen war — wie erwähnt — das Anhydrid (*cis*-Verbindung) als Hauptprodukt entstanden.



Aus den Neutralprodukten, die durch Ätherextraktion der ursprünglichen, noch alkalischen KCN-Lösung erhalten wurden, entstand bei der alkalischen Verseifung unter NH₃-Entwicklung neben anderen Verbindungen eindeutig Phenyl- bzw. p-Methoxyphenyl-essigsäure, ein Befund, den wir auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials noch nicht deuten können (siehe auch Abschn. VI).

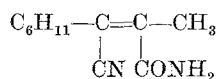
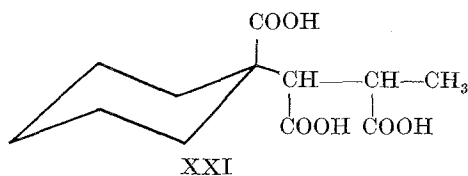
¹⁷ J. Schreiber, C. r. acad. sci. Paris **217**, 353 (1943).

¹⁸ H. M. Crawford, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 139 (1934).

Aus 6 wurde ausschließlich Thienylelessigsäure erhalten und es waren keine Dicarbonsäuren oder Anhydride nachweisbar.

α -Propargylthiophen (7) ergab nur wenig einer Säure, die nicht näher untersucht werden konnte. Nach ihrem R_F -Wert handelt es sich wahrscheinlich um eine Monocarbonsäure, bei der in Analogie zu 6 vielleicht die Thiophen- α -propionsäure vorliegt.

Beim Cyclohexylderivat (8) fanden sich die nach den Ergebnissen bei 1 zu erwartenden Produkte: die ungesättigte Dicarbonsäure (Methylcyclohexyl-fumarsäure) und eine Tricarbonsäure (XXI), die durch Destillation ihrer Ester gut voneinander getrennt werden konnten. Nach Verseifung lagen papierchromatographisch reine Säuren vor (Tab. 2). Die Doppelbindung wurde durch IR-Spektrum und Hydrierung nachgewiesen, in beiden Fällen die endständige Methylgruppe auch durch C-Methylbestimmung. Damit ergibt sich für die Tricarbonsäure zwangsläufig — wie schon oben erwähnt — eine COOH-Gruppe an dem quartären Ring-C-Atom. Die Verseifung der primären (durch KCN-Behandlung des Jodmethylates entstandenen) Reaktionsprodukte, aus denen infolge der Schwerlöslichkeit ein Nitrilamid (XXII, oder die isomere Verbindung mit vertauschter CN und CONH₂-Gruppe) vom Schmp. 142—144° isoliert werden konnte, verlief nur sehr langsam. Dies wäre besonders bei den Produkten verständlich, aus denen nach Verseifung die Tricarbonsäure entsteht. Bei dieser ist die fragliche COOH-Gruppe in axialer Position anzunehmen (XXI), da der größere Rest der Seitenkette wahrscheinlich die günstigere äquatoriale Stellung einnehmen wird. Die Verseifung axialer Gruppen verläuft aber bekanntlich viel langsamer als solcher in äquatorialer Stellung.

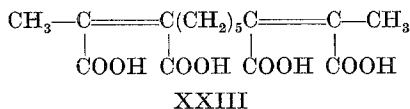


XXII

Das Dijodmethylat der Bis-Mannichbase des Dipropargyls (9) lieferte unter starker Verharzung nur wenig einer Polycarbonsäure, die wohl über das Bleisalz isoliert, aber nicht rein erhalten und daher nicht identifiziert werden konnte. Wahrscheinlich lag ein Gemisch von Polycarbonsäuren vor, die bei der Papierchromatographie — wie zu erwarten — am Start blieben.

Eindeutiger waren die Ergebnisse beim Nonadiin-(1,8) (10), wo in ziemlich glatter Reaktion eine doppelt ungesättigte Tetracarbonsäure entstand, die über den Ester gereinigt und durch Hydrierung, IR-Spektrum und Verseifungsäquivalent identifiziert wurde. Ozonolyse und nachfolgende oxydative Decarboxylierung ergab (papierchromatographisch

eindeutig identifizierte) Pimelinsäure, wodurch die Lage der beiden Doppelbindungen fixiert und die Struktur der fraglichen Säure als die einer Undeca-2,9-dien-tetracarbonsäure-(2,3,9,10) (XXIII) bewiesen werden konnte. Die Säure selbst konnte allerdings nicht kristallisiert erhalten werden, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß ein Gemisch von möglichen Stereoisomeren vorliegt. Eine Hexacarbonsäure ließ sich unter den angewendeten Bedingungen der Aufarbeitung nicht isolieren.



V. Ersatz von CN^- durch andere nucleophile Gruppen

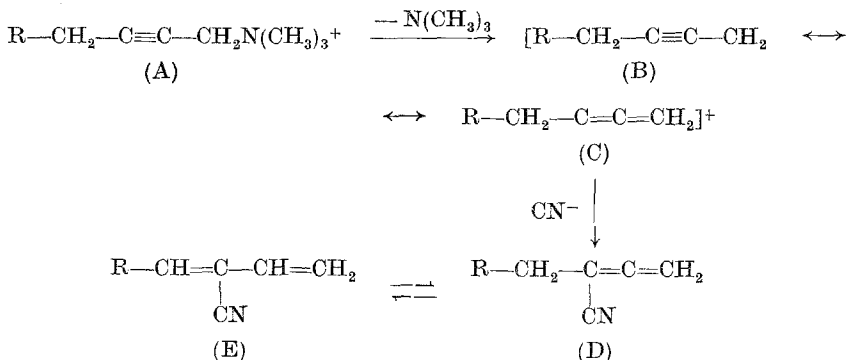
Bereits in der früheren Arbeit¹ war das Jodmethylat der Mannichbase des Hexins außer mit CN^- auch mit den Anionen des Malon- und Formaminomalonesters (als Na-Salze in absol. Äthanol. Lösung) umgesetzt worden, doch war dabei keine nennenswerte Reaktion zu beobachten. Diese Versuche wurden jetzt auf andere nucleophile Gruppen, nämlich OH^- , CNS^- , J^- , N_3^- , NO_3^- (in wäßr. Äthanol), auf NH_2^- (in flüss. Ammoniak) und das Anion des Acetessigesters (in absol. Äthanol) ausgedehnt. In wäßrigem Äthanol war keinerlei Entwicklung von Trimethylamin zu beobachten, während es in den wasserfreien Lösungsmitteln zu einer reversiblen Spaltung der Mannichbasen unter Freisetzung von Hexin (Retro-Mannichreaktion^{11a}) kam. Es scheint also die Kondensation der quartären Salze von Acetylen-Mannichbasen praktisch auf die Umsetzung mit CN^- beschränkt zu sein.

Dies führt zur wesentlichen Frage des Mechanismus dieser Reaktion, die schon in der vorigen Mitteilung¹ kurz diskutiert wurde.

VI. Diskussion der Ergebnisse

Das formulierte Reaktionschema¹ hat durch die (zusätzlich zu den 2,3,4-Tricarbonsäuren) in dieser Arbeit gefundenen ungesättigten 2,3-Dicarbonsäuren (bzw. ihre Anhydride) eine weitere Stütze erfahren. Die Isomerisierung zum Allen (C) und der primäre Angriff des CN^- -Ions am C-Atom 3 ist die plausibelste Erklärung dafür, daß alle nachgewiesenen Verbindungen eine endständige CH_3 -Gruppe tragen. Von (C) aus führt der Weg über (D) zu dem in wechselnden Mengen gebildeten Isomerisierungsprodukt (E), das nach zweimaliger HCN -Addition (und nachfolgender Verseifung) für die Bildung der Tricarbonsäuren verantwortlich ist. Das Allen (D) hingegen — und damit teilt sich der Reaktionsweg — kann nur mehr ein Mol HCN addieren und führt somit zum ungesättigten Dinitril (z. B. III) und seinen Verseifungsprodukten (den Nitril-amiden XXII, den Fumarsäuren X, XX und XXIII und den Maleinsäurean-

hydriden IV und XIX). In Dimethylformamid, in dem die Reaktion viel rascher verläuft und damit die vielleicht nur langsam erfolgende Isomerisierung von (D) zu (E) unterdrückt wird, bleibt die Reaktion im wesentlichen auf der Stufe der ungesättigten Nitrile (III) stehen, die nicht ver-



seift werden und leicht zu polymeren Produkten verharzen können. Im Fall der Phenylacetylene, wo der Schritt von (D) nach (E) überhaupt unmöglich ist, werden nur mehr ungesättigte Dicarbonsäuren (bzw. Anhydride) durch sekundäre Verseifung aus den Dinitrilen entstehen. Der polare Additionsmechanismus ließe *trans*-Addition und damit Fumarsäuren erwarten; ob die daneben in wechselnden Mengen entstehenden *cis*-Produkte (Maleinsäureanhydride) durch primäre *cis*-Addition oder eine sekundäre Umlagerung (unter Stabilisierung der *cis*-Form durch Anhydridbildung) entstehen, muß vorläufig ungeklärt bleiben.

Schwierig sind die Ergebnisse der in Abb. 1 wiedergegebenen Aminentwicklung (und die damit gegebenen Reaktionsgeschwindigkeiten) bei den subst. Phenylacetylen zu interpretieren. Wenn man nach *Hellmann* und *Opitz*¹⁹ die Mesomeriestabilisierung eines nach Trimethylamin-Abspaltung auftretenden Carbenium-ions (etwa B) als „*conditio sine qua non*“ für das Gelingen der Kondensation quartärer Mannichbasen ohne beweglichen Wasserstoff in β -Stellung (wie z. B. bei Indol-, Ferrocen- oder den in unserem Fall vorliegenden Acetylen-Mannichbasen) ansieht, dann müßten elektronenliefernde Gruppen in *p*-Stellung des Benzolkerns ein solches Ion stabilisieren und damit die Reaktion beschleunigen, während elektronenanziehende Gruppen den gegenteiligen Effekt ausüben sollten.

Die Ergebnisse der in Abb. 1 gezeigten Aminentwicklung, die beim Nitrophenylderivat (4) rascher als beim Phenylacetylen (3) und beim *p*-Methoxyphenyl-produkt (5) langsamer als bei 3 verläuft, stehen jedoch dazu in klarem Widerspruch, so daß ein reiner $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, für den allerdings beim Phenylbutin (1) die Unabhängigkeit der Ausbeute an IV

¹⁹ I. c. (Fußnote 11 b), S. 254.

von der CN^- -Konzentration spricht, zumindest bei den Phenylacetylenen sehr unwahrscheinlich ist. (Bei $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen, wie der Solvolyse von Benzylhalogeniden, hat die CH_3O -Gruppe den erwarteten beschleunigenden, die NO_2 -Gruppe einen verzögernden Einfluß²⁰.) Es bleibt also hier und vielleicht auch in anderen Fällen der schon früher¹ in Betracht gezogene $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus als annehmbar (siehe auch^{11b}), da ja bei $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen der Einfluß von Substituenten im Benzolkern durch die komplexe Wirkung auf den Übergangszustand nicht ohne weiteres vorhersehbar ist²⁰.

Die oben erwähnte Tatsache des Auftretens von Phenyl- bzw. substituierter Phenylessigsäure bei der Verseifung von Neutralprodukten und das Auftreten von Thienyl-essigsäure als einziges Reaktionsprodukt bei 6 kann gegenwärtig nicht erklärt werden.

Es wird also noch weiterer Untersuchungen bedürfen, um die Reaktion quartärer Salze von Acetylen-Mannichbasen mit CN^- in allen Details aufzuklären, bzw. weitere und umfassendere praktische Anwendungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

Die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren verdanken wir Herrn Dr. J. Derkosch.

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikrolaboratorium Dr. J. Zak, teils von Herrn H. Bieler im Organisch-chemischen Institut ausgeführt.

Experimenteller Teil

α -Propargyl-thiophen

Zu einer Na-Acetylidlösung (dargestellt aus 4,5 g (0,195 g-Atom) Na in 150 ml flüssigem NH_3 in der üblichen Weise) wurden 15,3 g (0,116 Mol) α -Chlormethyl-thiophen in 50 ml absol. Äther zugetropft und hierauf noch 3 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt, worauf die Hauptmenge des NH_3 verdampft war. Nach Zugabe von Wasser wurde mehrfach ausgeäthert, der Ätherextrakt über Na_2SO_4 getrocknet und dann der Äther über eine Kolonne abgedampft. Der Abdampfrückstand ließ sich im Vak. nur unter starker Verharzung destillieren. Es wurden dabei (16 mm, 76°) 2,0 g (14% d. Th.) eines leichtbeweglichen farblosen Öls erhalten. Titration der Endgruppen²¹ ergab das Vorliegen von nur 70% Äthynylgruppen, so daß teilweise Isomerisierung zum Allen angenommen werden muß.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{S}$. Ber. C 68,85, H 4,91. Gef. C 68,60, H 4,81.

Als Beispiel für die Darstellung der Acetylen-Mannichbasen (I) sei die Synthese der Mannichbase des Phenylbutins (1) beschrieben.

²⁰ Siehe z. B. J. Hine, Physical Organic Chemistry, McGraw Hill, New York 1956, S. 145 und 153/54.

²¹ R. A. Raphael, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, Butterworth, London 1955, S. 207.

1-Dimethylamino-5-phenyl-pentin-(2) (I, R = C₆H₅CH₂CH₂, R' = CH₃)

39,9 g 4-Phenyl-butin-(1) (0,307 Mol), 9,3 g Paraformaldehyd (0,307 Mol), 95 ml einer 15proz. Lösung von Dimethylamin in absol. Dioxan und 0,2 g Cu(II)-acetat als Katalysator wurden im Bombenrohr 24 Stdn. auf 100° erhitzt. Das rohe Reaktionsgemisch wurde angesäuert und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Phase konnte nach Behandeln mit Alkali und erschöpfender Extraktion mit Äther die freie Mannichbase gewonnen werden. Ihre Eigenschaften finden sich in der Tab. 1. Das Jodmethylat wurde ebenso wie die Jodmethyle der anderen Mannichbasen durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther rein erhalten. (Schmelzpunkte siehe Tab. 1)¹⁰.

Die übrigen in der Tab. 1 erwähnten Dimethylamino-Verbindungen wurden analog dargestellt, nur die Synthese der Diäthylamino-Verbindung von 10 erfolgte im Kolben unter Rückfluß.

2,3-Dicyan-hepten-(2) (III)

2,8 g 1-Dimethylamino-heptin-(2)-jodmethylat¹ (0,01 Mol) wurden mit 4,0 g (0,06 Mol) KCN in 70 ml wasserfr. Dimethylformamid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt und die dabei in Freiheit gesetzte Base (Trimethylamin) mit Hilfe eines N₂-Stromes in ein Absorptionsgefäß, das 2 n Schwefelsäure enthielt, geleitet. Schon nach 1 Stde. waren 90% der ber. Menge (CH₃)₃N entwickelt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Wasser, Ausäthern, Waschen der Ätherphase mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels. Das zurückbleibende dickflüssige Öl (1,2 g, d. s. 81% d. Th.) konnte im Kugelrohr bei 120—125° (Luftbad) und 0,01 Torr destilliert werden; $n_D^{20} = 1,4963$.

Die Analyse und der positive *Baeyer*-test (auf Doppelbindung) weisen auf ein ungesättigtes Dinitril der Struktur III hin.

C₉H₁₂N₂. Ber. N 18,91. Gef. N 18,62.

Umsetzung von I (R = C₆H₅CH₂CH₂, R' = CH₃)-Jodmethylat mit KCN

Eine Mischung von 6,6 g (0,02 Mol) des in der Überschrift genannten Jodmethyle, 6,5 g (0,1 Mol) KCN und 100 ml 70proz. wäßr. Äthanol wurde unter Durchleiten von N₂ 30 Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei 0,0577 Mol eines Basengemisches in Freiheit gesetzt wurden (bestimmt durch Absorption in 2 n H₂SO₄ und Titration mit n NaOH gegen Methylorange). Von der braunrot gefärbten Lösung wurde der Alkohol weitgehend im Vak. entfernt und der Rückstand mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, wobei 0,35 g einer phenolisch riechenden Substanz anfielen, die nicht weiter untersucht wurde. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase fiel ein braunes Öl aus, das bald erstarrte und abgesaugt wurde. Wie die unten beschriebenen Untersuchungen zeigten, handelte es sich dabei um das Phenäthyl-methyl-maleinsäureanhydrid (IV). Die Ausbeuten an diesem Produkt schwanken zwischen 17 und 22%. Die (sauren) Mutterlaugen des Anhydrids ergaben nach erschöpfender Extraktion mit Äther 2,7 g (ca. 50%) einer Mischung von Nitril- und Amidsäuren, die nach energischer Verseifung mit 5 n NaOH (50 Stdn. unter Rückfluß) 1,7 g einer Mischung von zwei Säuren (X und XI) lieferte, die sich durch präparative Papierchromatographie auf einem Bogen Papier (Schleicher-Schüll 2043 b, absteigend, Lösungsmittel: s. Tab. 2, Nachweis auf einem schmalen Streifen und Eluieren des Restes mit Äthanol) trennen ließen. Durch mehrfache Wiederholung dieses Prozesses wurden 1,1 g XI und 0,12 g X rein erhalten.

Bei größeren Ansätzen erwies es sich als zweckmäßig, nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase (s. oben) alles in Äther aufzunehmen und dann das Anhydrid (IV) von den Nitril- und Amid-säuren durch Auskochen mit Petroläther abzutrennen.

Phenäthyl-methyl-maleinsäureanhydrid (IV)

Die weitere Reinigung des aus der Reaktion mit KCN erhaltenen Anhydrids (IV) (siehe oben) erfolgte durch Destillation: Sdp._{0,5}: 125—130° (Luftbad, Kugelrohr) und Kristallisation aus Petroläther; Schmp. 77—78°. Das Äqu.-Gew. wurde durch Lösen in einem Überschuß n NaOH und Zurücktitrieren mit n/10 HCl (gegen Phenolphthalein) bestimmt: Gef. 115. Ber. für die entsprechende Dicarbonsäure (C₁₃H₁₄O₄) 117.

C₁₃H₁₂O₃. Ber. C 72,22, H 5,55, O 22,22. Gef. C 72,00, H 5,62, O 22,25.

Durch folgende Untersuchungen wurde die Struktur (IV) gesichert:

KMnO₄-Oxydation: 0,5 g IV wurden in 5 ml n NaOH gelöst und bei 50° bis zur bleibenden Violettfärbung mit 5proz. wäßr. KMnO₄-Lösung versetzt. Nach Ansäuern und Ausäthern destillierten wir im Kugelrohr bei 0,4 Torr. Dabei gingen zwei Fraktionen über: die erste (bei 80—85°) erstarrte und wurde als Benzoesäure identifiziert. In der 2. Fraktion (über 90°) ließen sich im Papierchromatogramm (Bedingungen s. Tab. 2) Phenylessig- und Phenylpropionsäure nachweisen.

Die *Ozonolyse* wurde in Essigester bei Zimmertemp. ausgeführt und lieferte nach 3 Stdn. und anschließender oxydativer Spaltung der Ozonide mit Peressigsäure ein Säuregemisch, das durch Extraktion mit Äther getrennt werden konnte. Dabei ging nur die Phenylpropionsäure in Lösung. Sie wurde nach Dest. im Vak. über das Säurechlorid ins Amid übergeführt, schmolz dann bei 102—104°, und zeigte im Misch-Schmp. keine Depression mit einer authentischen Probe. Der ätherunlösliche Anteil des Säuregemisches wurde nach Umkristallisieren aus Aceton durch Schmp. und Papierchromatographie als Bernsteinsäure identifiziert. (Es ist also auch teilweise Sprengung des Benzolringes anzunehmen.)

Hydrierung von IV erfolgte mit PtO₂ als Katalysator in Äthanol. Nach 23 Stdn. war die für 1,0 g (0,0046 Mol) berechnete Menge von 110 ccm H₂ aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthanols lag ein Gemisch aus einer Estersäure (V, $R_F = 0,74$) und einer gesättigten Dicarbonsäure (Phenäthyl-methyl-bernsteinsäure, $R_F = 0,32$) vor. Durch alkal. Verseifung konnte das Gemisch in die reine Dicarbonsäure ($R_F = 0,32$) übergeführt werden. Die Estersäure konnte von der Dicarbonsäure durch Destillation (1,2 Torr, 138—145° Luftbad) abgetrennt werden. Im IR-Spektrum liegen Banden vor, die eindeutig für das Vorliegen einer COOH- und einer Estergruppe sprechen. Veresterung mit Diazoäthan lieferte den Diäthylester der Phenäthyl-methyl-bernsteinsäure, der nur mehr die Esterbande bei 1737 cm⁻¹ aufwies.

Synthese des Phenäthyl-methyl-maleinsäureanhydrides (IV)

Die Synthese erfolgte analog¹⁵. Zu einer Lösung von 10,0 g (0,043 Mol) α -Phenyl- α -acetyl-buttersäureäthylester (VII) und 14,2 g KCN (0,215 Mol) in 50 ml Äthanol wurden unter Eiskühlung 12 ml Eisessig zugetropft. Nach 7stdg. Rühren bewahrte man die Reaktionsmischung 12 Stdn. bei Zimmertemp. auf. Nach Entfernung des Alkohols im Vak. wurde mit Wasser versetzt und gut ausgeäthert. Der Ätherrückstand (VIII) wurde mit 100 ml eines

Schwefelsäure-Wasser-Ameisensäuregemisches (1:1:3) 29 Stdn. unter Rückfluß verseift. Nach Versetzen mit Wasser wurde mit Essigester ausgeschüttelt, der Essigesterextrakt gut mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Essigesters hinterblieb (IX), das bei 160° thermisch dehydratisiert wurde (Dauer: 3 Stdn.). Bei der Destillation im Kugelrohr ging bei $132\text{--}136^\circ$ und 14 Torr ein Vorlauf über, während IV den Sdp.₁₄ $212\text{--}218^\circ$ aufwies (Kugelrohr, Luftbad). IV erstarrte im Kugelrohr und ließ sich aus Petroläther umkristallisieren; Schmp. $76\text{--}78^\circ$.

Der Misch-Schmp. mit dem aus der Mannichbase erhaltenen Produkt ergab keine Depression. Die IR-Spektren waren ebenfalls identisch.

Methyl-phenäthyl-fumarsäure (X)

Diese Säure wurde durch präparative Papierchromatographie von XI abgetrennt und so rein aber nicht kristallisiert erhalten (R_F -Wert siehe Tab. 2)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. Äqu.-Gew. 117, Gef. Äqu.-Gew. 112 (Titration).

Zur Veresterung wurde 0,1 g in 25 ml absol. Äthanol gelöst, mit HCl-Gas gesättigt und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Diäthylester ließ sich im Kugelrohr bei 0,4 Torr und $125\text{--}130^\circ$ (Luftbadtemp.) destillieren.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Ber. C 70,34, H 7,58. Gef. C 70,12, H 7,58.

Die Ozonolyse erfolgte wie bei IV beschrieben und lieferte die gleichen Ergebnisse.

5-Phenylpentan-tricarbonsäure-(2,3,4) (XI)

Die Tricarbonsäure XI, die ebenfalls durch präparative Papierchromatographie isoliert und von X getrennt wurde (R_F -Wert siehe Tab. 2) kristallisierte nach längerem Stehen aus einer Ätherlösung aus; Schmp. $184\text{--}186^\circ$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Ber. Äqu.-Gew. 93. Gef. Äqu.-Gew. 99 (Tit.).

Die Veresterung erfolgte wieder mit Äthanol-HCl und gab aus 0,45 g XI 0,4 g (68% d. Th.) des Tri-äthylesters vom Sdp._{0,4} $143\text{--}150^\circ$ (Luftbadtemp.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$. Ber. C 65,93, H 7,69. Gef. C 65,80, H 7,82.

Um die Struktur XIII eindeutig ausschließen zu können, wurde die C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth herangezogen.

Ber. CH_3 5,35. Gef. CH_3 5,01.

5-Phenylpentan-(1,2,3,3)-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XII)

Zu einer Natriumäthylatlösung, bereitet aus 2,9 g Na (0,124 g-Atome) und 50 ml absol. Äthanol, läßt man 32,7 g (0,124 Mol) Phenäthylmalonester und hierauf 27,5 g Fumarsäurediäthylester zutropfen und die Mischung noch 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wusch man mit Wasser, trocknete über Na_2SO_4 und destillierte den Abdampfdruckstand bei 1,2 Torr. Dabei gingen 23,0 g (43% d. Th.) bei $187\text{--}189^\circ$ über.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$. Ber. C 63,30, H 7,33. Gef. C 63,10, H 7,12.

5-Phenylpentan-tricarbonsäure-(1,2,3) (XIII)

23,0 g XII wurden mit einer Lösung von 25 g KOH in 30 ml Wasser versetzt und mit soviel Äthanol vermischt, daß eine homogene Lösung entstand,

die 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach Ansäuern mit konz. HCl wurde weitere 15 Stdn. verseift, hierauf mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit Soda gewaschen und aus der Sodalösung die Säuren durch Ansäuern und Ausäthern erneut in Äther übergeführt.

Der nach dem Trocknen erhaltene Abdampfrückstand stellte ein hellgelbes Öl dar (14,3 g, d. s. 98% d. Th.), aus dem sich nach mehrwöchigem Stehen in Äthanol-Äther 12 g Kristalle vom Schmp. 187—189° abschieden. Der Schmp. änderte sich nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser nicht mehr.

$C_{14}H_{16}O_6$. Ber. Äqu.-Gew. 93. Gef. Äqu.-Gew. 96 (Tit.).

1,4 g dieser Säure wurden wie üblich verestert und lieferten dabei 1,6 g (88% d. Th.) des *Triäthylesters* vom Sdp._{1,1} 178—183°; $n_D^{20} = 1,4850$.

$C_{20}H_{28}O_6$. Ber. C 65,93, H 7,69. Gef. C 65,65, H 7,69.

2,3-Dicarbäthoxy-4-phenyl-butyronitril (XVII)

Zu 1,3 g Na-Pulver (0,056 Mol) in 35 ml absol. Toluol, das durch Behandlung des Na mit einem Vibromischer in der Siedehitze erhalten wurde) gab man bei Zimmertemp. 8 g (0,071 Mol) Cyanessigester. Dabei fiel unter starker Selbsterwärmung das Na-Salz des Cyanessigesters aus. Die Suspension wurde gekühlt und mit 14,5 g (0,056 Mol) α -Brom- β -phenyl-propionsäure-äthylester (XVI) versetzt. Hierauf wurde 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann noch 15 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt. Nach Abdampfen des Toluols im Vak. wurde mit Wasser versetzt und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherlösungen lieferten nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na_2SO_4 ein Öl, das sich bei 1,0 Torr und 164—169° destillieren ließ. 6,85 g (42% d. Th.); $n_D^{20} = 1,4960$.

$C_{16}H_{19}NO_4$. Ber. N 4,84. Gef. N 4,60.

3-Cyan-5-phenyl-pentan-(2,3,4)-tricarbonsäure-triäthylester (XVIII)

Zu einer Lösung von 0,55 g Na (0,0237 g-Atom) in 15 ml absol. Äthanol wurden unter Kühlen (Wasserleitung) 6,85 g XVII und 4 g α -Brom-propionsäure-methylester zugegeben (hierbei findet Umesterung des Methylesters in den Äthylester statt). Die Mischung wurde 9 Stdn. am Wasserbad erwärmt (NaBr scheidet sich ab) und anschließend noch 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach Entfernung des Alkohols im Vak. schied sich bei Wasserzugabe ein rotbraunes Öl ab, das in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherschicht wurde gut mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. über eine Widmer-Kolonne fraktioniert:

Sdp. 172—176° bei 1,3 Torr: 6,25 g (68% d. Th.) hellgelbes Öl; $n_D^{20} = 1,4919$.

$C_{21}H_{27}NO_6$. Ber. N 3,59. Gef. N 3,41.

Durch energisches Verseifen ließ sich eine Säure vom Schmp. 185° erhalten, die in jeder Hinsicht mit XI identisch war.

Umsetzung von I ($R = C_6H_5$, $R' = CH_3$)-Jodmethylat mit KCN

6 g (0,02 Mol) I ($R = C_6H_5$, $R' = CH_3$)-Jodmethylat und 5,3 g KCN wurden in 100 ml 70proz. Äthanol gelöst und 22 Stdn. unter Durchleiten eines Stickstoffstromes, der die entwickelte Base in die Vorlage treibt, am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei 0,067 Mol eines Basengemisches in Freiheit gesetzt

wurden. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die tiefbraun gefärbte Lösung mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, wobei nach Abdestillieren des Äthers 0,5 g eines braunroten, harzigen Öls zurückblieben, das näher untersucht wurde (s. unten). Nach Ansäuern der Mutterlauge wurde abermals mit Äther extrahiert, wobei 1,3 g eines festen, aber stark verharzten Produktes isoliert wurden. Bei Verseifung mit 6 n NaOH (42 Stdn. unter Rückfluß unter Zusatz von Alkohol als Lösungsvermittler) konnte nach dem Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 1,1 g einer Säuremischung erhalten werden, die laut Papierchromatogramm aus 3 bis 4 Säuren bestand. Durch Fraktionieren aus Ä-PÄ ließ sich eine in Äther relativ schwer lösliche Substanz (XX, R" = H) erhalten, während sich in der äther. Mutterlauge XIX, R" = H befand. Insgesamt konnten so 0,3 g XX (R" = H) und 0,1 g XIX (R" = H) isoliert werden. (Eigenschaften siehe unten, S. 69.)

Schließlich erhält man durch die alkal. Verseifung (6 n NaOH, 40 Stdn., Rückfluß) der 0,5 g Neutralsubstanz 0,3 g einer Säure, die sich im Vak. destillieren läßt (Sdp. 90–95° bei 0,3 Torr), einen Schmp. von 75° aufweist und ein Äquivalentgewicht von 137 besitzt. Ein Mischschmelzpunkt mit Phenylelessigsäure zeigte keine Depression.

Methyl-phenyl-maleinsäureanhydrid (XIX, R' = H)

Die Verbindung besitzt einen Schmp. von 93–95°, der gut mit dem Literaturschmp. von 94,5°¹⁷ übereinstimmt.

Die Struktur wurde in der gleichen Weise, wie schon bei IV näher ausgeführt, ermittelt.

C₁₁H₈O₃. Ber. C 70,20, H 4,25, O 25,50. Gef. C 70,50, H 4,32, O 25,90.

Die *Hydrierung* mit PtO₂ in Äthanol ergibt in Analogie zu IV unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff und gleichzeitiger Aufspaltung eine Estersäure (analog V).

Die *Permanganatoxydation* (in Natronlauge) liefert Benzoesäure.

Methyl-phenyl-fumarsäure (XX, R' = H)

Schmp. 183–185° (aus Äther-Petroläther).

C₁₁H₁₀O₄. Ber. C 64,07, H 4,85, Äqu.-Gewicht 103
Gef. C 64,02, H 5,09, Äqu.-Gewicht 106 (Tit.)

Die Verbindung zeigt einen pos. *Baeyer*-Test und auch die IR-Befunde sprechen für das Vorliegen einer ungesättigten Carbonsäure.

Bei der *Hydrierung* mit PtO₂-Alkohol wurde die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, wobei eine Verbindung vom Schmp. 172–174° erhalten wurde, die im Misch-Schmp. mit einer authentischen α -Methyl- α' -phenylbernsteinsäure¹⁸ (Schmp. 174°) keine Depression zeigte.

Der Versuch, die Methyl-phenyl-fumarsäure mit Hilfe von Phosphoroxchlorid in das Anhydrid (XIX, R' = H) überzuführen, stößt auf Schwierigkeiten, da ja die *trans*-Säure vorliegt. Nach 2stdg. Erhitzen mit POCl₃ und Destillation des entstehenden Produktes im Vak. ließ sich wohl ein 5gliedriges Anhydrid durch IR-Befunde nachweisen, doch lagen daneben noch beträchtliche Mengen an ungesättigter Dicarbonsäure vor.

Umsetzung von I (R = p-CH₃OC₆H₄, R' = CH₃)-Jodmethylat mit KCN

Der Umsatz und die Aufarbeitung erfolgte in Analogie zu den bereits beschriebenen Einwirkungen von KCN auf die verschiedenen Jodmethylate.

Wir erhielten so aus 10,6 g (0,032 Mol) I ($R = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R' = \text{CH}_3$)-Jodmethylat bei der Einwirkung von 10,6 g KCN (23 Stdn. am siedenden Wasserbad, Durchleiten von N_2) 1,3 g eines Neutralproduktes und 1,7 g eines Gemisches von Nitril- und Amidsäuren. Beide Fraktionen wurden getrennt verseift (6 n NaOH, Alkohol als Lösungsvermittler, 43 Stdn.) und lieferten im Falle des Neutralproduktes 0,5 g p-Methoxy-phenylessigsäure vom Schmp. 85° , während von den Nitril- und Amidsäuren 0,8 g isoliert werden konnten.

In Analogie zu I ($R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{CH}_3$)-Jodmethylat konnten folgende Verbindungen isoliert werden:

1. Methyl-(p-methoxyphenyl)-maleinsäureanhydrid (XIX, $R'' = \text{OCH}_3$). 0,3 g, Schmp. $136\text{--}137^\circ$ (aus Petroläther).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 66,05, H 4,59. Gef. C 65,70, H 4,72.

2. Methyl-(p-methoxyphenyl)-fumarsäure (XX, $R'' = \text{OCH}_3$), 0,3 g, Schmp. $208\text{--}210^\circ$ (nach Auskochen mit Äther).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$. Ber. C 61,01, H 5,08. Gef. C 60,84, H 5,13.

Umsetzung von I ($R = \text{Cyclohexyl}$, $R' = \text{CH}_3$)-Jodmethylat mit KCN

In der üblichen Weise wurden aus 7,65 g (0,025 Mol) Jodmethylat und 6,5 g KCN (0,1 Mol) in 53 Stdn. 0,0865 Mol eines Basengemisches (von Trimethylamin und Ammoniak) in Freiheit gesetzt. Zum Unterschied von Umsetzungen des Kaliumcyanids mit anderen Jodmethylaten trat fast keine Verharzung auf. Nach der Entfernung des Alkohols und der üblichen Auftrennung in neutrale (0,1 g) und saure Fraktion (3,8 g) konnte zum Unterschied von allen anderen Umsetzungen aus der neutralen Fraktion ohne alkalische Verseifung ein Produkt isoliert werden, dem die Struktur eines Nitril-amides (XXII) zukommt.

XXII läßt sich aus Äther-Petroläther umkristallisieren und weist dann einen Schmp. von $142\text{--}144^\circ$ auf. Die Struktur scheint durch IR-Befunde gesichert.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Ber. N 14,58. Gef. N 14,21.

Durch Verseifen der Nitril- und Amidsäuren (47stdg. Kochen mit 6 n NaOH unter Rückfluß) erhält man 2,75 g einer Säuremischung, die über die Ester getrennt wurde. Hierzu wurde das rohe Säuregemisch in 40 ml absol. Äthylalkohol gelöst, mit HCl-Gas gesättigt, 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und die gebildeten Ester im Kugelrohr destilliert, wobei 2 Fraktionen erhalten wurden:

1. Sdp._{0,4} $105\text{--}115^\circ$, $n_D^{20} = 1,4800$ (1,77 g, d. s. 26% d. Th.).

2. Sdp._{0,4} $115\text{--}125^\circ$, $n_D^{20} = 1,4670$ (0,70 g, d. s. 8% d. Th.).

Durch Verseifung dieser Ester lassen sich die chromatographisch reinen Säuren erhalten, die jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen waren. (XXI und Methyl-cyclohexyl-fumarsäure, Ausbeuteverhältnis 1 : 4). R_F -Werte s. Tab. 2.

Methyl-cyclohexyl-fumarsäure

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. Äqu.-Gew. 106. Gef. Äqu.-Gew. 112.

Neben dem Äquivalentgewicht sprachen auch die Analysenwerte des *Methyl-cyclohexyl-fumarsäurediäthylesters* für die postulierte Struktur:

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Ber. C 67,16, H 8,96. Gef. C 67,14, H 8,89.

Bei der *Hydrierung* mit Palladium-Tierkohle (10%) in Alkohol wurde in 21 Stdn. die berechnete Menge an Wasserstoff aufgenommen, wobei sich die Methyl-cyclohexylbernsteinsäure bildete (R_F -Werte s. Tab. 2), die durch Veresterung mit Diazomethan in äther. Lösung in den Dimethylester übergeführt wurde. Sdp._{0,3} 85—88°; $n_D^{20} = 1,4625$.

$C_{13}H_{22}O_4$. Ber. C 64,50, H 9,10. Gef. C 64,94, H 9,23.

α -Methyl- α' -(1'-carboxy-cyclohexyl)-bernsteinsäure (XXI).

Die Äqu.-Gewichtsbestimmung ergab die für eine Tricarbonsäure erwarteten Werte und auch die Analysenwerte des Triäthylesters (von XXI) sprachen für das Vorliegen einer Verbindung der angenommenen Struktur.

$C_{18}H_{30}O_6$. Ber. C 63,15, H 8,77, Äqu.-Gew. 86.
Gef. C 63,51, H 8,85, Äqu.-Gew. 91.

Ein eindeutiger Strukturbeweis wurde schließlich durch die C-Methyl-Bestimmung geliefert, die wie bei XI die erwarteten Werte ergab.

Umsetzung des Dijodmethylenes der Bis-Mannichbase von 10 mit KCN

10,65 g (0,0185 Mol) Jodmethylat wurden mit 13,2 g KCN in 100 ml 70proz. Äthanol 47 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Durchleiten von N_2 umgesetzt, wobei 0,13 Mol Base entwickelt wird. Auch hier ließ sich praktisch keine Verharzung feststellen. Zum Unterschied von anderen Umsetzungen wurde die saure Fraktion nicht durch Ausäthern isoliert, sondern wegen der großen Wasserlöslichkeit der zu erwartenden Polycarbonsäure sofort mit 6n NaOH 120 Stdn. am Rückfluß verseift. Nach dem Ansäuern mit HCl wird zur Trockene gebracht und der Salzzrückstand 4mal mit absol. Alkohol extrahiert. Das so erhaltene Produkt enthält noch immer Neutralsalze, weshalb es verestert wurde:

10,4 g des noch stark mit Salzen verunreinigten Produktes wurden in 150 ml absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 7 ml konz. H_2SO_4 16 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Entfernung des Methanols wird mit Wasser versetzt und der sich abscheidende Ester in Äther aufgenommen, die Ätherschicht gut mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und destilliert:

Sdp._{0,5} 170—195° (Kugelrohr, Luftbad).
 $n_D^{20} = 1,4718$, 3,3 g dickflüssiges, gelbes Öl.

$C_{19}H_{28}O_8$. Ber. C 59,37, H 7,29. Gef. C 59,12, H 7,28.

Folgende Befunde sprachen für das Vorliegen eines Undeca-2,9-dien-tetracarbonsäure-(2,3,9,10)-tetramethylesters:

1. Verseifungsäquivalent: Ber. 82, Gef. 75.

2. *Hydrierung*: (PtO_2 in Alkohol). In 6 Stdn. nahmen 286 mg des Tetracarbonsäureesters 34 ml Wasserstoff auf (ber. für 2 Doppelbindungen: 36 ml). Sdp._{0,3} 160—170°; $n_D^{20} = 1,4581$.

$C_{19}H_{32}O_8$. Ber. C 58,76, H 8,24. Gef. C 58,51, H 8,48.

3. *Ozonolyse*: 0,45 g des ungesätt. Tetracarbonsäureesters wurden in 70 ml Essigester gelöst und in die Lösung 4 Stdn. bei Zimmertemp. Ozon eingeleitet. Nach dem Abdestillieren des Essigesters wurde der gebildete Ketoester $[CH_3OOC-CO-(CH_2)_5-CO-COOCH_3]$ alkalisch verseift und die α -Ketosäure im alkal. Medium mit H_2O_2 oxydativ decarboxyliert (Zugabe von 0,7 ml 30proz. H_2O_2 unter Eiskühlung), wobei Pimelinsäure entstand, die papierchromatographisch identifiziert wurde.