

2456. J. Schnekenburger

Acyl-tetrahydro-homophthalsäureanhydride

3. Mitt. über Acylderivate methylenaktiver Dicarboxylverbindungen*) **)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 24. September 1964)

5,6,7,8-Tetrahydro-homophthalsäureanhydrid läßt sich in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin durch Carbonsäurechloride zu Enolestern von 4-Acyl-5,6,7,8-tetrahydrohomophthalsäureanhydriden, in Gegenwart von Pyridin durch Chloride aliphatischer Carbonsäuren zu 4-Acyl-5,6,7,8-tetrahydrohomophthalsäureanhydriden acylieren. Die Umsetzung mit Chloriden aromatischer Carbonsäuren führt in Gegenwart von Pyridin zu neutralen stickstoffhaltigen Verbindungen. 4-Aroyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydride lassen sich durch pyridinkatalysierte Partialhydrolyse ihrer Enolester darstellen.

In der 2. Mitteilung dieser Reihe wurde die Acylierung von Homophthalsäureanhydrid durch Carbonsäurechloride in Gegenwart schwacher tertiärer Stickstoffbasen beschrieben. Diese Umsetzung führt fast ausschließlich zu C-Acylderivaten des Homophthalsäureanhydrids. Zur Umreißung des Geltungsbereichs der Acylierung wurden einmal die Acylierungsmittel (Carbonsäurechloride) abgewandelt; zum anderen versuchte man, die acylierbare Methylenkomponente zu variieren. In der vorliegenden Mitteilung soll die Acylierung des 5,6,7,8-Tetrahydro-homophthalsäureanhydrids (I) beschrieben werden.

I unterscheidet sich von Homophthalsäureanhydrid dadurch, daß die Methylen-Gruppe und eine der Carbonylgruppen nicht in ortho-Stellung an einem aromatischen Ring sitzen, sondern durch eine olefinische Doppelbindung verbunden sind; während Homophthalsäureanhydrid eine o-phenyloge β -Dicarboxylverbindung darstellt, ist I eine vinyloge β -Dicarboxylverbindung. Da die gegenseitige Aktivierung von Atomgruppierungen durch vinyloge Übertragung ausgeprägter erfolgt als durch phenyloge, konnte erwartet werden, daß auch I unter den bereits genannten Bedingungen am Kohlenstoff acyliert wird.

I war bislang noch nicht in reiner Form isoliert worden. *Kon* und *Nanji*¹⁾ erhielten bei Umsetzung von Δ^1 -Tetrahydro-homophthalsäure (II) mit Acetylchlorid ein nicht näher identifiziertes Öl vom Sdp.₆ 177°, das sie als „noch verunreinigt“ bezeichneten. *Swan*²⁾ konnte bei der Umsetzung von II mit Acetylchlorid ein gelbes Öl vom Sdp.₁ 180—182°, mit Acetanhydrid daneben einen Neutralstoff der Zusammensetzung C₁₈H₂₀O₂ vom Schmp. 147—148° erhalten.

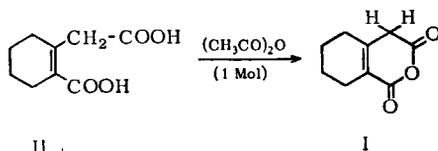
*) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Hüchel zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

**) 2. Mitt.: J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. 298, 4 (1965).

1) G. A. R. Kon und H. R. Nanji, J. chem. Soc. (London) 1932, 2426.

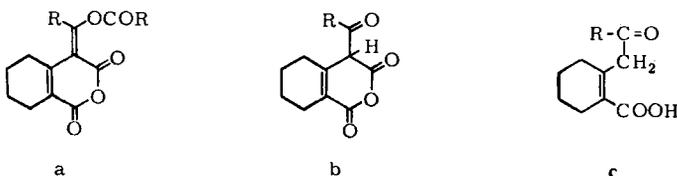
2) G. A. Swan, J. chem. Soc. (London) 1950, 1539.

II konnte aus Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester über 2-Carbäthoxy-cyclohexyliden-cyanessigsäureäthylester³⁾ dargestellt werden. Die Umsetzung von II zu I wurde im Gegensatz zu *Kon* und *Nanji*¹⁾ sowie *Swan*²⁾, welche einen Überschuß der wasserabspaltenden Mittel verwendet hatten, mit molaren Mengen Acetanhydrid durchgeführt. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes ging fast die gesamte Substanzmenge bei Sdp._{0,05} 123—124° als schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit über, welche bald erstarrte und aus Diäthyläther/Petroläther oder Benzol/Petroläther Kristalle der Zusammensetzung C₉H₁₀O₃ vom Schmp. 46° lieferte. Die Verbindung löst sich in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat mit schwach gelber Farbe und gibt bei der Hydrolyse II vom Schmp. 162°.



Da sich bei der Acylierung von Homophthalsäureanhydrid (III) gezeigt hatte, daß mit Chloriden nichtaromatischer Carbonsäuren fast ausschließlich C-Acylderivate erhalten werden, während mit Chloriden aromatischer Säuren stickstoffhaltige Reaktionsprodukte entstehen (vgl. 2. Mitt.), wurden bei der Acylierung von I die Acylierungsmittel auf Acetylchlorid als Vertreter der ersten und Benzoylchlorid als Vertreter der letztgenannten Gruppe von Carbonsäurechloriden beschränkt. Als Basen dienten wieder N,N-Dimethylanilin (DMA) und Pyridin.

Die Acylierung von I in Gegenwart von DMA erfolgte etwa unter denselben Reaktionsbedingungen (Molverhältnisse, Lösungsmittel, Temperaturen), mit Ausnahme einer kürzeren Reaktionszeit, wie die Acylierung von III. Sowohl mit Benzoylchlorid als auch mit Acetylchlorid entstanden neutral reagierende, kristalline Verbindungen, die sowohl nach den Analysendaten als auch nach ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit Enolester (a) von C-acylierten 5,6,7,8-Tetrahydro-homophthalsäureanhydriden (b) darstellen (Tab. 1).



³⁾ R. Grewe und A. Mondon, Chem. Ber. 84, 279 (1948).

Tabelle 1

Acylierungsmittel	Reaktionsprod. a, R =	Summenformel	Farbe	Schmp.
Acetylchlorid	CH ₃ (IV)	C ₁₃ H ₁₄ O ₅	farblos	78°
Benzoylchlorid	C ₆ H ₅ (V)	C ₂₃ H ₁₈ O ₅	gelb	124°

Während bei der alkalischen Hydrolyse von V neben CO₂ und Benzoesäure eine γ -Ketocarbonsäure (VI) (c, mit R = C₆H₅) gebildet wurde, trat bei der Hydrolyse von IV eine Spaltung der C-Acylobindung ein, die nicht als Säurespaltung einer primär entstandenen γ -Ketocarbonsäure verläuft⁴). Eine ähnliche labile C-Acetyl-Bindung konnte auch bei einem Enoläther beobachtet werden (vgl. 2. Mitt.). — Die Acylierung von I in Gegenwart von Pyridin erfolgte ebenfalls unter den bereits beschriebenen Bedingungen.

Mit Acetylchlorid bildete sich in überraschend hoher Ausbeute (80% d. Th.) 4-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (VII) (b, mit R = CH₃). Die Umsetzung von I mit Benzoylchlorid führte dagegen zu einer farblosen, oxydationsempfindlichen, in organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Chloroform schwer löslichen Verbindung. Die Verbindung enthielt Stickstoff und zeigte neutrale Eigenschaften. Ihre Analyse ließ auf eine Zusammensetzung: 1 Mol I + 2 Benzoyl + 1 Pyridin (– 2 H) schließen. Über die Struktur dieser Verbindung soll im Zusammenhang mit den entsprechend zusammengesetzten Derivaten von III berichtet werden.

Das durch Acylierung von I nicht zugängliche 4-Benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (VIII) konnte, wie 4-Benzoyl-homophthalsäureanhydrid, durch pyridinkatalysierte Partialhydrolyse des entspr. Enolesters (V)⁴) erhalten werden. In Tabelle 2 sind die dargestellten Verbindungen b aufgeführt.

Tabelle 2

Verbindung b mit R =	Summenformel	Farbe	Schmp.	Darstellungs- verfahren
CH ₃ (VII)	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	farblos	127°	A
C ₆ H ₅ (VIII)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	rot	140°	B

A = pyridinkatalysierte Acylierung von I. B = Partialhydrolyse des Enolesters a.

4-Acyl-tetrahydro-homophthalsäureanhydride (b) reagieren sauer, sie lösen sich in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat farblos (VII) oder mit gelber Farbe (VIII). Bei der alkalischen Hydrolyse werden CO₂ sowie eine γ -Ketocarbonsäure (c) gebildet⁴). VII zeigte sich überraschend stabil gegen Hydrolyse: Weder durch 10 Min. Erhitzen in wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung (pH 7–8) auf 70–80°

⁴) J. Schnekenburger, 1. Mitt.: Arch. Pharmaz. 297, 737 (1964).

noch durch 12—16 Std. Stehen in wäbr. Natriumcarbonatlösung (pH 9—10) bei Raumtemp. wurde die Anhydridgruppierung gespalten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß auch I durch Carbonsäurechloride in Gegenwart schwacher tertiärer Stickstoffbasen am Kohlenstoff acyliert werden kann. Dabei ließ sich dieselbe Abhängigkeit der Reaktionsprodukte von Acylierungsmittel und Base beobachten wie bei Acylierungen von III: In Gegenwart von DMA entstehen allgemein Enolester (a) von 4-Acyl-5,6,7,8-tetrahydrohomophthalsäureanhydriden. In Gegenwart von Pyridin wird I durch Chloride aliphatischer Säuren zu 4-Acyl-tetrahydro-homophthalsäureanhydriden (b) acyliert; mit Chloriden aromatischer Säuren entstehen stickstoffhaltige neutrale Reaktionsprodukte, die pro I Rest 2 Acylgruppen und 1 Molekül Pyridin enthalten.

4-Acyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydride und ihre Enolester können wie die entspr. Acylierungsprodukte von III in verschiedenen Tautomeren bzw. Isomeren auftreten.

Den Farbenfabriken *Bayer* sei für eine Sachspende bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

1. 5,6,7,8-Tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (I)

54,5 g Cyclohexen-1-carbonsäure-2-essigsäure wurden mit 32 g Acetanhydrid 2 Std. im Ölbad auf 160° (Badtemp.) erhitzt. Der Rückstand der i. Vak. konzentrierten Reaktionslösung wurde im Säbelkolben fraktioniert. Sdp._{0,05} 123—124°, aus Diäthyläther/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 46°. Ausbeute 44,8 g entspr. 91% d. Th.

$C_0H_{10}O_3$ (166,2)	Ber.: C 65,05	H 6,07
	Gef.: C 65,22	H 6,26

2. 4-(α -Acetoxy-äthyliden)-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (IV) (Enolacetat des 4-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrids)

3,32 g (0,02 Mol) I wurden unter Stickstoff***) mit 6,4 g (0,081 Mol) Acetylchlorid, 15 ml N,N-Dimethylanilin, 25 ml Benzol und 9 ml Diäthyläther bei 30° umgesetzt. Zeit 6 Std.

Der Rückstand der organischen Phase wurde mit wenig Diäthyläther aufgenommen und über Nacht in den Eisschrank gestellt, wobei rötliche Kristalle ausfielen. Aus Diäthyläther farblose Kristalle vom Schmp. 76—78°. Ausbeute 2,95 g entspr. 59% d. Th. Die Verbindung zersetzt sich nach einigen Tagen bis Wochen unter Geruch nach Acetanhydrid.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250,2)	Ber.: C 62,50	H 5,64
	Gef.: C 63,60	H 5,65

3. 4-(α -Benzoyloxy-benzal)-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (V) (Enolbenzoat des 4-Benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrids)

5,0 g (0,03 Mol) I wurden unter Stickstoff mit 17,5 g (0,125 Mol) Benzoylchlorid, 20 ml N,N-Dimethylanilin, 35 ml Benzol und 12 ml Diäthyläther bei 43° versetzt. Zeit 9 Std.

Bei der Aufarbeitung wurde der Rückstand der organischen Phase mittels Petroläther von überschüssigem Benzoylchlorid befreit und anschließend mit Diäthyläther aufgenom-

***) Über die Durchführung der Acylierungen von Homophthalsäureanhydrid siehe 2. Mitt.

men, wobei Kristallisation eintrat. Gelbe Kristalle vom Schmp. 123—124° (aus Aceton). Ausbeute 5,95 g entspr. 53% d. Th.

$C_{23}H_{18}O_5$ (374,4)	Ber.: C 73,80	H 4,85
	Gef.: C 73,72	H 4,98

4. 4-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (VII)

5,0 g (0,03 Mol) I wurden unter Stickstoff in 40 ml Pyridin gelöst und bei 20° in 10 Min. mit 6,0 g (0,076 Mol) Acetylchlorid, gemischt mit 5 ml Chloroform, versetzt und nach 5 Min. aufgearbeitet. Dabei fielen aus der organischen Phase sowie beim Konzentrieren derselben farblose Kristalle aus, die aus Diäthyläther umkristallisiert wurden. Farblose Prismen vom Schmp. 126,5°, löslich in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat. Ausbeute 5,0 g entspr. 80% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208,2)	Ber.: C 63,50	H 5,81
	Gef.: C 63,58	H 5,79

5. 4-Benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-homophthalsäureanhydrid (VIII)

5,0 g (0,0134 Mol) V wurden, in 15 ml Aceton gelöst, nach Verdrängung der Luft im Reaktionsgefäß mit 1,2 ml Pyridin und 0,26 ml (0,0144 Mol) Wasser versetzt und das verschlossene Gefäß 2 Tage im Dunkeln beiseitegestellt. Anschließend wurde i. Vak. konzentriert, der Rückstand mit Diäthyläther aufgenommen und mit verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt, wobei dunkelrote Kristalle ausfielen, die abgesaugt wurden.

Die organische Phase des Filtrats wurde mit Wasser gewaschen und i. Vak. konzentriert. Bei Aufnahme des Rückstands mit wenig Diäthyläther fielen rote Kristalle aus, die mit dem ersten Anteil vereinigt und aus Aceton umkristallisiert wurden. Rötliche Kristalle vom Schmp. 140,5°, löslich in Natriumhydrogencarbonatlösung mit gelber Farbe.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270,3)	Ber.: C 71,10	H 5,22
	Gef.: C 70,85	H 4,98

Anschrift: Doz. Dr. J. Schnekenburger, 23 Kiel, Gutenbergstr. 76.

[Ph 096]

Buchbesprechungen

Organische Chemie. Von *L.* und *M. Fieser*. Ins Deutsche übersetzt und bearbeitet von *H. R. Hensel*. XXVII, 1927 Seiten, 111 Abbildungen, 114 Tabellen. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1965 (Kunststoffeinband) DM 99,—.

Nach der 4. deutschen Auflage des „Lehrbuches der Organischen Chemie“ von *L.* und *M. Fieser* wird nun ein Buch vorgelegt, das aus zwei amerikanischen Originalausgaben entstanden ist. Dabei wurde der Inhalt von „Advanced Organic Chemistry“ (1961) und „Topics in Organic Chemistry“ (1963) zusammen verarbeitet, so daß ein einheitliches Werk resultierte. Es vermittelt die Grundlagen der Organischen Chemie, führt weit in Spezialgebiete hinein und beschreibt sehr zahlreiche Substanzen synthetischer und natürlicher Herkunft. Es ist also Lehrbuch und Nachschlagewerk zugleich. Vom Lehrbuch ist eine didaktisch klare und moderne Darstellung zu verlangen: daß dieses Ziel erreicht wird, daran kann niemand zweifeln, der die früheren Bücher der Autoren kennt! Vom Nachschlagewerk ist eine vernünftige Stoffauswahl und ein gutes Register zu verlangen: der Rezensent glaubt auf Grund zahlreicher Stichproben — man kann 2000 Seiten nicht in