

K. Ziegler: Über Ringschluß-Reaktionen.

[Zusammenfassender Vortrag, gehalten auf Veranlassung der Deutschen Chemischen Gesellschaft auf der 93. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Hannover am 19. September 1934; eingegangen am 16. Oktober 1934.]

Es ist kaum ein Jahrzehnt her, daß man allgemein die Möglichkeiten der Durchführung von Ringschluß-Reaktionen für eng begrenzt hielt. Man wußte, daß sich 5- und 6-Ringe besonders leicht bilden, und hatte erkannt, daß auch Ringe mit weniger als 5 und solche mit 7 Ringgliedern herstellbar sind. Man war aber auch auf Grund vieler mißlungener Versuche davon überzeugt, daß die Synthese von cyclischen Substanzen mit 8 und mehr Gliedern aus offenkettigen Molekülen derartige Schwierigkeiten bietet, daß sie praktisch nicht ausführbar ist.

Diese Verhältnisse haben sich so grundlegend gewandelt, daß es berechtigt erscheint, die während der letzten Jahre erfolgte Ausweitung dieses Gebietes der organischen Synthese heute zusammenfassend darzustellen.

Fragt man nach den Urhebern der überraschenden Entwicklung, so wird man in erster Linie E. Mohr und L. Ruzicka nennen müssen. Mohr¹⁾ hat in wichtigen theoretischen Überlegungen die Baeyersche Spannungstheorie von einer unfruchtbaren und unzutreffenden Erweiterung auf vielgliedrige Ringsysteme befreit, Ruzicka²⁾ hat durch die Auffindung von 15- bzw. 17-gliedrigen isocyclischen Ringen in den von Walbaum bzw. Sack entdeckten Naturstoffen Muscon und Zibeton die Chemie der vielgliedrigen cyclischen (besonders der isocyclischen) Verbindungen erst eigentlich definitiv begründet und in der Folgezeit auch synthetisch weitgehend ausgebaut³⁾.

Es mußte überraschen, daß ein solcher Ausbau, entgegen allen früheren Erfahrungen, sofort im Anschluß an die Aufklärung der Konstitution der beiden genannten Riechstoffe möglich wurde. Die synthetische Erschließung des Gebiets gelang jedoch auf Grund einer sehr glücklichen und fruchtbaren, im übrigen aber empirischen Entdeckung. Ruzicka fand bekanntlich, daß der Erfolg von Versuchen zur Umwandlung von höheren Dicarbonsäuren in cyclische Ketone durch Destillation von Salzen stark von der Wahl des Metalls abhängt⁴⁾. Während die traditionell verwandten Erdalkalisalze im Falle der höheren Dicarbonsäuren völlig versagen, entstehen vielgliedrige cyclische Ketone, allerdings in schlechten Ausbeuten, wenn man Thoriumsalze, Ceriumsalze oder Salze der seltenen Erden destilliert.

Diese Versuche führten zur Auffindung einer interessanten Beziehung zwischen Ring-Spannweite und Ring-Bildungstendenz, die ich Ihnen an

1) Journ. prakt. Chem. [2] **98**, 315, 349 [1918].

2) Helv. chim. Acta **9**, 230, 715, 1008 [1926], **11**, 686 [1928].

3) vergl. die längere Serie von Arbeiten Helv. chim. Acta 1926—1934.

4) Helv. chim. Acta **9**, 249 [1926].

Hand der Kurve I der Figur ins Gedächtnis zurückrufe. Sie stellt die Ausbeuten an Ringketonen in Abhängigkeit von der Zahl der Ringglieder dar. Man erkennt das ausgeprägte erste Maximum beim 5-Ring, dem ein sehr tief (0.1—0.2 % Ausbeute) liegendes Minimum in der Gegend des 10-Rings folgt, an das sich dann wieder ein zweites, flaches, aber deutlich erkennbares Nebenmaximum anschließt.

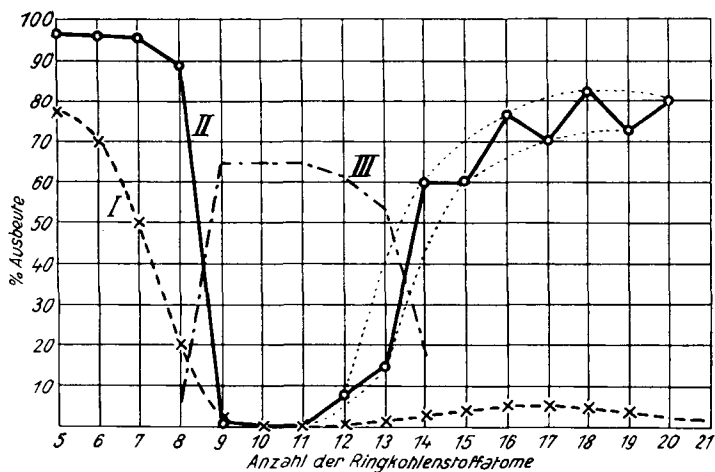


Fig. 1. Cyclisierung von Dicarbonsäuren nach Ruzicka (I) und von Dicarbonsäurenitrilen (II). — III. Dimerisierende Cyclisation der Dinitrile (geschätzt).
(Diketone $C_{2n}H_{2n-4}O_2$).

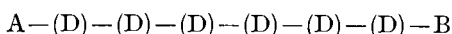
Die Hauptbedeutung der Ruzickaschen Versuche sehe ich hiernach einmal in der Auffindung dieser „Periodizität“ der Ringbildungs-Tendenz, weiter darin, daß durch sie eine große Zahl neuer, interessanter Substanzen mit vielgliedrigen Ringsystemen bekannt geworden ist, von denen die cyclischen Ketone (und Lactone) mit etwa 14—18 Ringgliedern wegen ihrer Ähnlichkeit mit den natürlich vorkommenden Moschus-Riechstoffen eine besondere Beachtung gefunden haben. Dagegen konnte man das geschilderte Verfahren in Anbetracht der auch im Nebenmaximum nur recht geringen Ausbeuten nicht als eine ideale Lösung des Problems der Synthese der von der Natur weniger begünstigten Ringsysteme bezeichnen.

Die Schwierigkeiten einer solchen Lösung liegen darin, daß etwa vom 7-Ring an die Geschwindigkeiten der Ringschluß-Reaktionen relativ besonders gering sind. Man kann dies aus der Summe der von früher her bekannten Erfahrungen, sowie aus der Ruzickaschen Kurve ohne weiteres ableiten, da zwischen erzielten Ausbeuten und Reaktions-Geschwindigkeiten natürlich nahe Zusammenhänge bestehen. Ausbeuten kommen dadurch zu Stande, daß gewisse erwünschte Reaktionen mit unerwünschten („Neben“-) Reaktionen in Wettbewerb treten. Sind in einer Reihe analog gelagerter Fälle die Geschwindigkeiten der unerwünschten Reaktionen etwa gleich — und dies gilt sicher für die Cyclisationen —, die der erwünschten dagegen von Fall zu Fall

verschieden, so wird der Gang der Ausbeuten den relativen Gang der Reaktions-Geschwindigkeiten dem grundsätzlichen Bilde nach richtig wieder spiegeln. Man erkennt, daß mit dem Fragen-Komplex der Cyclisationen ein Problem des Zusammenhangs von Konstitution (Anzahl der Glieder in der Ausgangskette) und Reaktionsgeschwindigkeit eng verwoben ist. Es werden daher viele Überlegungen, die Hückel an anderen Beispielen entwickelt hat, auch für Ringschluß-Reaktionen gelten, worauf noch einzugehen sein wird.

In Anbetracht der besonderen Langsamkeit der in Frage stehenden Reaktionen war es nicht zu erwarten, daß eine wesentliche Verbesserung der Ring-Synthese über den schon von Ruzicka erzielten Stand hinaus allein mit Hilfe empirischer Methoden möglich sein würde. Dagegen war es denkbar, daß sich durch Überlegungen vielleicht gewisse, der Cyclisierung günstige Grundbedingungen würden ausfindig machen lassen. Dies stimmte in der Tat, und es ergab sich hierbei die bemerkenswerte Tatsache, daß, bis auf eine aus besonderen Gründen wenig beachtete Versuchsserie von Ruggli⁵⁾, sämtliche früheren Cyclisationen oder Cyclisations-Versuche unter grundsätzlich ungünstigen Bedingungen angestellt worden waren.

Wenn zwischen 2 getrennten Molekülen $R-A + B-R$ eine Verkettungs-Reaktion zu $R-(D)-R$ möglich ist, so wird sich, wenn man dieselben reaktionsfähigen Gruppen an die Enden einer Kette anheftet, eine analoge intramolekulare Reaktion unter Ringschluß $R \begin{matrix} \text{A} \\ \text{B} \end{matrix} \rightarrow R \text{ (D) } \text{ abspielen können. Außer dieser ist jedoch stets auch eine extramolekulare Verkettungs-Reaktion möglich, die, bei oftmaliger Wiederholung, schließlich zu hochmolekularen Gebilden der Form:$



führen muß. Die Geschwindigkeiten dieser extramolekularen Verkettungen sind in analogen Fällen unabhängig von der Länge der Kette größenordnungsmäßig etwa gleich, die der intramolekularen nehmen von der Bildung des 5-Rings über die des 6-Rings in Richtung auf die Bildung der vielgliedrigen Ringe rasch ab. Da alle diesbezüglichen Versuche in der Beobachtung der Tatsache übereinstimmen, daß jenseits des 6-Rings mit ziemlicher Plötzlichkeit das Reaktionsbild zu Gunsten der Entstehung hochpolymerer Substanzen umschlägt, so ist zu folgern, daß im ersten Ringbildungs-Maximum unter allen Umständen die Geschwindigkeit der intramolekularen Reaktion größer ist, als die der extramolekularen, daß sich darüber hinaus aber die Verhältnisse umkehren. Dies gilt aber nur deshalb, weil in allen einschlägigen Versuchen stets in vergleichsweise ähnlichen hohen Konzentrationen gearbeitet worden ist.

Isolierte man indes das einzelne Molekül und verhinderte weitgehend dessen Zusammenstöße mit seinen Nachbarn, d. h. arbeitete in hoher Verdünnung, so mußte es möglich sein, diese Verhältnisse zu ändern und auch solche Ringschluß-Reaktionen mit gutem Erfolg durchführbar zu machen, die sehr langsam verlaufen. Wir erkannten daher in der Erfüllung der Ver-

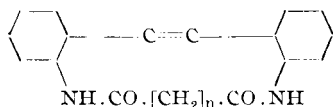
⁵⁾ A. 392, 92 [1912], 399, 174 [1913], 412, 1 [1917].

dünnungs-Bedingungen⁶⁾ eine der wichtigsten Voraussetzungen für den Erfolg von Ringschluß-Reaktionen in den von der Natur wenig begünstigten Fällen, und in der Tat hat die zielbewußte Einhaltung dieses Prinzips zu einer wesentlichen Verbesserung der Zugänglichkeit wichtiger vielgliedriger Ringsysteme geführt.

Es gibt jedoch noch einen zweiten, grundsätzlich möglichen Weg, um vielgliedrige Ringsysteme mit hohen Ausbeuten herzustellen, der jedoch

⁶⁾ Bemerkung bei der Abfassung des Manuskripts (13. X. 1934):

Es ist nicht uninteressant, darauf hinzuweisen, wie schwierig und langsam sich oft naheliegende, ja nachträglich selbstverständlich erscheinende Ideen im Verlaufe der Entwicklung eines Wissens-Gebietes durchsetzen. Die mit dem Arbeiten in hoher Verdünnung verbundene besondere Wirkung ist tatsächlich schon 1912—1913 durch Rugglis Synthesen von Substanzen nebenstehender Art bekannt geworden. Diesen Arbeiten ist aber wohl aus zwei Gründen die verdiente nachhaltige „Resonanz“ versagt geblieben:



Einmal hat der Autor den Nachdruck seiner Ausführungen auf die Tatsache gelegt, daß in seinen Substanzen Ringe mit Acetylen-Bindungen enthalten waren, also Atom-Kombinationen, die man bis dahin für nicht existenz-fähig angesehen hatte. Das für die allgemeine Lösung der Cyclisations-Probleme viel bedeutungsvollere Verdünnungs-Prinzip ist dagegen mehr nebensächlich behandelt und nicht in dem Maße hervorgehoben worden, wie es diese wichtige und für die spätere Entwicklung grundlegend gewordene, neue Erkenntnis damals schon verdient hätte. Zudem hat Ruggli in der Folgezeit das Arbeits-Prinzip nie wieder auf andere, analog gelagerte Fälle (etwa auf Reaktionen zwischen Dicarbonsäure-chloriden und Polymethyldiaminen) übertragen, und somit nicht erneut wieder in Erinnerung gebracht.

Der zweite Grund dürfte darin liegen, daß die Idee des Arbeitens in hochverdünnten Systemen dem Organiker lange Zeit etwas Fremdes, Ungewohntes gewesen ist. Damit haben die Rugglischen Versuche sich auch nach außen hin nicht, wie sie es verdient hätten, fruchtbringend auswirken können.

Mir selbst ging es so — was hier nur zur Kennzeichnung des historischen Zusammenhangs gesagt sei —, daß ich bei Beginn meiner Ringschluß-Arbeiten eine entfernte Erinnerung an die Rugglischen Acetylen-Ringe hatte. Die Bedeutung dieser Arbeiten im Zusammenhang mit dem Verdünnungs-Prinzip erkannte ich erst viel später bei erneuter Lektüre, und nachdem bereits die ersten Erfolge der eigenen Versuche feststanden.

Wie wenig geläufig das Verdünnungs-Prinzip vor der ersten Publikation aus dem Heidelberger Institut selbst den an Ringschluß-Reaktionen arbeitenden Fachgenossen geblieben ist, erkennt man daran, daß die verdienstvollen Begründer der neueren Ring-Chemie, Ruzicka und sein Arbeitskreis, sich dieses sehr wirksamen Hilfsmittels erst ganz neuerdings⁷⁾, vor allem zur Synthese von vielgliedrigen Lactonen, mit besonderem Erfolg bedienten, obwohl die Anwendbarkeit des Prinzips, wie diese Arbeiten gelehrt haben, hier keineswegs durch das Fehlen einer geeigneten Kondensations-Reaktion verbaut gewesen ist.

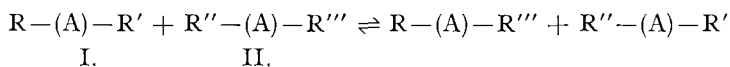
So sind die Lactone zuerst durch Oxydation der früher sehr schwer zugänglichen cyclischen Ketone dargestellt worden und nicht auf dem heute nur zu leicht selbstverständlich erscheinenden Wege der Lactonisierung von Oxy-säuren in hoher Verdünnung.

Gewisse Ansätze zur klaren Herausarbeitung des Verdünnungs-Prinzips finden sich jedoch an einigen anderen Stellen in der Literatur verstreut, so vor allem bei A. Müller u. A. Sauerwald, Monatsh. Chem. **61**, 219, 226 [1932]; B. **67**, 295 [1934]. Da jedoch eine konsequente Durchführung des Gedankens, vor allem die Verwirklichung der notwendigen, ungewohnt hohen Verdünnungsgrade fehlt, sind diese gelegentlichen Anregungen ohne Nachwirkungen geblieben.

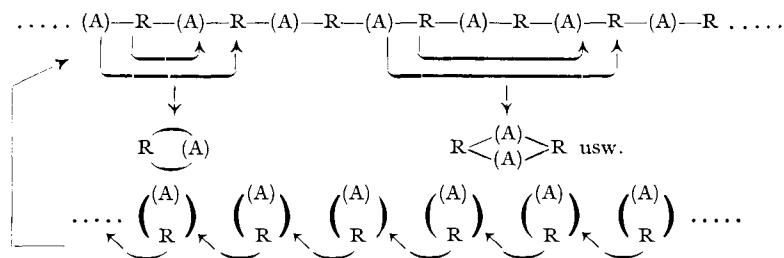
K. Ziegler.

⁷⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1283 [1934].

nur in wenigen, besonders gelagerten Fällen gangbar erscheint. Es ist dies die nachträgliche Depolymerisation der in hohen Konzentrationen zunächst gebildeten Moleküle von hohem Molekulargewicht. Ihr Prinzip sei an der folgenden Überlegung klargelegt: Es seien I und II zwei verschiedene Moleküle ähnlicher Bauart. In ihnen soll A eine Übergangs-Gruppierung bedeuten, die unter geeigneten Bedingungen einen wechselseitigen Austausch der Reste im Sinne des Schemas:



zuläßt. Wenn sich dann dieselbe Gruppierung (A) innerhalb eines Moleküls von hohem Molekulargewicht wiederholt, so werden sich ähnliche Austausch-Reaktionen auch innerhalb des Moleküls abspielen können. Dies führt aber zur Herausspaltung von mehr oder weniger großen cyclischen Gebilden, die im einfachsten Falle je eine Struktur-Einheit der polymeren Molekel umfassen. Umgekehrt können die kleinen cyclischen Moleküle durch gleichartige Vorgänge in solche von hohem Molekulargewicht übergehen. Die beiden folgenden Schemata geben diese Verhältnisse wieder:



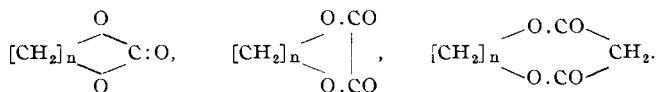
Es wird sich somit ein Gleichgewichts-Zustand herausstellen, in dem sich, wegen der Langsamkeit der Ringschluß-Reaktion, nur wenig vom Ringe mit niedrigstem Molgewicht vorfinden wird. Setzt man aber das ganze System dem gleichzeitigen Einfluß von Hitze und Vakuum aus, so wird es gelingen müssen, die flüchtigste Substanz herauszutreiben und damit schließlich alles zu einer direkt schwer zugänglichen cyclischen Verbindung zu depolymerisieren.

Nach diesem Arbeits-Prinzip hat neuerdings der amerikanische Forscher Carothers⁸⁾ cyclische, flüchtige Anhydride höherer Dicarbonsäuren, von denen bisher nur polymere Anhydride bekannt waren, hergestellt; weiter gelang ihm die Umwandlung hoch-molekularer Ester in cyclische, niedrig-molekulare Ester. Es dürften dies aber auch die beiden einzigen Anwendungs-Gebiete der Methode sein, da Säure-anhydrid- und Ester-Gruppierungen die beiden wesentlichen Übergangs-Gruppierungen sind, die im Sinne der obigen Ausführungen einen wechselseitigen Austausch der mit ihnen verbundenen Reste zulassen. Dabei gelang die Depolymerisation der Säure-anhydride allein durch Anwendung von Hitze und Vakuum, entsprechend der Tatsache, daß gemischte Säure-anhydride ihre Reste schon sehr leicht unter milden

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 5023, 5031, 5039, 5043 [1933].

Bedingungen austauschen, die der polymeren Ester erforderte dagegen die Gegenwart typischer Umesterungs-Katalysatoren.

Eine Besonderheit, die bei diesen Versuchen auftrat, ist von allgemeinerem Interesse und muß besprochen werden. Es zeigte sich nämlich, daß von den polymeren Estern von Polymethylenglykolen mit Dicarbonsäuren nur diejenigen leicht monomere cyclische Formen liefern, die Reste der Kohlensäure, Oxalsäure und allenfalls noch der Malonsäure enthalten. Es sind daher von Carothers im wesentlichen die folgenden Substanz-Typen hergestellt worden:



Die Gewinnung entsprechender cyclischer Ester der Bernsteinsäure und der höheren Säuren war nur sehr schlecht durchführbar, und Gleiches gilt für die Umwandlung der inneren hochmolekularen Ester von Oxy-säuren („Estolide“) in vielgliedrige Lactone, die wegen der wertvollen Eigenschaften der Substanzen vom Typ des „Ambrettolids“ Interesse böte. An diesen Schwierigkeiten sind Versuche vorläufig gescheitert, die noch vor dem Bekanntwerden der Experimente von Carothers Ph. Orth auf meine Veranlassung im Heidelberger Institut mit Estoliden angestellt hat.

Hiernach spielt in diese Versuche offenbar noch die Geschwindigkeit hinein, mit der Umesterungen verlaufen, und diese wiederum scheint von der Acidität abzuhängen, welche die zugrunde liegende Säure im freien Zustand hat. Daß diese bei den Anfangs-Gliedern der Dicarbonsäure-Reihe am höchsten ist, ist aber allgemein bekannt.

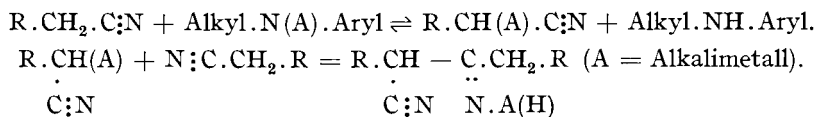
Laufen nun die Umesterungs-Vorgänge zu langsam, so machen sich Nebenreaktionen störend bemerkbar, die, wie etwa die Herausbildung von Doppelbindungen mit anschließender Polymerisation, das Material dem gewünschten Zweck irreversibel entziehen, und so den glatten Ablauf der Depolymerisation verhindern.

Wir erkennen, daß es für den Erfolg eines Cyclisierungsversuchs nicht nur darauf ankommt, beide für die Vermeidung bzw. nachträgliche Rückgängigmachung der Polymerisation gangbaren Wege zu erkennen und anzugeben, sondern daß man auch noch mit der Möglichkeit von sog. Ausweichreaktionen zu rechnen hat, die durch die äußeren Versuchs-Bedingungen nicht oder nur wenig beeinflussbar sind und sich nur dadurch vermeiden lassen, daß man die zum Ringschluß verwandte spezielle Reaktion sehr sorgfältig aussucht und nur solche Umsetzungen berücksichtigt, die — abgesehen von der vermeidbaren Polymerisation — sehr glatt und ohne andersartige Nebenreaktionen sich abspielen.

Hierauf ist auch dann Rücksicht zu nehmen, wenn man Cyclisationen nach dem Verdünnungs-Prinzip durchzuführen wünscht, und es ist aus diesem Gesichtspunkt heraus eine Besonderheit zu verstehen, die einem Ringschluß-Verfahren anhaftet, das während der letzten Semester im Heidelberger Institut entwickelt und zu mannigfaltigen Synthesen herangezogen worden ist.

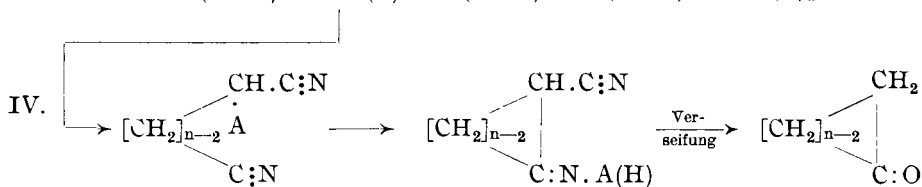
Dieses Verfahren arbeitet nämlich mit einer etwas ungewöhnlichen, scheinbar komplizierten Kondensations-Reaktion, deren Prinzip zunächst am

Beispiel der analogen, nur bimolekular möglichen Verkettungs-Reaktion ausinandergesetzt sei: Läßt man eine Alkalimetall-Verbindung eines sekundären, gemischt aliphatisch aromatischenamins auf ein primäres Säurenitril einwirken, so findet eine Verkuppelung der beiden Moleküle statt, die nach dem folgenden Schema verläuft:



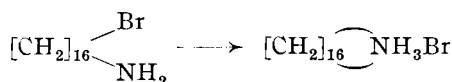
Hierbei ist also eine Metallverbindung des Nitrils wichtiges Zwischenprodukt. Diese Reaktion wurde zufällig aufgefunden. Ihre Übertragung auf den Fall des intramolekularen Ringschlusses erfolgte dann aber mit bewußter Absicht und mit einer ziemlich sicheren Voraussicht des Erfolgs, da es sich herausstellte, daß diese Kondensation ganz besonders glatt und ohne nachweisbare Nebenreaktionen verläuft.

Bei der zu schildernden Cyclisationsmethode führt man somit zunächst einen wechselseitigen Austausch von Metall zwischen einem Dinitril und einer der genannten Metallverbindungen herbei (III). Aus diesem System verschwindet dann die Monometallverbindung des Dinitrils allmählich infolge der spontan und irreversibel sich abspielenden Cyclisation (IV), so daß schließlich das gesamte Nitril in eine cyclische Substanz verwandelt wird, falls die Verdünnung so groß ist, daß bimolekulare Verkettungen praktisch nicht mehr eintreten können:



An die Cyclisation schließt sich dann zweckmäßig eine Verseifung an, die, über einige Zwischenstufen hinweg, schließlich zum cyclischen Keton führt.

Im Verlaufe der Entwicklung dieses Verfahrens hat die Frage eine Rolle gespielt, welches Konzentrations-Gebiet nun eigentlich ein wirksames Arbeiten gestatten würde. Dies ließ sich nicht mit Sicherheit voraussagen. Es wurde aber vermutet, daß man wohl wenigstens in 0.01-n. oder — wahrscheinlich — in noch stärker verdünnter Lösung zu arbeiten haben würde. Diese Vermutung ist ganz neuerdings von Ruzicka, Salomon⁹⁾ und K. E. Meyer bestätigt worden. Die Autoren konnten zeigen, daß der spontane Ringschluß des 1-Brom-hexadecylamins zum Hexadecamethylenimin:



⁹⁾ Helv. chim. Acta **17**, 882 [1934].

in 0.01-molarer Lösung recht glatt möglich ist. Da es sich bei dieser Reaktion um die Schließung eines relativ begünstigten 17-gliedrigen Ringsystems handelt, wird man in anderen Fällen noch geringere Konzentrationen, etwa 0.001—0.0001, anzuwenden haben.

Daraus erwachsen aber der Durchführung der Versuche gewisse Schwierigkeiten. Wenn man zur Herstellung auch nur eines Mols einer Substanz 100 bis 10000 l eines Lösungsmittels verwenden muß, so entspricht dies weder den Erfordernissen des Laboratoriums nach handlichen Versuchs-Anordnungen, noch den Wünschen der Technik nach einer möglichst vorteilhaften Ausnutzung vorhandener Groß-apparaturen. Daher haben wir niemals das ganze zur Cyclisation bestimmte Substanzmaterial auf einmal in einem entsprechend verdünnten Ansatz zur Reaktion gebracht, vielmehr stets nach einem sog. Zufluß-Verfahren gearbeitet. Das gesamte, die Cyclisation herbeiführende Reagens befand sich hierbei in einem relativ klein dimensionierten Gefäß, und das zu cyclisierende Nitril wurde äußerst langsam und gleichmäßig dem Reagens zugeführt. Wir verzichteten hierbei zwar auf eine bequeme Möglichkeit der Durchführung reaktions-kinetischer Messungen, tauschten dafür aber eine Reihe anderer Vorteile ein.

Die Konzentration der Reaktions-Lösung an Dinitril ist zunächst unbekannt. Sie entspricht einem stationären Zustand, der sich einige Zeit nach Versuchs-Beginn automatisch einstellt und dann erreicht ist, wenn in der Zeit-Einheit ebensoviel Nitril zufließt, wie durch die Reaktion verschwindet. Da man zwar die Einlauf-Geschwindigkeit, nicht aber die Reaktions-Geschwindigkeiten kennt, läßt sich über die Höhe der stationären Konzentration nichts sagen. Man hat es jedoch in der Hand, diese Konzentration zu beeinflussen. Es ist klar, daß sie um so kleiner werden muß, je schneller die in der Lösung sich abspielenden Reaktionen verlaufen. Man wird also die stationäre Konzentration verringern und damit die Ausbeuten an cyclischen Produkten verbessern können durch alle Faktoren, die ganz allgemein Reaktions-Geschwindigkeiten erhöhen. Es sind dies: erhöhte Temperatur, passende Wahl des Reaktions-Mediums, Verwendung eines möglichst reaktionsfähigen Metalls. Diese Erwartung ist durch zahlreiche Versuche in vollem Umfang bestätigt worden. Insbesondere hat sich der Ersatz des in den ersten Versuchen aus äußeren Gründen stets verwandten Lithiums durch Natrium als sehr vorteilhaft erwiesen, und mit Kalium wird vermutlich eine weitere Verfahrens-Verbesserung zu erwarten sein. Es spielt also auch in diese Versuche eine Art „Metall-Effekt“ hinein, der aber, anders als die eingangs beschriebene, von Ruzicka beobachtete, ähnliche Erscheinung, in seinen Zusammenhängen völlig klar ist.

Es war bei Beachtung dieser Umstände möglich, die Cyclisations-Methode bis zu einem beachtlichen Grad von Vollkommenheit zu entwickeln und gegenüber den zuerst erreichten Ausführungs-Formen zu verbessern und zeitlich abzukürzen. Erforderte in den ersten Versuchen die Synthese etwa des Cyclopentadecanons in rund 30-proz. Ausbeute 14 Tage, so wird heute schon in 24 Stdn. ein Vielfaches dieser Ausbeute erzielt. Damit wurden auch Aufgaben des systematischen Vergleichs ohne einen allzu großen Zeit-Aufwand lösbar.

Ein solcher Vergleich der Bildungs-Tendenz von verschiedenen weiten isocyclischen Molekülen wurde mit Hilfe völlig gleichartig ge-

leiteter Synthesen der Ringe mit 5–20 Kohlenstoffatomen durchgeführt¹⁰⁾. Die Bedingungen waren hierbei so gewählt, daß im zweiten Ringbildungs-Maximum fast die gleichen hohen Ausbeuten entstanden, wie sie für das Hauptmaximum charakteristisch sind. Unter diesen Umständen treten vom 8-Ring bis zum 20-Ring mit großer Deutlichkeit Erscheinungen auf, die bisher unbekannt waren, und die für die Theorie der Ringschluß-Reaktionen von Wichtigkeit zu werden versprechen. Wir beschreiben sie an Hand der Kurve II der Figur auf S. 140.

Vom 5-Ring bis zum 8-Ring fallen die Ausbeuten nur sehr wenig ab. Dies hängt damit zusammen, daß die Cyclisations-Methode bereits in einer recht vollkommenen Form zur Anwendung kam. Durch Änderung der Bedingungen, besonders durch Verkürzung der Reaktions-Zeit, hätte man es in der Hand, auch in diesem Gebiet eine bessere Differenzierung herbeizuführen, was jedoch einstweilen nicht geschehen ist.

Vom 8-Ring zum 9-Ring fällt dann die Ausbeute ganz unvermittelt auf nur etwa 1% ab, beträgt beim 10-Ring einen kleinen Bruchteil eines Prozents und steigt zum 11-Ring wieder auf 0.5% an. Aus dem dann folgenden Gebiet ist klar zu sehen, daß in allen untersuchten Fällen die Bildung von Ring-systemen mit einer geraden Anzahl von Gliedern gegenüber der mit einer ungeraden Anzahl bevorzugt ist. Lediglich beim 12-Ring tritt dies rein geometrisch nicht ohne weiteres in Erscheinung, da an dieser Stelle die Ausbeute-„Kurve“ besonders stark steigt. Die Sonderstellung des 12-Rings wird aber klar, wenn man folgendes beachtet: Vom 11-Ring zum 12-Ring versechzehnfacht sich die Ausbeute. Dann steigt sie zum 13-Ring auf den doppelten Betrag, anschließend vervierfacht sie sich aber wieder.

Diese relative Bevorzugung der geradzahigen Ringe spielt wohl auch in den Teil der Kurve hinein, der links vom Minimum liegt. Der so überaus plötzliche und steile Abfall der Ausbeute vom 8- zum 9-Ring hängt wohl damit zusammen, daß beim 8-Ring die Geradzähligkeit des Rings dem allgemeinen Abfall der Kurve entgegenwirkt, beim 9-Ring aber sich Wirkung der Ungeradzähligkeit und normales Sinken der Kurve addieren.

Man könnte nun vielleicht auf den Gedanken kommen, daß die systematischen Unterschiede zwischen gerad- und ungeradzahigen Ringen in irgendeiner Besonderheit unserer Methode begründet lägen. Dies ist deshalb wohl sicher nicht der Fall, weil auch gewisse Ergebnisse von Carothers in dieselbe Richtung weisen.

Bei der Depolymerisation hochmolekularer Dicarbonsäure-anhydride entstehen nicht in allen Fällen monomolekulare cyclische Anhydride. Vielmehr liefern die Säuren mit 8, 10 und 12 Kohlenstoffatomen dimolekulare cyclische Anhydride, die also Ringe mit 18, 22 und 26 Atomen enthalten. Es fehlen somit die ungeradzahigen cyclischen Anhydride mit 9, 11 und 13 Ringgliedern in der Gegend des Ringbildungs-Minimums, während die nächstbenachbarten Analogen mit 8, 10, 12 und 14 Gliedern sich ohne Schwierigkeiten bilden. Auch sind die Anhydride mit 7 bzw. 15 Gliedern bekannt; mit der allgemein gesteigerten Ringbildungs-Tendenz zu beiden Seiten des Minimums verschwinden in diesen Fällen die Besonderheiten, was durchaus verständlich erscheint.

Es ist auffällig, daß die Kurve von Ruzicka (Kurve I) stetig verläuft und keine systematischen Unterschiede zwischen der geradzahigen und un-

¹⁰⁾ A. 513, 43 [1934].

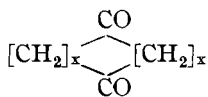
geradzahligen Reihe auftreten. Auch in einer anderen Hinsicht unterscheiden sich die beiden Versuchs-Serien wesentlich: In unserem Falle ist das Minimum viel schärfer ausgeprägt als im anderen. Die Höhe des zweiten Maximums hat sich gegenüber dem früheren Bilde auf etwa das 15-fache gehoben, dagegen hat die Anwendung der neuen Ringschluß-Methode auf die Synthese der cyclischen Ketone mit 9, 10 und 11 Gliedern keinerlei Ausbeute-Erhöhung zur Folge gehabt. Die Höhen von Minimum und zweitem Maximum stehen bei Ruzicka im Verhältnis von etwa 1:30—1:50, bei uns dagegen verhalten sie sich wie etwa 1:500—1:700.

Wenn auch beim Vergleich zweier so verschiedenartiger Reaktionen große Vorsicht geboten ist, so wird man doch sagen dürfen, daß die Unterschiede damit zusammenhängen werden, daß sich die Ruzickaschen Reaktionen in einem um 300—350° höheren Temperatur-Gebiet abspielen. Man kann sich dann nur schwer dem Gedanken verschließen, daß die Ringschluß-Reaktionen im Ringbildungs-Minimum besonders hohe Temperatur-Koeffizienten haben, d. h. also, daß diese Cyclisationen durch einen überhöhten Bedarf an Aktivierungs-Energie charakterisiert sind. Es wäre damit ein wichtiger experimenteller Anhaltspunkt zur Theorie des Ringbildungs-Minimums gewonnen.

In analoger Weise könnte man auch die Unterschiede zwischen den geradzahligem und ungeradzahligem Gliedern der Reihe auf ein geringfügiges systematisches Schwanken eines Anteils der Aktivierungs-Energie zurückführen, dessen Auswirkungen sich bei hoher Temperatur verwischen würden.

Es wird, wie man sieht, durch die bisherigen Ergebnisse für die Theorie der cyclischen Verbindungen eine Reihe von wichtigen Anregungen gewonnen, denen die weitere Forschung nachzugehen haben wird. Im übrigen haben die Arbeiten vor allem der synthetischen organischen Chemie einigen Gewinn gebracht. Man kann sagen, daß das Problem der ergiebigen Synthese isocyclischer Verbindungen, bis auf die auch heute noch hartnäckig Widerstand leistenden Fälle der Synthesen des 9-, 10- und 11-Rings, eine befriedigende Lösung gefunden hat. Hierbei ist noch zu bemerken, daß in den Fällen (12-Ring, 13-Ring), in denen bisher Ausbeuten von größenordnungsmäßig 10 % d. Th. erzielt wurden, beim derzeitigen Stand der Methodik weitere erhebliche Steigerungen der Ausbeuten ohne weiteres möglich sind, wie es auch ein leichtes ist, in den übrigen, noch nicht ganz die Höhe des zweiten Maximums erreichenden Fällen (14-Ring, 15-Ring usw.) auf eine mindestens 80-proz. Ausbeute zu kommen.

Dabei sind die geradzahligem Ringsysteme mit 18, 20 und 22 Kohlenstoffatomen auch noch auf einem weiteren Wege sehr gut zugänglich: Bei sämtlichen Cyclisationen entstehen neben den gewünschten, einfach molekularen Ringsystemen auch solche vom doppelten Molekulargewicht. Sie bilden sich so, daß ein gewisser Anteil des Nitrils sich zunächst bimolekular verkettet und dann nachträglich zum Ring schließt. Nach energischer Verseifung sind die Endprodukte symmetrisch gebaute Diketone der nebenstehenden Formel. Sie sind schon von Ruzicka in bescheidenen Mengen als Nebenprodukte bei seinen Versuchen beobachtet worden. Die Menge dieser Verbindungen tritt natürlich in dem Maße zurück, in dem die Ausbeuten am monomeren Ring steigen. In der Gegend des Ringbildungs-Minimums werden nun die doppelt molekularen Diketone zu Hauptprodukten. In der Figur sind

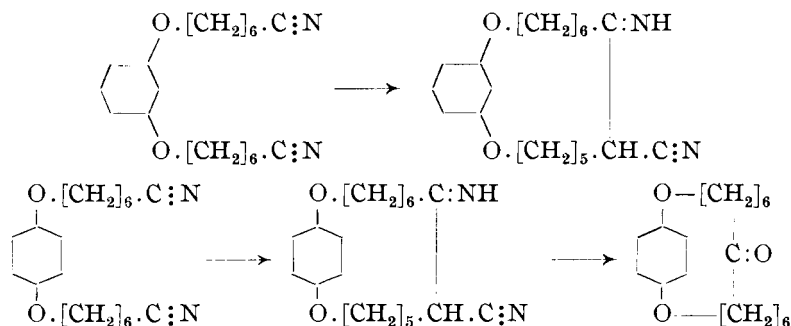


am monomeren Ring steigen. In der Gegend des Ringbildungs-Minimums werden nun die doppelt molekularen Diketone zu Hauptprodukten. In der Figur sind

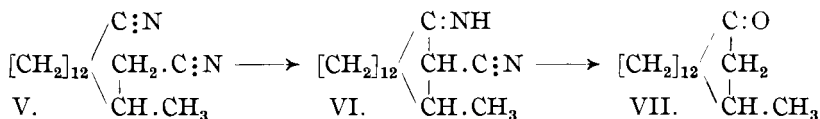
(Kurve III) die Ausbeuten an Diketonen eingezeichnet. Man sieht, daß die entsprechenden Punkte invers zur Ausbeute-Kurve der monomeren Ringe verlaufen, und daß dem Bildungs-Minimum bei C_9-C_{11} ein wohlausgeprägtes Maximum der Bildung der Diketone $C_{18}-C_{22}$ zugeordnet ist. Da die Sebacinsäure die heute am leichtesten herstellbare Dicarbonsäure mit einer größeren Zahl von Kohlenstoffatomen ist, wird die Reihe des Cyclooctadecans aus dem Nitril der genannten Säure besonders bequem zugänglich.

Weitere präparative Erfolge waren auf dem Gebiet der *m*- und *p*-Ringschlüsse in der Benzol-Reihe¹¹⁾, sowie bei Versuchen zur Synthese des Naturstoffs Muscon¹²⁾ zu erzielen.

Es ist früher oft versucht worden, die *meta*- und *para*-Stellen des Benzols durch eine zusammenhängende Kette von Atomen miteinander zu verknüpfen. Der Erfolg solcher Versuche war stets sehr gering. Die Nitril-Cyclisation gestattete ohne Schwierigkeiten die Durchführung der folgenden Reaktionen, wobei in der Ringschluß-Phase Ausbeuten zwischen 50 und 60% d. Th. zu erzielen waren:



Der Naturstoff Muscon, das riechende Prinzip des tierischen Moschus, ist β -Methyl-cyclopentadecanon (VII). Seine Herstellung war nach der Methode der Salz-Destillation (Ruzicka) nicht möglich. Dagegen gelang die Durchführung der Cyclisation:



Hierbei war einzig die Synthese des Ausgangsmaterials langwierig und umständlich, die Cyclisations-Phase dagegen eine der besonders glatt verlaufenden Reaktionsstufen. Diese Synthese schließt den Kreis, der von den Moschus-Riechstoffen über die Arbeiten Ruzickas zur Beschäftigung mit den Problemen der Cyclisation und wieder zurück zum Muscon geführt hat.

An der Ausarbeitung der dargelegten Untersuchungen waren die HHrn. Aurnhammer, Breitbach, Eberle, Lüttringhaus, Ohlinger, Reisinger und Weber beteiligt. Ich bin den Genannten für ihre geschickte und fleißige Mitarbeit zu herzlichem Dank verpflichtet.

¹¹⁾ A. 511, 1 [1934].

¹²⁾ A. 512, 164 [1934].