

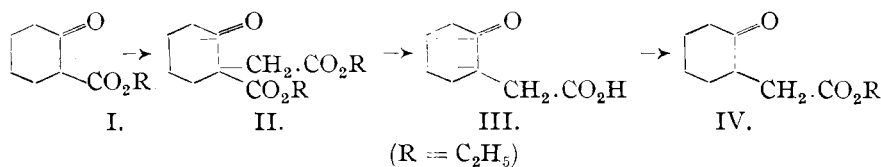
172. Chang-Kong Chuang und Chi-Ming Ma: Synthesen mittels cyclischer Ketonsäure-ester, II. Mitteil.: Synthese von Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) und verwandten Verbindungen.

[Aus d. National Research Institute of Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, China.]

(Eingegangen am 19. März 1935.)

Bis jetzt ist die Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) nur aus aromatischen Verbindungen oder durch Oxydation von Dekalin-Derivaten dargestellt worden. 1911 gewann Leroux¹⁾, vom Δ^2 -Oktahydro-naphthalin ausgehend, eine Säure vom Schmp. 167^o, die inzwischen als *trans*-Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) erkannt worden ist. 1923 erhielten Borsche und E. Lange²⁾ aus dem sog. „technischen“ Dekalin (einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Dekalin) eine andere Säure, die bei 151—153^o schmolz und sich als untrennbares Gemisch von Stereoisomeren, *cis*- und *trans*-Säuren, erwiesen hat. Coffey³⁾ erhielt durch katalytische Hydrierung von *o*-Phenylen-di-essigsäure dasselbe Säure-Gemisch. Erst 1927 gelang es Hückel und Friedrich⁴⁾, beide Säuren, sowohl die *cis*- wie die *trans*-Säure mit den Schmp. 159—161^o bzw. 167^o aus den entsprechenden β -Dekalolen rein zu erhalten. Es zeigte sich, daß ein künstliches Gemisch von gleichen Teilen *cis*- und *trans*-Säure bei 151—153^o schmolz, wie Borsche und Lange's „technische“ Säure und sich nicht durch Krystallisation in seine Komponenten zerlegen ließ.

In vorliegender Abhandlung beschreiben wir eine Synthese der in Rede stehenden Säure aus der alicyclischen Monoverbindung nach einer ähnlichen Methode, wie die von Linstead und Meade⁵⁾ zur Synthese der entsprechenden Cyclopentan-Derivate benutzte. Der Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester-carbonsäure-(2)-äthylester (II) wurde durch Kondensation von Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-äthylester mit Brom-essigsäure-äthylester in Gegenwart von molekularem Natrium in Benzol-Lösung dargestellt. Er wurde hydrolysiert und dann verestert unter Bildung von Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester (IV):



Zur Einführung der zweiten Seitenkette versuchten wir die Kondensation mit Cyan-essigester in Gegenwart von Piperidin, ohne jedoch ein Kondensations-Produkt zu erhalten. Die dann angewandte Reformatskysche Reaktion führte aber zum Erfolg. Der Ester (IV) lieferte bei der Behandlung mit Brom-essigsäure-äthylester und Zink 1-Oxy-cyclohexan-di-essigsäure-(1.2)-diäthylester (V) mit 40.6% Ausbeute.

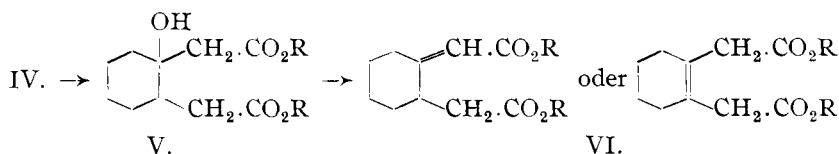
¹⁾ C. 1911, I 318.

²⁾ A. 434, 219 [1923].

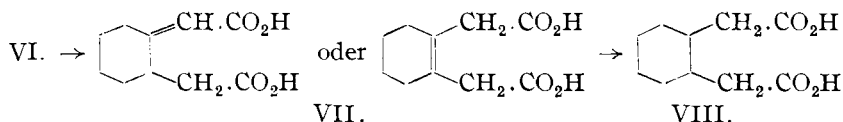
³⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 42, 387 [1923]; C. 1923, III 383.

⁴⁾ A. 451, 132 [1927].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 935.



Die Einwirkung wasser-abspaltender Mittel lieferte einen ungesättigten Ester (VI), in dem die Lage der Doppelbindung unsicher ist. Bei der Hydrolyse entstand aus dem ungesättigten Ester (VI) eine Säure $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$, die von 155° an sinterte, bei $164\text{--}166^\circ$ schmolz und wahrscheinlich ein Gemisch von Δ^α - und Δ^β -ungesättigter Säure ist (VII).



Die ungesättigte Säure (VII) wurde katalytisch hydriert zu einer Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) (VIII), Schmp. $149\text{--}151^\circ$, die ein Diamid vom Schmp. $274\text{--}275^\circ$ lieferte, was praktisch mit dem Bilde übereinstimmt, das Borsche und Lange von ihrer „technischen“ Säure entworfen haben. Die von uns erhaltene Säure war offenbar ein stereoisomeres Gemisch von *cis*- und *trans*-Säure (IX + X). Versuche, es durch Umlösen



aus verschiedenen Lösungsmitteln zu trennen, oder es durch Erhitzen mit Salzsäure in die reine *cis*- oder *trans*-Säure umzuwandeln, blieben erfolglos.

Wie Hückel und Friedrich⁶⁾ feststellten, liefert die sog. „technische“ Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) (VIII) beim Erhitzen mit Anilin ein Gemisch von Di- und Mono-aniliden; von letzteren läßt sich das *trans*-Mono-anilid isolieren. Wir haben den Versuch mit unserem Säure-Gemisch wiederholt; als Ergebnis erhielten wir tatsächlich ein reines *trans*-Mono-anilid aus dem durch Hydrolyse die *trans*-Säure (X) gewonnen wurde.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Cyclohexanon-carbonsäure-(2)-äthylester mit Brom-essigsäure-äthylester.

80 g des erstgenannten Esters wurden mit 10.8 g molekularem Natrium in 400 ccm Benzol unter Rückfluß erhitzt, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelte ($2\frac{1}{2}$ Stdn.). Die erkaltete Natriumverbindung wurde allmählich mit 86 g (1.1 Mol.) Brom-essigsäure-äthylester behandelt. Nach 7–8-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das Gemisch abgekühlt, mit verd. Säure angesäuert, die Benzol-Schicht mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgewaschen und über wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand des Benzol-Extraktes lieferte 7 g unveränderten Keto-ester

⁶⁾ A. 451, 147 [1927].

und 85 g (Ausbeute 70.6%) rohen Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester-carbonsäure-(2)-äthylester (II) vom Sdp.₉ 165—173°. Der reine Ester siedet unter 8.8 mm bei 168—170°. Er liefert keine Keton-Derivate.

2.795, 4.282 mg Sbst.: 6.183, 9.494 mg CO₂, 2.083, 3.061 mg H₂O.

C₁₃H₂₀O₅. Ber. C 60.9, H 7.87. Gef. C 60.4, 60.5, H 8.33, 8.00.

Cyclohexanon-essigsäure-(2) (III) und ihr Äthylester (IV).

82 g des rohen Esters (II), Sdp.₉ 165—173°, wurden 7 Stdn. mit 2 Vol. konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung der Mineralsäure unter vermindertem Druck wurde die unreine Säure bei Zimmer-Temperatur mit 170 g absol., mit Salzsäure (50 g) gesättigtem Alkohol 16 Stdn. verestert. Nach Entfernung des Alkohols unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Soda-Lösung und Wasser ausgewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Verjagen des Äthers hatte der Ester (IV) den Sdp._{9,8} 131—133°. Ausbeute 39 g = 66% des Ausgangs-Dicarbonsäure-esters.

4.404 mg Sbst.: 10.512 mg CO₂, 3.573 mg H₂O.

C₁₀H₁₆O₃. Ber. C 65.17, H 8.76. Gef. C 65.10, H 9.08.

Im Gegensatz zu dem Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester-carbonsäure-(2)-äthylester liefert dieser Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester glatt Keton-Derivate.

Semicarbazon: Das Semicarbazon scheidet sich aus verd. Alkohol in farblosen, kleinen Nadeln ab und schmilzt nach 2-maligem Umkrystallisieren konstant bei 191—193°.

4.269 mg Sbst.: 8.563 mg CO₂, 3.132 mg H₂O. — 4.379, 4.192 mg Sbst.: 0.635 ccm N (17.5°, 767 mm), 0.613 ccm N (17.5°, 767 mm).

C₁₁H₁₉O₃N₃. Ber. C 54.73, H 7.94, N 17.43.

Gef. „ 54.71, „ 8.20, „ 17.20, 17.30.

Phenyl-hydraxon: Schied sich aus verd. Alkohol in farblosen, kleinen Nadeln ab, Schmp. 134—135°, ist aber unbeständig, da es sich langsam zu einem gelben und schließlich braunen Öl zersetzt.

4.114, 3.867 mg Sbst.: 0.460 ccm N (24.3°, 773 mm), 0.341 ccm N (21.5°, 773 mm).

C₁₆H₂₂O₂N₂. Ber. N 10.22. Gef. N 10.51, 10.39.

Die freie Säure (III): 1.5 g Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester wurden durch 1-stdg. Kochen mit 3.5 ccm konz. Salzsäure hydrolysiert. Nach Entfernung der Mineralsäure unter vermindertem Druck erstarrte der Rückstand beim Erkalten in einer Kälte-Mischung. Aus Benzol oder Äther wurde die Säure in farblosen Prismen erhalten; sie schmilzt bei 39—41°.

2.819, 4.035 mg Sbst.: 1.83, 2.64 ccm NaOH (0.009923-n.).

C₈H₁₂O₃. Ber. Äquiv. 156.1. Gef. Äquiv. 155.0, 154.0.

1-Oxy-cyclohexan-di-essigsäure-(1.2)-diäthylester (V).

a) Reformatskysche Reaktion: Ein Gemisch von 15 g Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester (1 Mol.), 15 g Brom-essigsäure-äthylester (1.1 Mol.), 8 g Zink (1.5 Mol.), 50 ccm trockenem Benzol und einigen Stückchen Jod als Katalysator wurde auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Nach 15 Min. erfolgte eine heftige Reaktion; nach ihrem Abklingen wurde weitere 15 Min. erhitzt bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels. Das Reaktionsprodukt wurde abgekühlt, mit verd. Schwefelsäure zersetzt

und mit Äther extrahiert. Die Äther-Benzol-Lösung wurde mit verd. Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgewaschen und über wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert und die Fraktion vom Sdp._{9,6} 160—180° gesammelt. Nach nochmaligem Destillieren siedet sie unter 0.5 mm bei 132—134°. Ausbeute 9 g (40.6%). Der so erhaltene Oxy-ester enthält wahrscheinlich eine geringe Menge ungesättigten Esters, da er sowohl mit Brom als auch mit alkalischem Permanganat reagiert. Er wurde direkt zu der unten folgenden Dehydratation verwendet.

b) Versuch zur Kondensation mit Cyan-essigester: Ein Gemisch von 15 g Cyclohexanon-essigsäure-(2)-äthylester (Sdp._{9,3} 131—133°; 1 Mol.), 9.5 g Cyan-essigsäure-äthylester (1 Mol.) und 20 Tropfen Piperidin wurde 7 Tage bei 0° sich selbst überlassen und schließlich 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verd. Schwefelsäure, Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgewaschen, schließlich mit wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Äthers lieferte der Rückstand 9 g unveränderten Keto-ester und kein Kondensations-Produkt.

Dehydratation von 1-Oxy-cyclohexan-di-essigsäure-(1.2)-diäthylester.

9 g des unreinen Oxy-esters (V) wurden mit 50 ccm absol. Äther und 6 g Pyridin (2.3 Mol.) vermischt. Zu dem Gemisch wurden allmählich 4 g Thionylchlorid (1 Mol.) hinzugefügt, wobei die Temperatur unter 5° gehalten wurde. Nachdem das Gemisch 2 Stdn. bei Zimmer-Temperatur gestanden hatte, wurde es mit zerstoßenem Eis behandelt; die abgetrennte Äther-Schicht wurde mit verd. Salzsäure, Natriumcarbonat und Wasser ausgewaschen und über wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Der ungesättigte Ester (VI) ging als farbloses Öl bei 129—133° unter 0.5 mm Druck über. Er war halogen-frei und deutlich ungesättigt gegen Brom und alkalisches Permanganat. Ausbeute 7 g (83.3%).

Cyclohexen-di-essigsäure-(1.2) (VII).

7 g des ungesättigten Esters (VI) (Sdp._{0,5} 129—133°) wurden durch 2 $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen mit 10-proz. alkohol. Kali (4.5 g KOH = 3 Mol.) in 45 ccm Alkohol auf dem Wasserbade hydrolysiert. Nachdem der Alkohol und der neutrale Anteil wie üblich entfernt waren, wurde die alkalische Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Entfernung des Äthers erstarrte die übriggebliebene, sirupöse Säure beim Erkalten schnell zu einer Krystallmasse, die abfiltriert und mit etwas verd. Essigsäure ausgewaschen wurde. Die unreine Säure schmolz bei 145—163°; nach mehrfachem Umlösen aus verd. Essigsäure bildete sie farblose Nadeln, die bei 155° zu sintern begannen und sich bei 164—166° verflüssigten. Trotz erschöpfendem Umkrystallisieren aus verd. Essigsäure und aus Benzol blieb der Schmp. derselbe. Die Säure war halogen-frei, stark ungesättigt gegen Brom und alkalisches Kaliumpermanganat und lieferte die richtigen analytischen Werte. Sie ist wahrscheinlich ein Gemisch der Δ^{α} - und Δ^{β} -isomeren ungesättigten Säuren.

4.134, 4.232 mg Sbst.: 9.106, 9.334 mg CO₂, 2.756, 2.797 mg H₂O. — 6.381, 8.310 mg Sbst.: 6.56, 8.50 ccm NaOH (0.0101-n.).

C₁₀H₁₄O₄. Ber. C 60.57, H 7.12, Äquiv. (2-bas.) 99.05.
Gef. „ 60.08, 60.15, „ 7.46, 7.39, „ „ 97,00, 97,00.

Die ungesättigte Säure ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Aceton, heißer Essigsäure und heißem Wasser, schwer löslich in kaltem Wasser, Benzol und Petroläther.

Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) (VIII).

3 g der ungesättigten Säure (VII) wurden katalytisch hydriert (50-proz. Alkohol, Platin-Mohr), wobei die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff schnell aufgenommen wurde. Die gesättigte Säure schied sich zuerst in Form farbloser Nadeln ab, Schmp. 145—150°, und schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser bei 149—151°.

4.471, 4.179 mg Sbst.: 9.775, 9.168 mg CO₂, 3.201, 3.017 mg H₂O. — 5.401, 5.244 mg Sbst.: 5.71, 5.55 ccm NaOH (0.00948-n.).

C₁₀H₁₆O₄. Ber. C 59.96, H 8.06, Äquiv. (2-bas.) 100.1.
Gef. „ 59.63, 59.83, „ 8.01, 8.08, „ „ 100.0, 99.5.

Sie ist leicht löslich in heißem Wasser, sowie den meisten organischen Lösungsmitteln und gesättigt gegen Brom und alkalisches Permanganat. Es wurden fraktionierte Krystallisationen aus heißem Wasser, wäßrigem Aceton und verd. Essigsäure ausgeführt, doch konnte keine reine *cis*- oder *trans*-Säure abgeschieden werden. Das Produkt ist offenbar identisch mit Coffys „technischer“ Säure.

Silbersalz: Farbloses, in Wasser unlösliches Pulver.

3.132, 3.860 mg Sbst.: 1.632, 2.010 mg Ag.

Ag₂C₁₀H₁₄O₄. Ber. Ag 52.13. Gef. Ag 52.11, 52.08.

Diamid: Das über das Chlorid dargestellte Diamid bildete ein farbloses, feines Pulver und zeigte denselben Schmp. (274—275°), der von Borsche und Lange⁷⁾ für das Diamid ihrer „technischen“ Säure angegeben wird. Es wurden erfolglose Versuche unternommen, das Säure-Gemisch durch 3½-stdg. Erhitzen mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr auf 180° in die reine *cis*- oder *trans*-Säure umzuwandeln. Das ursprüngliche Säure-Gemisch wurde unverändert wiedergewonnen.

Isolierung von *trans*-Mono-anilid: 0.5 g der gesättigten Säure vom Schmp. 149—151° wurden ½ Stde. im Ölbad mit 1.3 ccm frisch destilliertem Anilin auf 180—190° erhitzt. Der Anilin-Überschuß wurde im Dampfstrom abdestilliert und der Rückstand mit Soda-Lösung behandelt. Aus der Soda-Lösung wurde das Mono-anilid mit verd. Salzsäure gefällt; es schied sich aus verd. Methanol bei Zusatz von Tierkohle in farblosen Krystallen vom Schmp. 145—149° ab. Nach 5-maligem Umlösen aus verd. Methanol wurde das reine *trans*-Mono-anilid vom Schmp. 179° erhalten.

3.998 mg Sbst.: 0.178 ccm N (20.0°, 770.2 mm).

C₁₆H₂₁O₃N. Ber. N 5.09. Gef. N 5.25.

trans-Cyclohexan-di-essigsäure-(1.2) aus dem *trans*-Mono-anilid.

100 g Anilid vom Schmp. 179° wurden durch 4-stdg. Erhitzen mit verd. Schwefelsäure (1 : 1 auf 1 Vol.) im Ölbad bei 120—150° hydro-

⁷⁾ A. 434, 219 [1923].

lysiert. Die isolierte *trans*-Säure wurde aus siedendem Wasser in farblosen Nadeln erhalten und schmolz bei 167°.

3.651 mg Sbst.: 8.004 mg CO₂, 2.644 mg H₂O. — 5.268 mg Sbst.: 3.67 ccm NaOH (0.0142-n.).

C₁₀H₁₆O₄. Ber. C 59.96, H 8.06, Äquiv. (2-bas.) 100.1.

Gef. „ 59.80, „ 8.10, „ „ 101.

Alle Mikro-analysen wurden von Hrn. Yao-Tseng Huang im hiesigen Institut ausgeführt.

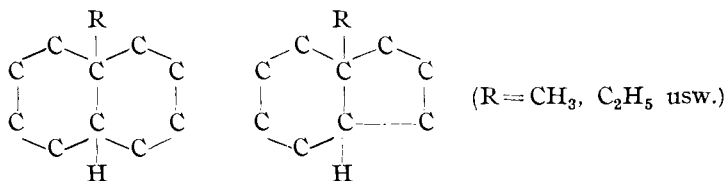
Shanghai, China, 10. Februar 1935.

173. Chang-Kong Chuang und Chin-Tsien Han: Kondensation von Butadien mit Alkyl-benzochinonen¹⁾.

[Aus d. National Research Institute of Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, China.]

(Eingegangen am 19. März 1935.)

Die in letzter Zeit gemachten, schnellen Fortschritte in der Aufklärung der Struktur von Sterinen, Gallensäuren und Sexual-Hormonen haben die Anschauung bestätigt, daß das Kohlenstoff-Skelett eine Methylgruppe enthält, die an einem Kohlenstoffatom haftet, das seinerseits ein gemeinsames Glied zweier Ringsysteme ist. Ferner hat man festgestellt, daß eine Anzahl anderer wichtiger Naturprodukte, nämlich die Santonine, viele Terpene und gewisse Alkaloide, ebenfalls eine solche angulare Alkylgruppe in ihrem Kohlenstoff-Skelett enthalten:



Doch finden sich in der Literatur nur wenige Angaben über Synthesen von Ringverbindungen dieser Art. Zweck der vorliegenden Untersuchung ist der Versuch zum Aufbau solcher Ring-Systeme unter Anwendung der Dien-Synthese. Bekanntlich haben Diels bzw. Alder und ihre Mitarbeiter²⁾ gefunden, daß sowohl acyclische als auch cyclische ungesättigte Kohlenwasser-

¹⁾ Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt der eine von uns während seines Aufenthalts in München durch Geheimrat Prof. H. Wieland, dem wir auch an dieser Stelle unsern Dank aussprechen. Alle Mikro-analysen wurden von Hrn. Yao-Tseng Huang im hiesigen Institut ausgeführt.

²⁾ Albrecht, A. **348**, 31 [1906]; Euler u. Josephson, B. **53**, 822 [1920]; Diels u. Alder, A. **460**, 111 [1928]; Alder u. Stein, B. **62**, 2337 [1929]; Alder u. Stein, A. **501**, 248 [1923].