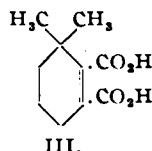
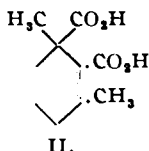
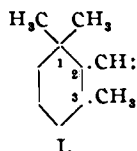


203. F. Gottwalt Fischer und Kurt Wunderlich:
1.1-Dimethyl- Δ^2 -cyclohexen-dicarbonsäure-(2.3).

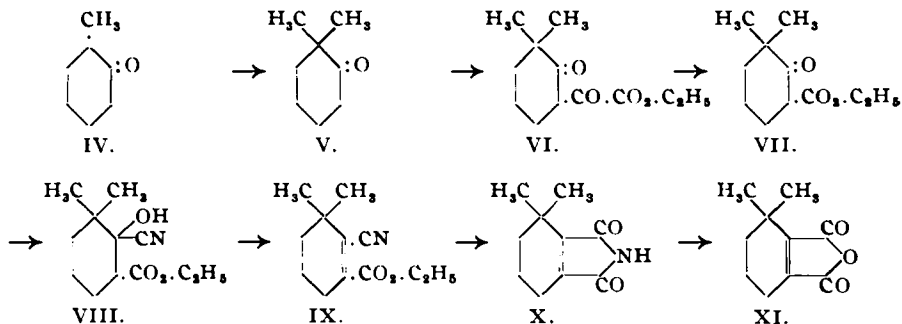
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Würzburg.]
(Eingegangen am 6. August 1941.)

Als Zwischenstufe des physiologischen Abbaus aller Carotinoide und Terpenoide, welche den β -Cyclocitryliden-Rest (I) enthalten, ist über die Cyclogeraniumsäure hinaus eine Dicarbonsäure zu erwarten, welcher die Konstitution II oder III zukommen muß, je nachdem, ob eine der geminalen Methylgruppen des Ionon-Ringes oder die in Stellung 3 der Oxydation zum Carboxyl anheimgefallen ist¹⁾.



Von diesen beiden isomeren Dimethyl-cyclohexen-dicarbonsäuren $C_{10}H_{14}O_4$ war bisher nur jene der Konstitution II bekannt. Sie ist von F. Vocke²⁾ aus einer Säure $C_{11}H_{16}O_6$ erhalten worden, welche bei der Oxydation von Abietinsäure und von Dextropimarsäure entsteht. Der genaue Beweis ihrer schon von Vocke richtig angegebenen Konstitution, der für die Erkenntnis des Formelbildes der genannten terpenoiden Harzsäuren von Bedeutung ist, wurde durch eine Synthese von H. N. Rydon³⁾ erbracht.

In der folgenden Formelreihe sind die Reaktionsstufen angegeben, die zur synthetischen Darstellung der 1.1-Dimethyl- Δ^2 -cyclohexen-dicarbonsäure-(2.3) (III) beschritten wurden:



Die Kondensation von 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2) (V) mit Oxal-ester läßt sich nicht, wie im Falle des in I einfach methylierten Cyclohexanons, mit Hilfe von Natriumäthylat durchführen⁴⁾ und auch nicht mit Natriumamid; sie gelingt aber mit guter Ausbeute durch Anwendung von Natriumstaub in Petroläther. Zum geringen Teil entsteht dabei neben dem Diketo-

¹⁾ Siehe H.-J. Bielig u. A. Hayasida, Ztschr. physiol. Chem. **266**, 99 [1940].

²⁾ A. **497**, 247 [1932].

³⁾ Journ. chem. Soc. London **1937**, 257.

⁴⁾ Kötze u. Meyer, B. **45**, 3703 [1912]; Ruzicka, Kohlhaas u. Wind, Helv. chim. Acta **14**, 1163 [1931].

säureester VI die freie 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2)-glyoxylsäure-(3) (VI; H statt C_2H_5) vom Schmp. 90°.

Der Diketosäureester spaltet bei 130—160° nahezu quantitativ Kohlenoxyd ab unter Bildung des Monoketosäureesters VII; auch die Darstellung des Cyanhydrins VIII durch Anlagerung von wasserfreier Blausäure und die Wasserabspaltung zum ungesättigten Nitril IX bereiten keine Schwierigkeiten. Zur Hydrolyse des Nitrils ist Alkali ungeeignet; konz. Salzsäure, die Rydon⁵⁾ im analogen Falle verwendet hatte, greift das Nitril auch bei vielstündigem Kochen nicht an. Zum Ziel führt 60—70-proz. Schwefelsäure, etwa 24 Stdn. bei 60° angewandt. Noch besser geeignet fanden wir die Mischung aus 1 Vol.-Tl. 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 2 Vol.-Tln. konz. Schwefelsäure: Die Verseifung geht damit bei 80—100° in wenigen Minuten und ohne Dunkelfärbung vor sich. Bekannt ist die Beschleunigung der Hydrolyse von Nitrilen durch Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung; in schwefelsaurer Lösung, wobei die entstehende Monosulfopersäure das wirksame Agens sein wird, ist sie unseres Wissens noch nicht beschrieben.

Die Hydrolyse des Nitrils IX geht über das Imid X (Schmp. 140°), welches bei unvollständig durchgeführten Verseifungen, z. B. bei Behandlung während 3—5 Min. mit Wasserstoffperoxyd-Schwefelsäure bei 10—20°, als Hauptprodukt anfällt.

Die erwünschte 1.1-Dimethyl- Δ^2 -cyclohexen-dicarbonsäure-(2.3) (III) wird nicht frei gewonnen, sondern als Anhydrid (XI) vom Schmp. 53°. Selbst wenn das Anhydrid in Lauge gelöst und dann in der Kälte vorsichtig durch Säure ausgefällt wird, scheidet es sich wieder als solches und nicht als freie Säure aus. Die Geschwindigkeit der Anhydrierung dieser 2-fach methylierten Δ^1 -Tetrahydrophthalsäure ist also so groß, daß sie frei garnicht beständig ist. Sie übertrifft darin ihre Grundsubstanz, die Δ^1 -Tetrahydrophthalsäure, die von A. v. Baeyer in der fünften seiner Abhandlungen⁶⁾ über die Konstitution des Benzols näher beschrieben worden ist. Diese geht zwar im feuchten Zustand schon bei Wasserbadtemperatur in das Anhydrid über, vorsichtig getrocknet aber erst beim Schmp. von 120°. Ähnlich verhalten sich auch die bekannten monoalkylierten Maleinsäuren, während Dimethylmaleinsäure (Pyrocinchonsäure), Methyl-äthyl-maleinsäure („zweibasische Hämatinsäure“) und andere dialkylierte Maleinsäuren ebenso wie die hier beschriebene methylierte Tetrahydrophthalsäure derart leicht Wasser abspalten, daß sie in freiem Zustand nicht erhältlich sind.

Auch in bezug auf die Reaktionsträgheit seiner Doppelbindung ist das Verhalten des dargestellten Anhydrids XI analog dem seiner Grundsubstanz und anderer alkylierter Maleinsäureanhydride: Brom in Chloroform oder in Wasser wirkt in der Kälte nicht ein, Kaliumpermanganat in soda-alkalischer Lösung entfärbt sich nur sehr langsam, Ozon greift nicht an. Auch die katalytische Hydrierung läßt sich bei Raumtemperatur weder mit dem Anhydrid in Eisessig noch mit dem Natriumsalz der Säure in wäßriger Lösung in brauchbaren Zeiten durchführen.

In diesem ganzen Verhalten unterscheidet sich das dargestellte Anhydrid der Säure III wesentlich von der isomeren Vockeschen Säure II, die durchaus normale Doppelbindungs-Reaktionen zeigt.

⁵⁾ A. 258, 145 [1890].

Beschreibung der Versuche.

1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2) (V).

Zu 224 g (2 Mol) 1-Methyl-cyclohexanon-(2) (Deutsche Hydrierwerke) in $\frac{1}{2}$ l Äther wurden 80 g feinstgepulvertes Natriumamid in einigen Anteilen gegeben und anschließend $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erwärmt. Das Natriumamid löste sich unter Ammoniak-Entwicklung und das Enolat setzte sich als weißer flockiger Niederschlag ab. Nach kurzem Evakuieren zur Entfernung des im Äther gelösten Ammoniaks gab man dann 284 g (2 Mol) Methyljodid im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stdn. in Anteilen zu und erwärmte kurz auf dem Wasserbad. Die blaßgelbe äther. Suspension wurde mit Eiswasser versetzt, mit Weinsäure-Lösung angesäuert, mit etwas Thiosulfat von wenig freiem Jod befreit und nach dem Waschen mit Bicarbonat und Wasser und Trocknen eingengt.

Nach Destillation im Vak. durch eine 40 cm lange Widmer-Kolonnen wurden erhalten: 236 g (94% d. Th.) des einheitlich zwischen 55—57°/13 mm siedenden Ketons, dessen Geruch sowohl an Campher wie an Pfefferminz erinnert.

Bei der Methylierung entsteht außer dem 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2) auch die 1.3-Dimethyl-Verbindung⁶⁾, jedoch höchstens zu einem Drittel⁷⁾. Unser Methylierungsprodukt ergab zu 70% die dem asymmetrischen Keton entsprechende feste Benzalverbindung (Schmp. 85°); das Semicarbazon schmolz roh schon bei 194—196°. Eine Trennung über die Benzal-Verbindungen ließ sich nicht durchführen, da diese nicht wieder gespalten werden konnten. Für die Kondensation mit Oxalester wurde daher das Gemisch beider Ketone verwendet; dabei reagiert das unsymmetrische Keton am schnellsten.

1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (VII).

Zu der Suspension von 42 g (1.8 Mol) Natriumstaub in $\frac{1}{3}$ l Petroläther ließ man nach und nach eine Mischung von 231 g Dimethyl-cyclohexanon (1.8 Mol) und 311 g Oxalsäure-diäthylester (15-proz. Überschuß) einfließen. Nach 3 Stdn. war die durch einige Tropfen Alkohol in Gang gebrachte und durch Kühlung bei etwa 30° gehaltene Reaktion beendet. Die rotbraune Lösung wurde auf Eis gegossen, in dem sich etwas mehr als die ber. Menge Salzsäure befand, anschließend mit Bicarbonat entsäuert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Erhitzen im Vak. bis 135° Badtemperatur wurden 100 g eines Gemisches aus unverändertem Keton und nicht umgesetztem Oxalester abdestilliert. Im öligen Rückstand schieden sich beim Stehenlassen über Nacht lange Nadeln aus, die abgesaugt und getrennt untersucht wurden (11 g).

Es handelt sich um 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(2)-glyoxylsäure-(3), die durch Verseifung des Diketoesters entstanden sein muß. In nicht völlig reinem Zustand verflüssigt sich die Säure z. Tl. schon im Verlauf weniger Stunden. Nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Benzin (Sdp. 70—80°) werden aber bei Raumtemperatur beständige, farblose prismatische Nadeln vom Schmp. 90° erhalten, die sich erst von 120° an unter Gas-Entwicklung zersetzen.

⁶⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 157, 180 [1913]; Haller u. Cornubert, Compt. rend. Acad. Sciences 170, 700 [1920].

⁷⁾ Auwers u. Krollpfeiffer, B. 48, 1226 [1915].

5.076 mg Sbst.: 11.270 mg CO₂, 3.220 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₄ (198.2). Ber. C 60.60, H 7.07. Gef. C 60.56, H 7.09.

5.43 mg Sbst. verbr. 0.279 ccm n/10-NaOH, d. h. das 1.02-fache des für eine einbasische Säure vom Mol.-Gew. 198.2 ber. Wertes.

Mit Dinitrophenylhydrazin bildet sich ein orangegelbes Hydrazon vom Schmp. 170—175°.

Der restliche Diketoester wurde bis 200° erwärmt, wobei zwischen 130° und 160° fast die theoret. Menge (90%) Kohlenmonoxyd abgespalten wurde.

Nach Aufnahme in Äther, Entsäuern, Waschen und Trocknen wurde der rohe Monoketoester im Vak. destilliert. Außer einem kleinen Vorlauf und einem krystallinisch erstarrenden Nachlauf erhielt man nach nochmaliger Fraktionierung 140 g (37% d. Th.) des reinen Ketoesters VII vom Sdp.₁₄ 114—116°.

5.376 mg Sbst.: 13.100 mg CO₂, 4.390 mg H₂O.

C₁₁H₁₆O₃ (198.2). Ber. C 66.60, H 9.18. Gef. C 66.46, H 9.14.

1.1-Dimethyl-2-oxy-2-cyano-cyclohexan-carbonsäure-(3)-äthylester (VIII).

Zu 49.5 g (0.25 Mol) Ketoester VII, die in einem Kolben mit aufgesetztem Steigrohr auf 0° gekühlt waren, gab man 14 g (0.5 Mol) wasserfreie Blausäure. Nach vollständiger Durchmischung der beiden Flüssigkeiten wurden einige Tropfen Diäthylamin zugegeben und die unter Erwärmung nunmehr eintretende Reaktion durch kräftige Kühlung gehemmt. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 0—5°, erneuter Zugabe der gleichen Menge Blausäure und weiterem 6-stdg. Stehenlassen wurde die nicht umgesetzte Blausäure im Vak. abgesaugt. 60 g, entsprechend der ber. Menge, des rohen Oxynitrils blieben als schwach braunes Öl zurück.

1.1-Dimethyl-2-cyano-cyclohexen-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (IX).

Das rohe Oxynitril (60 g) wurde mit 60 g wasserfreiem Pyridin gemischt und anteilsweise mit 60 g Thionylchlorid versetzt. Nachdem die warm und dunkelbraun gewordene Mischung noch 1/4 Stde. unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde sie abgekühlt und mit viel Eiswasser versetzt.

Nach dem Ansäuern mit Salzsäure filtrierte man die braune halb feste Masse von der wäßr. Lösung, die kaum Reaktionsprodukt gelöst enthielt, und zog sie mehrfach mit Äther aus. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus der äther. Lösung durch 2-malige Destillation im Hochvakuum 23 g (45% d. Th.) des ungesättigten Nitrils als Öl vom Sdp._{0.05} 110—115°.

Verseifung des ungesättigten Nitrils IX.

Recht gut verlief die Verseifung mit 60-proz. Schwefelsäure bei etwa 60°. Bei Temperaturen über 100° verharzte das Nitril zum Teil. Schneller und ohne Braunfärbung des Reaktionsproduktes ließ sich die Verseifung durchführen mit 60-proz. Schwefelsäure, die durch Zugabe von Perhydrol auf diese Verdünnung gebracht worden war. Bei Behandlung des Nitrils mit diesem Gemisch in der Kälte entstand glatt zunächst das Imid.

1.1-Dimethyl-cyclohexen-(2)-dicarbonensäure-(2.3)-imid (X).

2 g des ungesättigten Nitrils IX wurden in einer Mischung von 9 ccm 70-proz. Schwefelsäure und 1 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd

unter Eiskühlung eingetragen; sie lösten sich nach wenigen Minuten zu einer klaren, blaßgelben Lösung. Beim Verdünnen mit Wasser schieden sich farblose Krystalle ab, die mehrfach aus wäßr. Äthanol umkrystallisiert wurden (0.5 g). Blättchen von starkem Oberflächenglanz, die von 110° an sublimieren und bei 140° schmelzen. Schwer löslich in Petroläther. Das Imid löst sich in Sodalösung und Lauge erst beim Erwärmen und kann dann als einbasische Säure titriert werden. Der Stickstoff wird beim Erhitzen mit konz. Lauge als Ammoniak abgespalten.

5.562 mg Sbst.: 13.680 mg CO₂, 3.550 mg H₂O.

C₁₀H₁₈O₂N (179.2). Ber. C 67.18, H 7.26. Gef. C 67.08, H 7.14.

15.18 mg Sbst. (in Alkohol gelöst, mit überschüss. Lauge versetzt und mit Säure zurücktitriert) verbr. 0.999 ccm n/10-Lauge, d. h. das 1.01-fache des Wertes für eine einbasische Säure vom Mol.-Gew. 179.2.

Durch 16-stdg. Behandlung mit 60-proz. Schwefelsäure bei 60° wird das Imid zum Dicarbonsäureanhydrid weiter verseift. Bei 100° mit dem Wasserstoffperoxyd-Schwefelsäuregemisch läßt sich die Hydrolyse in wenigen Minuten durchführen.

1.1-Dimethyl-cyclohexen-(2)-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid (XI).

Durch konz. Salzsäure wird das ungesättigte Nitril auch nach mehrstündigem Kochen nicht angegriffen. Eine Mischung von Äther-Salzsäure hatte erst nach wochenlangem Stehenlassen hydrolysiert. Mit 65-proz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur wird das Nitril selbst nach 48 Std. nur zum kleinen Teil bis zum Säureanhydrid verseift, zum großen Teil erst bis zum Imid. Nach 20 Std. bei 60° waren 1.5 g Nitril in 10 ccm Säure vollkommen hydrolysiert. Die nach dem Verdünnen mit Wasser abgeschiedenen gelblichen Nadeln wurden nach dem Trocknen in Petroläther aufgenommen und mit etwas Tierkohle entfärbt. Nach 2-maliger Wiederholung der Krystallisation erhalten: 0.65 g (54%) des Säureanhydrids als farblose prismatische Nadeln vom Schmp. 53°. In kaltem Wasser kaum löslich; beim Erwärmen löst es sich nach dem Schmelzen mäßig leicht und scheidet sich beim Erkalten unverändert wieder aus. Auch in Soda und Laugen löst es sich erst beim Erwärmen. Leicht löslich in den niedrigen Alkoholen, Äther, Aceton; ziemlich leicht löslich auch in Petroläther, so daß bei der Umkrystallisation daraus tief gekühlt werden muß.

3.785 mg Sbst.: 9.225 mg CO₂, 2.310 mg H₂O.

C₁₀H₁₆O₃ (180.2). Ber. C 66.63, H 6.66. Gef. C 66.56, H 6.83.

4.82 mg Sbst. (in 70-proz. Alkohol gelöst, mit überschüss. Lauge versetzt und zurücktitriert) verbr. 0.547 ccm n/10-NaOH, d. h. das 1.02-fache des für eine zweibasische Säure ber. Wertes.

Das Anhydrid ist mit Wasserdämpfen flüchtig, sublimiert leicht und läßt sich auch bei Atmosphärendruck unzersetzt destillieren.

Eine Lösung von Brom in Chloroform oder in Wasser wird nur im Laufe von Stunden entfärbt. Permanganat in soda-alkalischer Lösung wird in einigen Minuten verbraucht. Bei 100° durchgeführte KMnO₄-Oxydationen ließen nur unverändertes Anhydrid und keine Oxydationsprodukte fassen. Nach Oxydation mit Salpetersäure wurde nur Oxalsäure isoliert. Ozon greift weder in Äthylchlorid bei tiefer Temperatur noch in Chloroform bei 20° merkbar an. Mit Platinoxid in Eisessig wird das Anhydrid bei Raumtemperatur nur äußerst langsam hydriert, ebenso das Natriumsalz der Säure in wäßr. Lösung.