

α -*n*-Butyl-*tert*.-valeryl-essigsäure-äthylester (XVI) wurde analog durch Alkylieren des *tert*.-Valeryl-essigesters als wasserhelle Flüssigkeit erhalten; Sdp.₁₃ 130–132°.

C₁₃H₂₄O₃ (228.2) Ber. C 68.42 H 10.52 Gef. C 68.35 H 10.55.

α -*n*-Butyl-benzoylessigsäure-äthylester wurde aus Benzoylessigester und *n*-Butyl-bromid wie üblich erhalten. Wasserhelle Flüssigkeit; Sdp._{4,5} 151°.

C₁₅H₂₀O₃ (248.2) Ber. C 72.58 H 8.07 Gef. C 72.81 H 8.18.

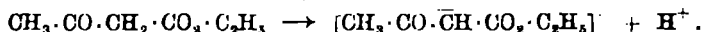
31. Hans Henecka: Zur Kenntnis der β -Dicarbonyl-Verbindungen, III. Mittell.*): CH-Acidität, elektromerer Effekt und Reaktionsfähigkeit.

[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

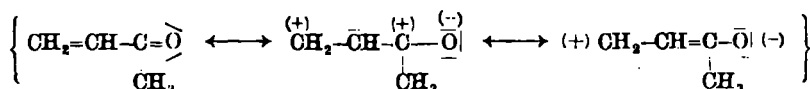
(Eingegangen am 11. April 1947.)

Es wird gezeigt, daß sowohl Reaktionseintritt und Gleichgewichtslage der Michaelschen Addition, als auch die Möglichkeit des Eintritts von Folgereaktionen weitgehend beherrscht werden durch Protonenbeweglichkeit und elektromere Effekte bei den Reaktionspartnern; gleichzeitig wird gezeigt, daß der Eintritt der Claisen-Kondensation alicyclischer Ketone mit Oxalester bei Gegenwart von Natriumäthylat abhängt von der CH-Acidität der kondensationsfähigen CH₂-Gruppe des alicyclischen Ketons.

Eine Reaktion, die vornehmlich geeignet ist, die Zusammenhänge zwischen CH-Acidität, elektromerem Effekt und Reaktionsfähigkeit zu untersuchen, ist die von Claisen¹⁾ entdeckte und von Michael²⁾ eingehend studierte Addition von Verbindungen mit reaktionsfähigen aciden Methylengruppen vom Typ der β -Dicarbonyl-Verbindungen an α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen. Der Mechanismus dieser wichtigen Synthese sei zunächst an einem einfachen Beispiel, der Addition von Acetessigester an Methyl-vinyl-keton, näher zergliedert. Die Reaktion wird katalysiert durch die Gegenwart einer geringen Menge Alkali oder basischer Stoffe, die zunächst ein Proton der β -Dicarbonyl-Verbindung, hier des Acetessigesters, aufnehmen unter Bildung des Anions, das in der Carbeniat-Grenzform reagiert:



Das Methyl-vinyl-keton seinerseits ist mesomer zwischen den folgenden polarisierten Grenzzuständen, deren Bildung und Reaktionsbereitschaft durch das alkalische Medium begünstigt werden:



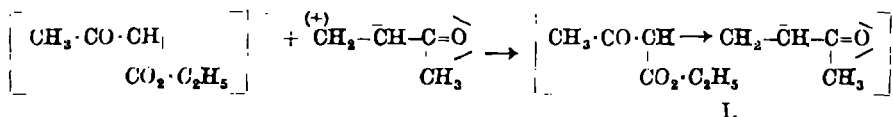
Die Michaelsche Addition tritt nun ein durch Anteiligwerden des einsamen Elektronenpaares der Carbeniat-Grenzform des Acetessigester-Anions

*) II. Mittell. s. vorstehende Abhandlung.

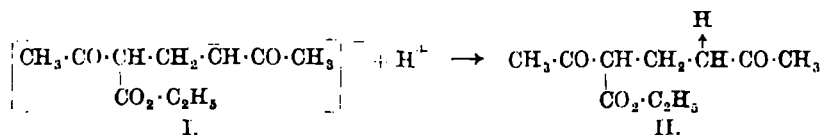
1) A. 218, 161 [1883]; Journ. prakt. Chem. [2] 35, 413 [1887].

2) Journ. prakt. Chem. [2] 35, 349 [1887]; 48, 390 [1891].

an der Oktett-Lücke der aktivierten Grenzform des Methyl-vinyl-ketons unter Bildung des Anions I:



Das vom basischen Acceptor zunächst aufgenommene Proton wird alsdann anteilig an dem einsamen Elektronenpaar des anionischen Addukts I unter Bildung des Addukts II, wodurch der basische Acceptor wiederum katalytisch wirksam wird:



Eintritt und Reaktionsgeschwindigkeit der Michaelischen Addition werden im wesentlichen bestimmt durch zwei Faktoren:

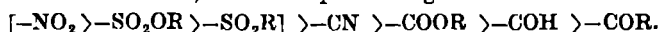
1. die CH-Acidität der β -Dicarbonyl-Verbindung; je leichter ein Proton abgespalten wird, d. h. je höher die CH-Acidität ist, umso leichter wird die Addition eintreten;

2. die Elektromeriefähigkeit der Carbonylgruppe des Addenden; je leichter die Doppelbindung der Carbonylgruppe ($-\text{C}=\text{O}$ bzw. $-\text{C}=\text{N}$) sich aufrichtet, d. h. je größer der elektromere Effekt der Carbonylgruppe ist, umso leichter wird die α,β -ständige Doppelbindung polarisiert und dadurch additionsfähig.

Auch die Michaelische Addition wird daher wesentlich beeinflusst durch die beiden die Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen beherrschenden Effekte der Protonenbeweglichkeit und Elektromerie.

Reaktionsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit der Addenden lassen sich daher in einem gewissen Umfang voraussagen, wenn man die bekannten beiden Reihen der Prototropie- und Elektromeriefähigkeit der carbonylhaltigen Substituenten berücksichtigt, die F. Arndt, H. Scholz und E. Frobel³⁾ als Ergebnis ihrer Untersuchungen über Acidität und Enolisierung aufgestellt haben:

a) Prototropie-Fähigkeit:



b) Elektromerie-Fähigkeit:



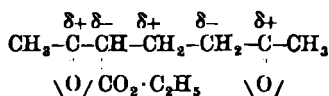
Es wird also beispielsweise mit dem reaktionsfreudigen Methyl-vinyl-keton besonders glatt reagieren das Malodinitril und der Cyanessigester, während die Reaktionsbereitschaft des Acetessigesters und noch ausgesprochener des Acetylacetons bereits geringer sein werden. Andererseits wird z. B. Acetessigester mit Acrylsäureester weniger leicht reagieren als mit Methyl-vinyl-keton, und

³⁾ A. 521, 111 [1935].

Acrylnitril wird erst bei schärferen Bedingungen mit Acetessigester reagieren als Acrylsäureester.

Diese Voraussagen stimmen nun mit den Erfahrungen bei solchen Additionen durchaus überein, wenn sich auch bisher nur grob qualitative Angaben machen lassen. Quantitative Angaben werden jedoch zu ermitteln sein durch Bestimmung der Wärmetönung solcher Additionen. Denn die Michaelische Addition ist eine ausgesprochen exotherme Reaktion, die bereits bei Zimmertemperatur, z.Tl. jedoch erst nach Zuführung der benötigten Aktivierungsenergie, mit mitunter recht beträchtlicher Wärmetönung abläuft. Die zum Start der Reaktion benötigte Aktivierungsenergie wird bestimmt einmal durch den prototropen Arbeitsaufwand der β -Dicarbonyl-Verbindung und zum andern durch die zur Polarisierung der Doppelbindung der α,β -ungesättigten Verbindung benötigte Energiezufuhr. So reagiert Malodinitril mit zwei Mol. Methyl-vinyl-keton bei Gegenwart einer geringen Menge Natriummethylat-Lösung unter beträchtlicher Wärmetönung, während die Addition von Acetessigester an zwei Mol. Methyl-vinyl-keton unter den gleichen Bedingungen, wenn auch deutlich exotherm, so doch weit ruhiger verläuft. Im Gegensatz hierzu benötigt die Addition von Acetessigester an Acrylnitril bei Gegenwart von Natriumäthylat oder alkoholischem Kali zum Start und zum raschen Ablauf der auch hier exothermen Reaktion eine Temperatur von 110° , ein Unterschied, der bedingt wird durch den geringeren elektromeren Effekt der Cyangruppe des Acrylnitrils gegenüber der Acetylgruppe des Methyl-vinyl-ketons⁴).

Die Bedeutung der CH-Acidität und des elektromeren Effekts für die Michaelische Addition geht weiterhin hervor aus der Erwägung, daß durch die Addition einer β -Dicarbonyl-Verbindung an eine α,β -ungesättigte Verbindung der alternierend-induktive Effekt innerhalb des Addukts wesentlich verstärkt wird, da sich die Addenden nach Eintritt der Reaktion gegenseitig induzieren, z. B.:



Dieser Effekt, der um so ausgeprägter sein wird, je höher einerseits die CH-Acidität, andererseits der elektromere Effekt der jeweiligen Addenden sind, bedingt wesentlich sowohl die Reaktionsbereitschaft der Addenden als auch insbesondere die Stabilität des entstehenden Addukts; denn die Stabilität des Addukts wird umso größer sein, je leichter die entstandene Verbindung infolge eines hohen alternierend-induktiven Effekts in die Energiemulde eines mesomeren Systems abgeleitet. Kann sich dieser Effekt infolge einer Störung oder Unterbrechung der Induktion nicht voll auswirken, so sinkt die Reaktionsbereitschaft der Addenden und die Stabilität des erwarteten Addukts stark ab.

Es ist nun bekannt⁵), daß durch die Substitution einer β -Dicarbonyl-Verbindung in α -Stellung die Neigung zur Enolisierung stark absinkt. Diese Tat-

⁴) Über den Einfluß der Natur des Acceptors siehe R. Connor u. McClellan, Journ. org. Chem. **3**, 570 [1939] und H. A. Bruson, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2457 [1942].

⁵) Vergl. z.B. K. H. Meyer, A. **380**, 241 [1911]; B. **45**, 2850 [1912]; s. a. A. B. Ness u. S. M. McElvain, Journ. Amer. chem. Soc. **60**, 3213 [1938].

sache ist wohl im wesentlichen auf eine durch Störung der Induktion hervorgerufene Erhöhung des prototropen Arbeitsaufwands, d. h. eine Verringerung der CH-Acidität, zurückzuführen, während andererseits sicherlich auch eine Herabsetzung des elektromeren Effekts durch Störung der Konjugation durch die Substitution hierbei eine Rolle spielen dürfte. Ein besonders starkes Absinken der Enolisierungsneigung tritt nun, wie bereits früher mitgeteilt⁶⁾, dann ein, wenn das die Verknüpfung vermittelnde C-Atom des Substituenten sekundär ist, wie beispielsweise bei der Isopropylgruppe. Es ist daher leicht erklärlich, warum der α -Isopropyl-acetessigester mit Acrylnitril keine Addition mehr eingeht, während der α -*n*-Butyl-acetessigester hiermit noch glatt reagiert. Es ist nun besonders bemerkenswert, daß das Methyl-vinyl-keton des höheren elektromeren Effekts der Acetylgruppe wegen mit α -Isopropyl-acetessigester noch relativ leicht reagiert. Bei der letztgenannten Addition kommt nun weiterhin besonders klar zum Ausdruck, daß die Michaelsche Addition eine Gleichgewichtsreaktion darstellt: Die Addition kommt zum Stillstand, nachdem etwa $\frac{2}{3}$ der Komponenten reagiert haben. Daß die Michaelsche Reaktion daher unter bestimmten Bedingungen eine unkehrbare Reaktion darstellt, haben bereits H. Meerwein und W. Schürmann⁷⁾ gelegentlich ihrer Untersuchung der Reaktion des Formaldehyds mit Malonester festgestellt. Hierher gehört auch die interessante Beobachtung von P. L. de Benneville, D. Dyott Clagett und R. Connor⁸⁾, nach der Äthylmalonester mit Benzalacetophenon nicht reagiert, während mit Methylmalonester noch das normale Addukt entsteht. Äthyliert man andererseits das Addukt von Benzalacetophenon an Malonester, so tritt Zerfall ein in Benzalacetophenon und Äthylmalonester.

Es wurde bereits früher gezeigt⁹⁾, daß nicht nur durch eine Verzweigung des α -ständigen, sondern auch des γ -ständigen Substituenten einer β -Dicarbonyl-Verbindung die Enolisierungsneigung stark absinkt. Es überrascht daher nicht, daß z. B. der *tert.*-Valeryl-essigester und seine α -Derivate eine geringere Reaktionsbereitschaft erkennen lassen als der Acetessigester: Während so der α -*n*-Butyl-acetessigester noch leicht mit Acrylnitril reagiert, tritt die analoge Reaktion unter denselben Bedingungen beim α -*n*-Butyl-*tert.*-valeryl-essigester nicht mehr ein. Mit der geringeren CH-Acidität des *tert.*-Valeryl-essigesters gegenüber dem Acetessigester steht weiterhin im Einklang die Beobachtung, daß *tert.*-Valeryl-essigester mit Isobutyraldehyd die Knövenagelsche Kondensation zur entsprechenden α -Isobutyliden-Verbindung nicht mehr eingeht.

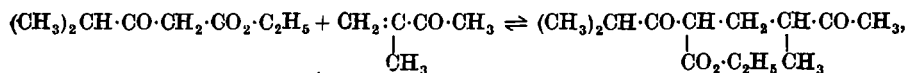
Die Reaktivität der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung ist weitgehend abhängig von der Substitution dieses Addenden an der Doppelbindung. So bewirkt α -Substitution des Methyl-vinyl-ketons durch eine Methyl-Gruppe zum Methyl-isopropenyl-keton eine deutliche Verringerung der Reaktionsfähigkeit, die zurückzuführen ist auf eine Störung der Konjugation durch die Substitution, was eine Verringerung des elektromeren Effekts und damit ver-

⁶⁾ H. Henecka, II. Mittel., B. 81, 192 [1948]. ⁷⁾ A. 398, 206 [1913].

⁸⁾ Journ. org. Chem. 6, 690 [1941].

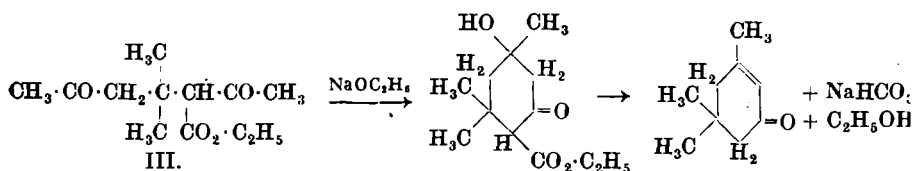
⁹⁾ H. Henecka, II. Mittel., B. 81, 194 [1948].

ringerte Polarisierbarkeit der Doppelbindung nach sich zieht. Methyl-isopropenyl-keton kommt in seiner Reaktionsfähigkeit daher ungefähr dem Acrylnitril gleich; mit Isobutyrylessigester tritt beispielsweise bei Gegenwart einer geringen Menge alkoholischen Kalis erst bei 110° Reaktion ein zu dem erwarteten Addukt



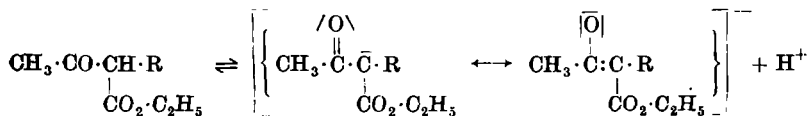
und auch dann nur bis zur Erreichung eines Gleichgewichts bei einem Umsatz von etwa $\frac{2}{3}$ der Komponenten, ähnlich wie bei der Reaktion von α -Isopropylacetessigester mit Methyl-vinyl-keton.

Von noch stärkerem Einfluß ist die Substitution des β -C-Atoms des α,β -ungesättigten Ketons, insbesondere dann, wenn beide H-Atome des β -C-Atoms substituiert sind; so gelangt man im Mesityloxyd, $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$, zu einer im Vergleich zum Methyl-vinyl-keton ausgesprochen reaktions-trägen Verbindung. Versucht man, Acetessigester an Mesityloxyd bei Gegenwart einer geringen Menge eines Protonacceptors anzulagern, so tritt auch bei höherer Temperatur keine Reaktion ein. Das Gleichgewicht Acetessigester-Mesityloxyd liegt also fast völlig auf Seiten der Komponenten. Wenn nun trotzdem die Kondensation des Mesityloxyds mit Acetessigester zu Isophoron¹⁰⁾ gelingt, so ist dies darauf zurückzuführen, daß durch die als Folgereaktion bei Gegenwart eines Mols. Natriumäthylat eintretende Aldolkondensation das an sich unbeständige und nur in geringer Konzentration gebildete Addukt III irreversibel aus dem Gleichgewicht ausscheidet:



Die geringe Bildungsgeschwindigkeit des Isophorons beweist, daß tatsächlich nur die Addition des Acetessigesters an Mesityloxyd das geschwindigkeitsbestimmende Moment dieser Reaktion darstellt.

Der Eintritt der zum Isophoron führenden Folgereaktion ist an die Voraussetzung geknüpft, daß CH-Acidität und elektromerer Effekt des als erstes Addukt entstehenden α -monosubstituierten β -Keto-carbonsäureesters so gering sind, daß kein Carbeniat-Anion mehr entstehen kann, das durch Abgleiten in die Energiemulde des mesomeren Carbeniat-enolat-Anions

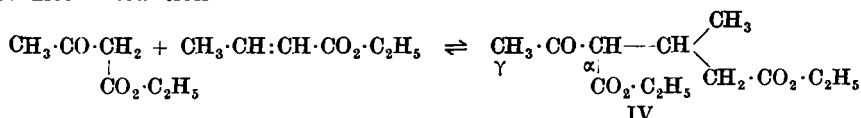


eine Aktivierung der γ -ständigen CH_3 -Gruppe nach der reaktionsfähigen Car-

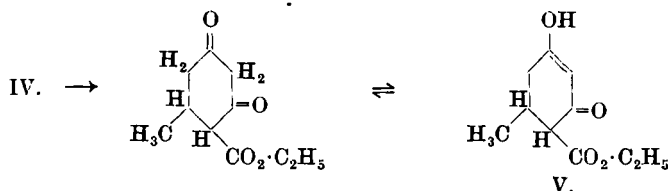
¹⁰⁾ E. Knövenagel, A. 297, 185[1897]; s. a. B. 38, 983[1905]; B. 39, 3445, Anm. [1906].

beniat-Form unmöglich macht. Diese Voraussetzung ist im Falle der Reaktion Acetessigester/Mesityloxyd deswegen erfüllt, weil in III der α -Substituent nicht nur durch ein sekundäres, sondern sogar durch ein tertiäres C-Atom mit dem Acetessigester-Rest verknüpft ist, wodurch die CH-Acidität der α -CH-Gruppe praktisch wohl vollkommen erlischt.

Daß bereits ein α -Substituent mit sekundärem verknüpfendem C-Atom genügt, die Voraussetzung für den Eintritt einer solchen Folgereaktion zu erfüllen, zeigt die Bildung des Methyl-dihydroresorcin-carbonsäureesters nach R. v. Schilling und D. Vorländer¹¹⁾ aus Acetessigester und Crotonsäure-ester bei Gegenwart einer molaren Menge Natriumäthylat. Das erste Addukt IV dieser Reaktion

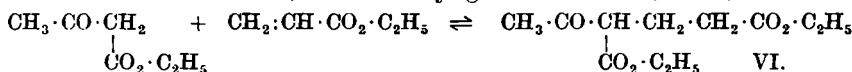


kann deswegen die als Folgereaktion eintretende Claisen-Kondensation zu V eingehen,

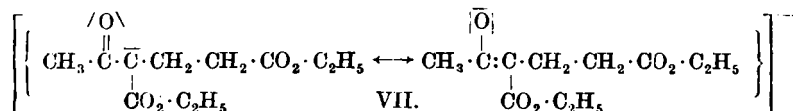


weil durch die nur geringe CH-Acidität der α -CH-Gruppe in IV eine Aktivierung der γ -CH₃-Gruppe zur „Methylenkomponente“⁽¹²⁾ der anschließenden Claisen-Kondensation möglich ist.

Diese Voraussetzung ist nun nicht mehr gegeben im Falle der Addition von Acetessigester an Acrylsäureester, die, wie Vorländer¹³⁾ bereits feststellte, nur bis zu dem Addukt VI, dem α -Acetyl-glutarsäureester, führt,



der keine Neigung zeigt, durch innermolekulare Claisen-Kondensation in Dihydroresorcin-carbonsäureester überzugehen. Der Grund für das Ausbleiben der Folgereaktion ist darin zu erblicken, daß die CH-Acidität und der elektromere Effekt in VI noch so hoch sind, daß leicht Enolisierung eintritt (positive Eisenchlorid-Reaktion), bei Gegenwart von Äthylat also leicht das mesomere Carbeniat-enolat-Anion VII sich bildet,



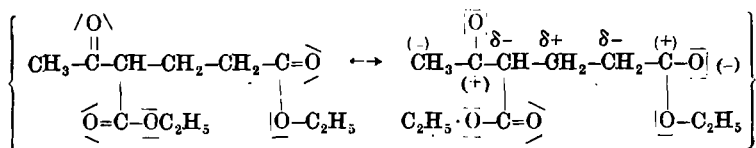
so daß eine Aktivierung der γ -CH₃-Gruppe nach der Carbeniat-Grenzform hin nicht mehr möglich ist.

¹¹⁾ A. 308, 195 [1899].

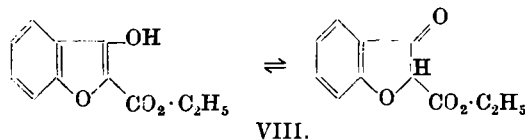
¹³⁾ A. 294, 317 [1897].

¹²⁾ Vergl. F. Arndt u. B. Eistert, B. 69, 2391 [1936].

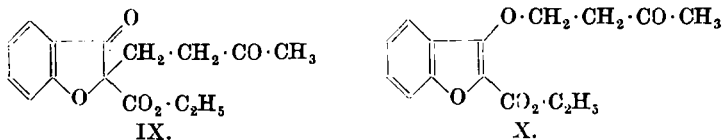
Der Grund schließlich, warum im Falle der Kombination Acetessigester — Mesityloxyd bei Gegenwart einer nur geringen Menge eines Protonacceptors das Gleichgewicht nahezu völlig auf seiten der Komponenten liegt, ist darin zu erblicken, daß eine Stabilisierung des Addukts III durch den alternierend-induktiven Effekt nicht mehr möglich ist infolge der Zurückdrängung der CH-Acidität und des elektromeren Effekts durch die Störung der Induktion und der Konjugation durch das α -ständige quartäre C-Atom. Daß im Gegensatz hierzu die Addition von Acetessigester an Acrylsäureester auch bereits bei Gegenwart einer nur geringen Menge eines Protonacceptors mit fast 70% Ausbeute zum α -Acetyl-glutarsäureester führt, ist daher ohne weiteres verständlich, da nunmehr der alternierend-induktive Effekt sich voll als stabilisierendes, die Ausbildung eines mesomeren Systems bedingendes Moment auswirken kann:



Die Michaelsche Addition ist gebunden an die Möglichkeit der Bildung einer Carbeniat-Grenzform unter dem Einfluß des Protonacceptors. Michael-Addition tritt daher nicht mehr ein, wenn die Acidität der β -Dicarbonyl-Verbindung reine Enolacidität darstellt, wie beispielsweise im Falle der Tetronsäure oder der Alkyltetronsäuren. Trotzdem kann es möglich sein, daß bei Verbindungen, die nahezu reine Enole darstellen, wie z. B. der 3-Oxy-cumaron-carbonsäure-(2)-ester (VIII) mit einem Enolgehalt von 96%¹⁴,



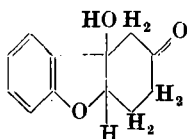
noch eine geringe Neigung zur Ausbildung der Carbeniat-Grenzform übrig geblieben ist, die die Addition besonders aktiver α,β -ungesättigter Ketone noch ermöglicht. So addiert sich VIII als Cumaron-carbonsäureester bei Gegenwart einer geringen Menge Natriumäthylat-Lösung leicht mit 90% Ausbeute an ein Mol. Methyl-vinyl-keton zu IX, während es an Acrylnitril auch bei höherer Temperatur sich nicht mehr addiert.



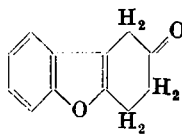
Daß dieses Addukt tatsächlich die Konstitution IX und nicht die eines Enoläthers X besitzt, geht einwandfrei daraus hervor, daß durch Einwirkung

¹⁴ H. Henecka, I. Mitteil., B. 81, 182 [1948]; vergl. a. K. v. Auwers, A. 393, 350 [1912].

verdünnter Schwefelsäure ein Oxyketon XI eines Hexahydro-diphenylenoxyds und durch Einwirkung von verdünnter Natronlauge ein Keton des Tetrahydrodiphenylenoxyds XII entsteht.

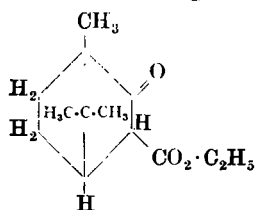


XI.



XII.

Die Beobachtungen am 3-Oxy-cumaron-carbonsäureester (VIII) leiten nun über zu den Verhältnissen bei alicyclischen β -Dicarbonyl-Verbindungen. Bereits 1899 machten v. Schilling und Vorländer¹¹⁾ darauf aufmerksam, daß durch die Cyclisierung die sauren Eigenschaften einer acyclischen Verbindung z.Tl. stark erhöht werden. Dies trifft nun vor allem zu für die alicyclischen β -Keto-carbonsäureester vom Typ des Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-esters, dessen relativ hohe CH-Acidität bewirkt, daß es sich bei 110° in Gegenwart einer geringen Menge alkoholischen Kalis in lebhafter exothermer Reaktion an Acrylnitril mit nahezu 90-proz. Ausbeute addiert. Die hohe CH-Acidität der alicyclischen β -Keto-carbonsäureester bewirkt weiterhin, daß selbst bei gleichzeitiger α -Substitution durch ein sekundäres und γ -Substitution durch ein tertiäres C-Atom wie beim Campher-carbonsäureester XIII die CH-Acidität dieser Verbindung noch zu einem 80-proz. Umsatz mit Acrylnitril unter den er-



XIII.

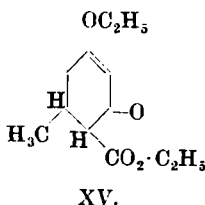
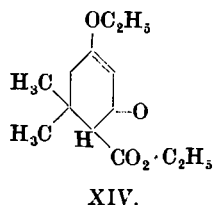
wähnten Bedingungen ausreicht. Auch der elektromere Effekt von XIII ist noch so hoch, daß der Campher-carbonsäureester, der in Substanz als reines Keton vorliegt (Enolgehalt 0,1%)¹⁵⁾, in alkoholischer Lösung unter dem Einfluß von Eisenchlorid langsam enolisiert und demgemäß allmählich über eine vorübergehende Grünfärbung die blaue Eisenchlorid-Reaktion α -mono-substituierter β -Keto-carbonsäureester gibt¹⁶⁾. Dem-

gegenüber genügt, wie bereits geschildert, bei acyclischen β -Keto-carbonsäureestern mit α -ständigem Substituenten mit verknüpfendem sekundärem C-Atom (α -Isopropyl-acetessigester) allein bereits diese die CH-Acidität und den elektromeren Effekt herabsetzende Substitution, um die Addition an Acrylnitril unmöglich zu machen und die die Eisenchlorid-Reaktion auslösende *cis*-Enolisierung zu unterdrücken.

Aber auch α -Substitution durch ein tertiäres C-Atom (das nach der Substitution dann quartär ist) genügt auch dann bei alicyclischen β -Keto-carbonsäureestern noch nicht zur vollkommenen Unterdrückung der CH-Acidität, wenn, wie beim 3-Äthoxy-1.1-dimethyl-cyclohexen-(3)-on-(5)-carbonsäure-(6)-ester (XIV) in β, γ -Stellung zur CH-Gruppe bzw. α, β -Stellung zur CO-Gruppe

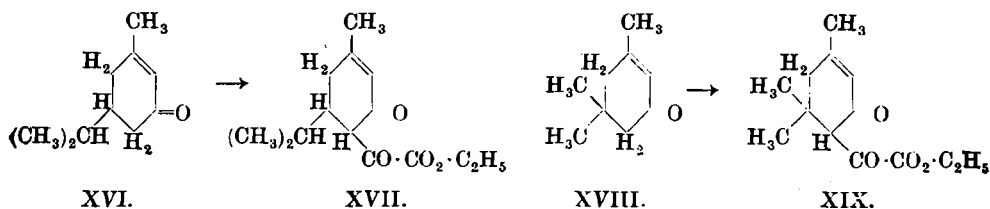
¹⁵⁾ H. Henecka, unveröffentlichte Beobachtung.

¹⁶⁾ J. W. Brühl, B. 36, 671 [1903].

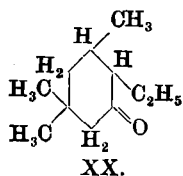


eine leicht polarisierbare Doppelbindung steht, so daß auch hier noch der CH-Gruppe eine so hohe Acidität induziert wird, daß noch Reaktion mit Acrylnitril eintritt. Der elektromere Effekt der Carbonyl-Gruppe in XIV ist allerdings bereits so gering geworden, daß eine Enolisierung und somit die Eisenchlorid-Reaktion nicht mehr eintritt, während die entsprechende 1-Monomethyl-Verbindung XV mit Eisenchlorid noch leicht Blaugrünfärbung gibt.

Versuche, einen gesättigten alicyclischen β -Keto-carbonsäureester mit α -ständiger quartärer Gruppe aufzubauen, führten zu bemerkenswerten Feststellungen über die Möglichkeit des Eintritts der Claisen-Kondensation alicyclischer Ketone mit Oxalester. Sowohl 1-Methyl-3-isopropyl-cyclohexen-(1)-on-(5) (Hexeton, XVI) als auch 1.3.3-Trimethyl-cyclohexen-(1)-on-(5) (Isophoron, XVIII) kondensieren sich noch leicht mit Oxalester bei Gegenwart von Natriumäthylat zu den Oxaloestern XVII bzw. XIX¹⁷⁾,



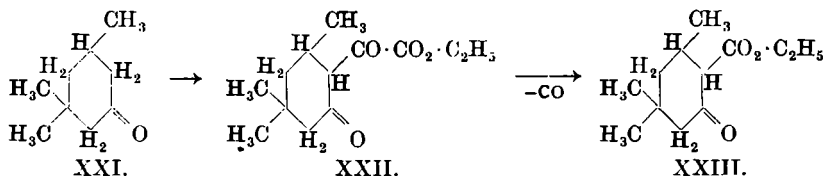
wobei insbesondere bei XVIII aus den gleichen Gründen wie bei XIV die CH-Acidität noch so hoch ist, daß unter dem Einfluß des Äthylats das zur Claisen-Kondensation als Methylengruppe nötige Carbenat-Anion sich bilden kann. Demgegenüber ist nun aber beim 1.3.3-Trimethyl-6-äthyl-cyclohexanon-(5) (XX), das durch Kondensation von Mesityloxyd mit *n*-Butyrylessigester und nachfolgender Hydrierung dargestellt wurde, die CH-Acidität der α -CH₂-Gruppe unter dem Einfluß des anschließenden Ringglieds mit quartärem Ring-C-Atom so gering geworden, daß sie nicht mehr ausreicht, bei Gegenwart von Natriumäthylat die zur Claisen-Kondensation mit Oxalester nötige Carbenat-Grenzform zu bilden,



Im Gegensatz hierzu tritt nun mit Dihydroisophoron (XXI) normale Esterkondensation zu einem Oxaloester XXII ein,

¹⁷⁾ Beide Verbindungen, XVII und XIX, spalten beim Erhitzen CO nicht ab.

der normal zum β -Keto-carbonsäureester XXIII decarbonylierbar ist. Aus dem Ausbleiben der Esterkondensation bei XX geht wohl einwandfrei hervor,



daß XXIII nur die Konstitution eines 1.3.3-Trimethyl-cyclohexanon-(5)-carbonsäureesters-(6) besitzen kann.

Beschreibung der Versuche.

Heptandion-(2.6)-carbonsäure-(3)-äthylester (II) wurde nach der früher gegebenen Vorschrift hergestellt¹⁸⁾.

5-Acetyl-nonan-dion-(2.8)-carbonsäure-(5)-äthylester: Zu 211 g Acetessigester werden nach Zugabe von 5 ccm Natriumäthylat-Lösung bei 35–40° allmählich unter Rühren 227.5 g frisch dest. Methyl-vinyl-keton getropft, wobei die angegebene Reaktionstemperatur durch zeitweilige Kühlung mit Eiswasser eingestellt wird. Nach Stehenlassen über Nacht wird in Methylenchlorid gelöst, mit etwas verd. Essigsäure durchgeschüttelt, die Methylenchloridlösung alsdann abgetrennt und das Lösungsmittel abgedampft. Das so erhaltene Rohprodukt gibt in methanol. Lösung mit Eisenchlorid keine Reaktion mehr. Durch Destillation erhält man das Reaktionsprodukt als viscoses farbloses Öl, das bei 160°/1.3 Torr übergeht; Ausb. 404.1 g (92.3% d.Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (270.2) Ber. C 62.2 H 8.15 Gef. C 62.35, 62.18 H 8.17, 8.39.

5.5-Dicyan-nonandion-(2.8): In 150 g Malodinitril werden nach Zugabe von 5 ccm Natriummethylat-Lösung (23 g Natrium in 400 ccm Methanol) unter zeitweiliger Kühlung mit Eiswasser unter Rühren langsam 318 g frisch dest. Methyl-vinyl-keton eingetropft, wobei eine starke exotherme Reaktion eintritt. Nach 12-stdg. Stehen erstarrt die Masse krystallin. Man saugt vom noch flüssigen Anteil ab und krystallisiert zweimal aus Methanol um. 153.2 g feine Kryställchen vom Schmp. 87–88°; weitere Mengen sind aus den Mutterlaugen abscheidbar.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ (206.1) Ber. C 64.1 H 6.79 N 13.6
Gef. C 64.38, 64.10 H 6.85, 6.77 N 13.66, 13.64.

3-Isopropyl-heptandion-(2.6)-carbonsäure-(3)-äthylester: 406.3 g α -Isopropyl-acetessigester werden mit 5 ccm Natriumäthylat-Lösung (23 g Natrium in 500 ccm Alkohol) versetzt und danach 175 g frisch dest. Methyl-vinyl-keton allmählich unter Rühren zugetropft; durch zeitweilige Kühlung wird auf 35–40° gehalten. Sobald während des Zutropfens die Reaktion verlangsamt, was an dem Nachlassen der Wärmetönung unschwer erkennbar ist, setzt man nochmals in kleinen Mengen Äthylat-Lösung zu, so daß insgesamt etwa 15 ccm verbraucht werden. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird in Äther aufgenommen, mit wenig verd. Essigsäure durchgeschüttelt, danach mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat fraktioniert destilliert. Nach zweimaligem Durchdestillieren erhält man folgende Fraktionen:

1. Sdp._{s,5} 80–85°, 154.2 g wiedergewonnener Isopropylacetessigester (= 38% des Einsatzes),
2. Sdp._{1,5} 130–135°, 265.5 g wasserhell, etwas dickflüssig (74.7%, bez. auf umgesetzten Ester),
3. Rückstand: 83.4 g.

¹⁸⁾ H. Henecka, I. Mitteil., B. 81, 189 [1948].

Durch entsprechende Umsetzung des wiedergewonnenen Isopropylacetessigesters erhält man folgende Fraktionen:

1. Sdp._{2.5} 80–85°, 71.6 g (= 46.5% des Einsatzes),
2. Sdp._{1.5} 130–135°, 82.8 g (= 71.3%, bez. auf umgesetzten Ester),
3. Rückstand: 27.9 g.

Gesamtausb. 348.3 g Reaktionsprod. aus 334.7 g in Reaktion getretenem Ester = 74.2% d. Theorie.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242.2) Ber. C 64.5 H 9.16 Gef. C 64.89, 64.59 H 9.26, 9.19.

1-Cyan-3-*n*-butyl-pentanon-(4)-carbonsäure-(3)-äthylester: 186 g α -n-Butyl-acetessigester werden auf 110° erhitzt und nach Zugabe einer Lösung von 3.5 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Alkohol allmählich mit 53 g Acrylnitril versetzt, wobei die Reaktionstemperatur sich auf 110–115° einstellt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird mit Äther aufgenommen, zunächst durch Schütteln mit verd. Essigsäure das Alkali neutralisiert und danach mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich abermals mit Wasser gewaschen. Beim Destillieren des Äther-Rückstands erhält man folgende Fraktionen:

1. Sdp._{3.4} 80–90°, 92.8 g wiedergewonnener Butylacetessigester (50% des Einsatzes),
 2. Sdp._{0.2} 127–128°, 88.5 g dickflüssiges Öl (74% d.Th., bez. auf umgesetzten Ester).
- $C_{13}H_{21}O_3N$ (239.2) Ber. C 65.2 H 8.78 OC_2H_5 18.65
Gef. C 65.71, 65.37 H 9.10, 9.09 OC_2H_5 18.60, 18.59.

2.6-Dimethyl-octandion-(3.7)-carbonsäure-(4)-ester: 335 g Isobutyrylessigester (Sdp._{13.8} 82–84°)¹⁹⁾ werden auf 110° erhitzt und nach Zugabe einer Lösung von 7 g Kaliumhydroxyd in 35 ccm Alkohol derart unter Rühren mit 190 g Methylisopropenyl-*keton* versetzt, daß die Reaktionstemperatur sich auf 110–115° einstellt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird wie oben beschrieben aufgearbeitet. Bei der Destillation des Äther-Rückstands erhält man folgende Fraktionen:

1. Sdp._{16.5} 87–92°, 129.7 g wiedergewonnener Isobutyrylessigester (38,7% des Einsatzes),
2. Sdp._{3.0} 121°, 236.8 g (75.4% d.Th., bez. auf umgesetzten Ester). Wasserhelle Flüssigkeit, die mit Eisenchlorid in Methanollösung nach kurzem Stehen²⁰⁾ tiefe Blaufärbung gibt.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242.2) Ber. C 64.5 H 9.16 OC_2H_5 18.6
Gef. C 64.34, 64.62 H 8.89, 8.90 OC_2H_5 18.22.

α -Acetyl-glutarsäureäthylester (VI): 390 g Acetessigester werden auf 110° erhitzt; nach Zugabe einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 3 ccm Alkohol werden unter Rühren 300 g Acrylsäureester derart zugetropt, daß die Reaktionstemperatur sich auf 110–115° einstellt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird wie oben beschrieben aufgearbeitet und destilliert. Man erhält auf diese Weise 462.2 g Acetylglutarsäureester vom Sdp.₄ 131–135° als wasserhelle Flüssigkeit; Ausb. 67% d. Theorie.

2-[γ -Oxo-butyl]-cumaranon-(3)-carbonsäure-(2)-äthylester (IX): 40 g 3-Oxy-cumaron-carbonsäure-(2)-äthylester werden in 40 ccm Aceton gelöst und nach Zugabe von 3 ccm Natriumäthylat-Lösung bei 35° unter Rühren tropfenweise mit 14 g Methyl-vinyl-*keton* versetzt. Die Addition verläuft unter deutlicher Wärmetönung. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird wie oben beschrieben aufgearbeitet. Durch Destillation erhält man IX nach kurzem Vorlauf als hellgelbes, viscoses Öl vom Sdp._{0.15} 160–162°; Ausb. 48.2 g = 90% d. Theorie.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.1) Ber. C 65.2 H 5.72 OC_2H_5 16.32
Gef. C 64.95, 64.93 H 6.18, 5.97 OC_2H_5 16.21.

10-Oxy-3-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-diphenylenoxyd (XI): 47.6 g IX werden in 50 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe von 50 ccm Wasser und 100 ccm 20-proz. Schwefelsäure unter Rühren 7 Stdn. bis zur Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung

¹⁹⁾ W. Dieckmann, B. 41, 1270, Anm. I [1908]: L. Bouveault, Compt. rend. Acad. Sciences 131, 47 [1900].

²⁰⁾ Vergl. H. Henecka, II. Mitteil.: B. 81, 194 [1948].

auf 100–110° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt, mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsäuert und über Natriumsulfat getrocknet. Durch zweimalige Destillation erhält man nach kurzem Vorlauf ein hellgelbes, viscoses Öl vom Sdp.₃ 157–160°; Ausb. 21.5 g = 67% d.Theorie.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204.1) Ber. C 70.5 H 5.88 Gef. C 70.02, 70.05 H 5.88, 5.75.

3-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-diphenylenoxyd (XII): 60 g IX werden mit 250 ccm n NaOH unter Rühren 10 Min. gekocht. Danach werden nochmals 130 ccm 2 n NaOH zugefügt und eben zum Sieden erhitzt. Von den beim Erkalten abgeschiedenen Kristallen wird abgesaugt; nach dem Waschen mit Wasser wird aus Methanol umkrystallisiert. Schmp. 105–106°; Ausb. 22.5 g = 55.7% d.Theorie.

$C_{13}H_{10}O_2$ (186.1) Ber. C 77.4 H 5.38 Gef. C 77.22, 77.15 H 5.29, 5.43.

1-[β -Cyan-äthyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester: 134 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester werden b.Gw. von 3 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Alkohol mit 50 g Acrylnitril unter Rühren umgesetzt, wobei die Reaktionstemperatur auf etwa 120–125° ansteigt. Nach der Aufarbeitung erhält man ein wasserhelles, etwas dickflüssiges Öl vom Sdp._{0.3} 142°; Ausb. 156.3 g = 85.2% d.Theorie.

$C_{11}H_{17}O_3N$ (223.1) Ber. C 64.60 H 7.62 OC_2H_5 20.20

Gef. C 64.17, 64.22 H 7.51, 7.53 OC_2H_5 20.07.

[β -Cyan-äthyl]-campher-carbonsäureäthylester: 95 g Campher-carbonsäureäthylester werden in der oben beschriebenen Weise mit 23 g Acrylnitril b.Gw. von 1.6 g Kaliumhydroxyd in 8 ccm Alkohol bei 110° umgesetzt, wobei die Reaktionstemperatur bis 117° ansteigt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein helles dickflüssiges Öl vom Sdp._{6.5} 160–162°; Ausb. 91.2 g = 78.3% d.Theorie.

$C_{16}H_{23}O_3N$ (277.2) Ber. C 69.8 H 8.35 N 5.08 Gef. C 69.35 H 8.35 N 4.82.

3-Äthoxy-1.1-dimethyl-cyclohexen-(3)-on-(5)-carbonsäure-(6)-äthylester (XIV): 246.7 g Dimethyl-dihydroresorcincarbonsäureester werden mit 700 ccm Benzol unter Rühren zum Sieden erhitzt, wobei das den Rückflußkühler verlassende Kondensat einen Wasserabscheider durchläuft, so daß vor dem Zurückfließen zur Benzollösung das azeotrop abdestillierende Wasser abgetrennt werden kann. Man fügt durch einen Tropftrichter zunächst eine Lösung von 5 ccm konz. Schwefelsäure in 20 ccm absol. Alkohol hinzu und danach allmählich 80 ccm absol. Alkohol in dem Maße, wie das Wasser sich abscheidet, was nach etwa 4–6 Stdn. beendet ist. Nach dem Entsäuern der erkalteten Benzollösung durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird der Abdampfrückstand i.Hochvak. destilliert. Schwach viscoses, helles Öl vom Sdp._{1.0} 134°; Ausb. 246 g = 88% d.Theorie.

$C_{13}H_{20}O_4$ (240.2) Ber. C 65.00 H 8.33 Gef. C 64.79 H 8.11.

3-Äthoxy-1-methyl-cyclohexen-(3)-on-(5)-carbonsäure-(6)-äthylester (XV) wird analog XIV aus Methyl-dihydroresorcincarbonsäureester als schwach dickflüssiges, farbloses Öl vom Sdp._{0.3} 123–125° erhalten; Ausb. 89% d.Theorie.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.1) Ber. C 63.72 H 7.96 Gef. C 63.67 H 7.81.

3-Äthoxy-1.1-dimethyl-6-[β -cyan-äthyl]-cyclohexen-(3)-on-(5)-carbonsäure-(6)-äthylester: 240 g XIV werden in der bereits beschriebenen Weise bei 110° in Ggw. von 3 g Kaliumhydroxyd in 9 ccm Alkohol mit 65 g Acrylnitril umgesetzt. Durch die übliche Aufarbeitung erhält man nach 68 g Vorlauf ein hochviscoses, wasserhelles Öl vom Sdp._{0.05} 160°. Ausb. 176 g = 60% d. Th.; Rückstand 18.5 g.

$C_{16}H_{23}O_4N$ (293.2) Ber. C 65.5 H 7.84 N 4.78 OC_2H_5 30.7

Gef. C 65.77, 65.85 H 7.77, 7.85 N 4.99 OC_2H_5 30.68.

1-Methyl-3-isopropyl-cyclohexen-(1)-on-(5)-oxalester-(4) (XVII): Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 400 ccm absol. Alkohol wird bei –10° ein Gemisch von 155 g Hexeton und 150 g Oxalester unter Rühren getropft. Die Lösung färbt sich zunächst dunkel; etwa 3 Stdn. nach Beendigung des Zutropfens erstarrt der Ansatz zu einem hellgelben Brei. Nach 12-stdg. Stehenlassen im Eisschrank wird zerlegt durch Eintragen in ein Gemisch von Eis und 300 ccm 20-proz. Schwefelsäure. Der entstandene hellgelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, und aus verd. Alkohol umkrystallisiert.

siert. Hellgelbe, feine Nadelchen vom Schmp. 113–115°; Ausb. 198.2 g = 87.5% d. Theorie. Mit Eisenchlorid entsteht in Methanol eine bläulich-weiße Färbung.

$C_{14}H_{20}O_4$ (252.2) Ber. C 66.7 H 7.94 OC_2H_5 17.85 Gef. C 67.1 H 7.97 OC_2H_5 17.61.

1.3.3-Trimethyl-cyclohexen-(1)-on-(5)-oxalester-(4) (XIX) wurde analog XVII aus Isophoron und Oxalester erhalten. Aus verd. Alkohol blaßgelbliche Kriställchen vom Schmp. 112–113°. Ausb. 74.3% d.Th.; Eisenchlorid gibt in Methanol eine bläulich-weiße Färbung.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238.1) Ber. C 65.5 H 7.56 Gef. C 65.12 H 7.41.

1.3.3-Trimethyl-6-äthyl-cyclohexanon-(5) (XX): Zu einer Lösung von 18.5 g Natrium in 350 ccm absol. Alkohol fügt man bei 0–5° zunächst 124.5 g *n*-Butyrylessigester (Sdp._{13.5} 93–98°) und danach 80 g Mesityloxyd. Nach 14-tägig. Stehenlassen im Eisschrank wird 4 Stdn. gekocht, alsdann mit verd. Schwefelsäure angesäuert, nach dem Erkalten in Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen. Nach dem Waschen und Trocknen der Ätherlösung erhält man das 1.3.3-Trimethyl-6-äthyl-cyclohexen-(6)-on-(5) als gelbliche Flüssigkeit von terpenähnlichem Geruch und dem Sdp._{14.5} 102–103°; Ausb. 44.5 g.

44 g dieses Cyclohexanon-Derivats werden in 100 ccm Methanol nach Zugabe von 3 g Palladium-Kohle (etwa 7% Palladium) mit Wasserstoff geschüttelt. Es werden gleichmäßig 10.5 l Wasserstoff aufgenommen. Danach wird vom Kontakt abgetrennt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält eine Flüssigkeit von kräftigem campher-menthol-ähnlichem Geruch und dem Sdp.₁₄ 89–91°; Ausb. 29.9 g.

$C_{11}H_{20}O$ (168.2) Ber. C 78.60 H 11.90 Gef. C 78.01, 77.91 H 11.99, 11.91.

Der Mindergehalt an Kohlenstoff zeigt an, daß die Substanz noch eine geringe Menge Dihydroisophoron enthalten hatte, das aus dem Butyrylessigester noch beigemengtem Acetessigester entstanden war.

Dies geht auch aus einem Kondensationsversuch mit Oxalester hervor: Durch Umsatz von 29.1 g XX mit 26 g Oxalester bei –10° mit 4 g Natrium in 75 ccm absol. Alkohol wurden nach der üblichen Aufarbeitung 33.5 g helles Öl erhalten. Erhitzt man dieses auf 160–170°, so tritt nur sehr schwache Gasentwicklung ein. Nach 3½-stdg. Erhitzen erhält man bei der anschließenden Destillation in der Hauptsache das Ausgangsmaterial zurück neben einer nur geringen Menge Dihydroisophoron-carbonsäureester (XXIII) vom Sdp.₄ etwa 130°; Färbung mit Eisenchlorid in Methanol blauviolett.

1.1.3-Trimethyl-cyclohexanon-(5)-carbonsäure-(4)-äthylester (XXIII): Zu einer Lösung von 33 g Natrium in 575 ccm absol. Alkohol wird bei –10° unter Rühren eine Mischung von 201 g Dihydroisophoron und 215 g Oxalester getropft. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird die erhaltene hellrote Lösung in ein Gemisch von Eis und 430 ccm verd. Schwefelsäure (20-proz.) eingerührt. Der entstandene Oxaloester wird mit Äther aufgenommen (Färbung mit Eisenchlorid rotviolett) und die äther. Lösung sorgfältig mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Äther-Rückstand wird zunächst bis 90° im Wasserstrahl-Vakuum abgedampft und danach unter Rühren erhitzt. Bei einer Innentemperatur von 150–160° tritt stetige Kohlenoxyd-Entwicklung ein; im Verlauf von etwa 7 Stdn. wird die Innentemperatur allmählich auf 175° und zum Schluß kurz auf 190° gesteigert, bis die Gasentwicklung beendet ist. Durch anschließende fraktionierte Destillation erhält man XXIII als helle Flüssigkeit vom Sdp._{2.5} 101°; Ausb. 225.3 g = 74% d.Theorie. Eisenchlorid-Reaktion in Methanol blauviolett.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212.2) Ber. C 67.92 H 9.43 Gef. C 67.81 H 9.67.