

**203. Karl W. Rosenmund, Horst Herzberg und Hartwig Schütt: Synthesen in der Reihe der Anthelmintika, IV. Mittel.\*): Die Darstellung von Enol-lactonen cyclischer 1.3-Diketone und deren katalytische Hydrierung**

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 5. Juli 1954)

Dimedon und ähnlich substituierte cyclische 1.3-Diketone lassen sich mit Hilfe von Bromessigester in entsprechend substituierte Cyclohexan-dion-(1.3)-essigsäuren-(2) überführen. Derartige Verbindungen erlauben einen Enol-Lacton-Ringschluß. Die katalytische Hydrierung der Enol-Lactone führt unter Elimination einer Ketogruppe zu Mono-ketosäuren und weiter zu gesättigten Lactonen. Der Mechanismus der Hydrierung läßt mehrere Deutungen zu. Diese werden an Hand von Beispielen erläutert.

In einer Reihe von Mitteilungen hat einer von uns (R.)<sup>1)</sup> gezeigt, daß sich hydroaromatisch substituierte  $\gamma$ -Lactone bequem darstellen lassen, wenn man geeignete Ketone wie Cyclohexanon, 2-Cyclohexyl-cyclohexanon oder  $\alpha$ -Tetralon mit Oxosäuren oder deren Estern kondensiert. Derartige Lactone zeigten in vitro z. Tl. den erwarteten anthelmintischen Effekt und ermutigten zu einer Ausdehnung der Versuchsreihe auf höher alkylierte oder arylierte Cyclohexanol-essigsäurelactone. Deren Darstellung aber war mit Hilfe der oben genannten Methode nicht mehr möglich, da Selbstkondensation der Reaktionskomponenten zur Bildung unerwünschter Produkte führte. Auf der Suche nach einer neuen, genügend variablen Methode fanden wir eine Lactonsynthese, die mit der Kondensation cyclischer 1.3-Diketone mit Bromessigester beginnt. Der Verlauf der Synthese sei am Dimedon erläutert.

Das Dimedon (I), eine Säure etwa von der Stärke der Essigsäure, bildet u. a. stabile Alkalisalze, deren Anionen die Ladung mesomer am Kohlenstoff oder an einem enolisierenden Carbonylsauerstoff tragen. Bei Umsetzungen mit Verbindungen, die reaktionsfähiges Halogen enthalten, können im Sinne von Resonanzhybriden beide Formen reagieren. Es bilden sich sowohl *C*- als auch *O*-substituierte Produkte. Welche der beiden Reaktionen überwiegt, richtet sich nach der größeren Reaktionsgeschwindigkeit und ist eingehend bei Umsetzungen des Dimedons mit Alkyljodiden bestimmt worden<sup>2)</sup>.

Gleichzeitig mit unseren Versuchen haben auch H. Stetter und Mitarbb. in einer Reihe von Veröffentlichungen, die sich mit der Darstellung langkettiger Carbonsäuren befassen, die *C*-Alkylierung cyclischer 1.3-Diketone, hauptsächlich Dihydroresorcin, untersucht<sup>3)</sup>. An Hand von Serienversuchen zeigten sie, daß die Bildung von *C*-alkylierten Cyclohexandionen begünstigt wird, wenn unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel das Kaliumsalz des Dihydroresorcins mit solchen Alkylhalogeniden umgesetzt wird, die besonders reaktionsfähiges Halogen enthalten. In diesem Zusammenhang haben genannte Verfasser ebenfalls die Kondensation von Dihydroresorcin mit Bromessigester ausgeführt. Da sich ihre Überlegungen grundsätzlich mit den unsrigen decken, sei auf eine Wiederholung verzichtet und ausdrücklich auf die genannten Arbeiten verwiesen.

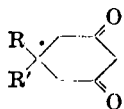
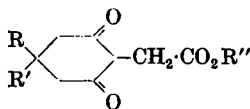
\*) Dissertat. H. Schütt, Kiel 1952.

<sup>1)</sup> Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, im Druck [1954].

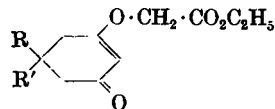
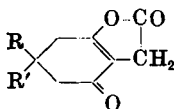
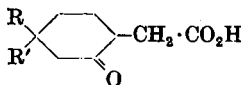
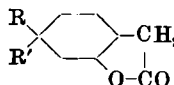
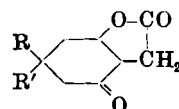
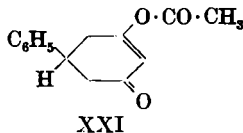
<sup>2)</sup> T. Voitila, Suomalaisen Tiedeakatemia Toimituksia [Ann. Acad. Sci. fennicae], Ser. A 49, Nr. 1 [1938]; zit. nach C. 1940 I, 1496.

<sup>3)</sup> H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 61 [1952].

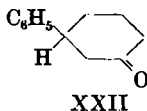
Bei der Umsetzung von Dihydroresorcin mit Bromessigester bildet sich nach Stetter und Dierichs ausschließlich der Cyclohexandion-(1.3)-essigsäure-(2)-äthylester. Es entsteht kein Enoläther. Bei der analogen Umsetzung von Dimedon (I) mit Bromessigester erhielten wir jedoch ein Gemisch

I: R, R' = CH<sub>3</sub>IX: R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>XV: R = H, R' = *p*-CumylII: R, R' = CH<sub>3</sub>, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

IV: R, R', R'' = H

XVI: R = H, R' = *p*-Cumyl,  
R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>X: R, R'' = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>III: R, R' = CH<sub>3</sub>XVII: R = H, R' = *p*-CumylV: R, R' = CH<sub>3</sub>XI: R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>XVIII: R = H,  
R' = *p*-CumylVI: R, R' = CH<sub>3</sub>XII: R = H,  
R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>VII: R, R' = CH<sub>3</sub>XIII: R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>XIX: R = H,  
R' = *p*-CumylVIII: R, R' = CH<sub>3</sub>XIV: R = H,  
R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>XX: R = H,  
R' = *p*-Cumyl

XXI



XXII

mehrerer Stoffe. Einer hiervon war der erwünschte 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (II). Daneben entstand ein Enoläther, das 1.1-Dimethyl-3-[carbäthoxymethyl-oxy]-5-oxo-cyclohexen-(3) (III). Die Verbindungen II und III trennten wir voneinander durch Extraktion mit Soda-lösung, da die Acidität des Esters II zur Bildung eines hydrolysenbeständigen Natriumsalzes ausreichte; III blieb als Neutralstoff im organischen Lösungsmittel zurück.

Um die Verluste der Nebenreaktion der Bromessigester-Kondensation, die zur Enolätherbildung führt, zu kompensieren, versuchten wir, den Enoläther III in den Ester II umzulagern.

W. Dieckmann und R. Stein<sup>4)</sup> haben gezeigt, daß bei der Acetylierung des Dimedons durch Erhitzen mit Acetanhydrid eine *O*-acetylierte Verbindung, i. Ggw. von Natriumacetat eine *C*-acetylierte entsteht. Das *O*-Acetyl-Derivat läßt sich durch Erhitzen mit Natriumacetat in der Schmelze, durch längeres Erwärmen mit Pottasche oder metallischem Natrium in Äther in das *C*-Acetyl-Derivat umlagern<sup>5)</sup>. Die entsprechende Umlagerung gelingt jedoch nicht bei *O*-Alkyl-Derivaten, worauf schon Voitila<sup>2)</sup> hinwies, und was auch eigene Versuche bestätigten.

So blieb letztlich die Möglichkeit, den Enoläther III zu verseifen und das zurückgewonnene Dimedon nach entsprechender Reinigung erneut zur Bromessigester-Konden-

<sup>4)</sup> Ber. dt. chem. Ges. **37**, 3370 [1904].

<sup>5)</sup> W. Theilacker u. W. Schmid, Liebigs Ann. Chem. **570**, 23 [1950].

sation zu verwenden. Auf diese Weise ließ sich, jedenfalls theoretisch, alles Dimedon in II überführen.

Schwieriger als die Trennung von II und III war die Abscheidung des nicht umgesetzten Dimedons von II. Beide Stoffe reagieren sauer, sind in Soda löslich und auf dem Wege der Ausschüttelung nicht zu trennen. Erreicht wurde die Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester. Sowohl der Ester II als auch die Säure II ( $R''=H$ ) sind in Essigester schwerer löslich als das Dimedon selbst.

Ursprünglich war beabsichtigt, die Dimedon-essigsäure-(4) oder deren Ester partiell zu hydrieren und anschließend zu lactonisieren. Entweder sollte eines der beiden Carbonyle der Ketoform zum Hydroxyl oder die Doppelbindung der Enolform hydriert werden. Überraschenderweise zeigte sich, daß weder mit Palladium noch mit Raney-Nickel, weder in saurem noch alkalischem Medium, Wasserstoff-Aufnahme zu erreichen war. In gleicher Weise verhielten sich die später zu besprechenden homologen Verbindungen, aber auch die als Ausgangsstoffe verwendeten cyclischen 1.3-Diketone. Die Annahme, daß Tautomerie- bzw. Mesomerieverhältnisse Einfluß auf die Hydrierung haben könnten, lag nahe. Dabei dürfte es sich um Einflüsse energetischer Natur handeln.

Um sie auszuschließen, versuchten wir, die Enolisation in bestimmter Richtung festzulegen, etwa durch einen Enol-Lacton-Ringschluß unter Wasserabspaltung. Als ein die Enolisation förderndes und dabei dehydratisierend wirkendes Reagens verwendeten wir Acetylchlorid. Zunächst schien es, als habe unser Bemühen keinen Erfolg. Es gelang nicht, die als Modellsubstanz verwendete Dihydroresorcin-essigsäure-(4) (IV) in eindeutiger Weise in ein Enol-Lacton überzuführen. Statt dessen entstanden braune, nicht kristallisierende Stoffe, wohl Gemische acetylierter und acetylytisch gespaltener Produkte, die nicht mit Sicherheit zu identifizieren waren.

Ein ganz anderes Bild als die Dihydroresorcin-essigsäure-(4) zeigte die Dimedon-essigsäure-(4) (II,  $R''=H$ ). Hier erhielten wir nach Einwirkung von Acetylchlorid eine wohl kristallisierende Verbindung, die als das Lacton der 1.1-Dimethyl-5-oxo-cyclohexen-(3)-ol-(3)-essigsäure-(4) (V) erkannt wurde. Das Lacton war leicht hydrolysierbar. Längeres Stehenlassen mit Wasser oder Hydrogencarbonat-Lösung verseifte es wieder zur Dimedon-essigsäure-(4) (II,  $R''=H$ ).

Die Hydrierung des Lactons V erfolgte nun i. Ggw. von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator ohne Schwierigkeit. Die Wasserstoffaufnahme blieb erst kurz vor der Absorption von zwei Moll. Wasserstoff stehen. Als Endprodukt fanden wir die 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(4) (VI). Wurde diese Säure in einem Äquivalent Natronlauge gelöst, so nahm sie in wäßrig-alkalischem Medium ein weiteres Mol. Wasserstoff auf und bildete nach dem Ansäuern das Lacton der 1.1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-essigsäure-(4) (VII).

Die oben beschriebene Hydrierung des Enol-Lactons V zur Ketosäure VI läßt im wesentlichen zwei Deutungen des Reaktionsmechanismus zu:

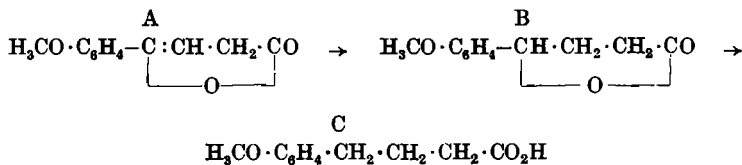
1. Die Hydrierung setzt an der Carbonylgruppe an und bildet über die Oxygruppe die entsprechende Desoxyverbindung.
2. Die Hydrierung setzt an der Enol-Doppelbindung an und spaltet den Lactonring hydrierend.

Für beide Annahmen lassen sich Beispiele finden. Auf 1) deutet hin, daß Carbinole bzw. Äther, Ester oder Lactone bei der Hydrierung dann in Desoxyverbindungen übergehen, wenn benachbart zur OR-Gruppe eine Doppelbindung oder ein Phenylkern steht.

Für Mechanismus 2) spricht die Tatsache, daß hydrierende Spaltungen von Lactonringen auch sonst beobachtet worden sind. So führt die Hydrierung von Scillaren A zur Hexahydro-desoxy-scillaren A-Säure und zu Hexahydro-scillaren<sup>6)</sup>.  $\alpha$ -Angelikalacton wird zu *n*-Valeriansäure hydriert. Dihydro-cornicular-Lacton geht in Tetrahydro-desoxy-cornicularsäure über<sup>7)</sup>.

Wir erwarteten nun einen gewissen Einblick in den Verlauf der Hydrierung, wenn es gelang, die bei der Reduktion des Enol-Lactons V nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff gebildeten Stoffe zu isolieren. Das glückte zunächst nicht, da als Reaktionsprodukte mehrere Stoffe entstanden. Einer hiervon war eine Säure. Wir verminderten die Katalysatormenge auf  $1/10$ . Die Aufnahme des zweiten Mol. Wasserstoff erfolgte nun deutlich verzögert. Offenbar war seine Aufnahme nur durch intensive Katalysatorwirkung möglich. Damit deutete sich der Weg an, der begangen werden mußte, um die Hydrierung nach der Aufnahme eines Mol. Wasserstoff zu stoppen und dennoch ein definiertes Endprodukt zu erhalten: Der Katalysator mußte in seiner Aktivität geschwächt, er mußte vergiftet werden. Die Vergiftung des Katalysators wurde mit Spuren Eisen(III)-chlorid und Zinkacetat ausgeführt. Als Modellschubstanz wählten wir das leicht zugängliche, von E. Walton<sup>8)</sup> hergestellte  $\gamma$ -[4-Methoxy-phenyl]-crotonlacton.

Im Falle des Anisol-crotonlactons A geht die Hydrierung mit 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator ohne Haltepunkt über die Stufe des Anisolbutyrolactons B bis zur Anisol-buttersäure C.



Wegen der Schwerlöslichkeit des Crotonlactons in Alkohol hydrierten wir in Essigester und gaben die vergiftenden Substanzen in Form von  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Zn}(\text{Ac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in  $10^{-4}$  molaren Lösungen in Essigester zu. Zur Aufarbeitung der Hydrierversuche wurde die Anisol-buttersäure mit Hydrogencarbonat-Lösung ausgezogen; im Essigester blieb das Anisol-butyrolacton zurück.

- Vers. 1: Die Hydrierung wird mit unvergiftetem Katalysator bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme durchgeführt (Mengenverhältnisse und Hydrierungsgeschwindigkeit sind der folgenden Tafel zu entnehmen).
- Vers. 2: Die Hydrierung wird nach der Aufnahme eines Mol. Wasserstoff unterbrochen.
- Vers. 3: Durch Verminderung der eingesetzten Katalysatormenge auf  $1/10$  wird die Aufnahme des zweiten Mol. Wasserstoff verzögert.
- Vers. 4: Vergiftung mit  $1/5$  mMol  $\text{FeCl}_3$ /Mol Substanz ergibt einen ausgeprägten Knick bei einem Mol Wasserstoff.
- Vers. 5: Vergiftung mit je  $1/25$  mMol  $\text{FeCl}_3$  und  $\text{Zn}(\text{Ac})_2$ /Mol Anisol-crotonlacton bewirkt beinahe Stillstand der Hydrierung nach der Aufnahme eines Mols Wasserstoff.
- Vers. 6: Bei der Zugabe von je  $1/2$  mMol  $\text{FeCl}_3$  und  $\text{Zn}(\text{Ac})_2$ /Mol tritt eine Weiterhydrierung zur Anisol-buttersäure nicht mehr auf.

<sup>6)</sup> A. Stoll, *Pharmazie* **5**, 330 [1950].

<sup>7)</sup> R. Spiegel, *Liebigs Ann. Chem.* **219**, 27 [1883].

<sup>8)</sup> *J. chem. Soc. [London]* **1940**, 438.

Hydrierung von 1 g  $\gamma$ -[4-Methoxy-phenyl]-crotonlacton  
mit verschiedenen und verschieden stark vergifteten Katalysatormengen

Versuch	Katalysator Menge [g]	Vergiftung [ $\frac{\text{mMol}}{\text{Mol Subst.}}$ ]	Erhaltene Mengen [g]	
			Buttersäure	Butyrolacton
1	1	—	0.70	0.10
2	1	—	0.25	0.70
3	0.1	—	0.15	0.70
4	0.1	0.2 FeCl <sub>3</sub>	0.15	0.75
5	0.1	0.04 FeCl <sub>3</sub>	0.10	0.80
6	0.1	0.04 Zn(Ac.) <sub>2</sub>	—	0.90
		0.5 FeCl <sub>3</sub> 0.5 Zn(Ac.) <sub>2</sub>		

Wie Vers. 6 zeigt, gelang es uns, durch Katalysatorvergiftung eine vorher ohne Halt durchlaufene Stufe der Hydrierung quantitativ abzufangen. Die hierzu nötigen Bedingungen, Anwendung möglichst geringer Katalysatormengen, verbunden mit einer Vergiftung mit Eisen(III)-chlorid und Zinkacetat, ließ sich nun mit Erfolg auf die Hydrierung des Lactons der 1.1-Dimethyl-5-oxo-cyclohexen-(3)-ol-(3)-essigsäure-(4) übertragen. Dabei wurde das Lacton der 1.1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (VIII) erhalten.

Das war ein Hinweis mehr dafür, daß die Hydrierung wahrscheinlich nach 2., nämlich Absättigung der Enol-Doppelbindung und hydrierende Spaltung des Lactonringes, erfolgt. Zu entscheiden, ob dabei die Absättigung der Doppelbindung und die hydrierende Spaltung nacheinander oder gleichzeitig verlaufen, war jedoch auf Grund der Versuchsanordnung nicht möglich. Zur Klärung unternahmen wir folgenden orientierenden Versuch:

Aus 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (IX) und Acetanhydrid stellten wir das Mono-enol-acetat XXI her. Seine Hydrierung mit unvergiftetem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator verlief kontinuierlich und blieb kurz vor der Aufnahme von 2 Moll. stehen. Als Reaktionsprodukte fanden sich Essigsäure und ein Mono-ke-ton, das 5-Phenyl-cyclohexanon (XXII). Dieses Keton ist mit der von H. France und Mitarbb. auf anderem Wege dargestellten Verbindung identisch <sup>9)</sup>.

Zur Gegenüberstellung sei hier auf das Verhalten der entsprechenden Enol-acetate von Mono-ke-tonen bei der katalytischen Hydrierung eingegangen.

Nach H. Schmidt<sup>10)</sup> läßt sich auch hier die Enol-Doppelbindung, wenn auch schwierig, hydrieren. So entsteht aus *p*-Methyl-cyclohexanon-enol-acetat *p*-Methyl-cyclohexanol-acetat. Hier bleibt also die Estergruppierung unberührt. Substituierte Enol-acetate vom Typ des Menthon oder Carvomenthon-enolacetats widersetzen sich der katalytischen Hydrierung völlig, was allgemein auf sterische Behinderung zurückgeführt wird.

Begänne nun die katalytische Hydrierung des Enol-acetats des Diketons primär mit der Absättigung der Enol-Doppelbindung, so entstünde ein gesättigtes Acetat. Die Hydrierung wäre nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zu Ende. Im Versuch aber wurden 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen

<sup>9)</sup> H. France, I. M. Heilbron u. D. H. Hcy, J. chem. Soc. [London] 1939, 1288; zit. nach C. 1939 II, 4229. <sup>10)</sup> Ber. Schimmel & Co. A. G. Miltitz 1938, 130.

und Essigsäure und ein Mono-keton gefunden. Dieses Resultat läßt sich nur erklären, wenn man gleichzeitig mit der Absättigung der Enol-Doppelbindung eine hydrierende Spaltung annimmt.

Dies dürfte zustande kommen durch eine starke Polarisation der Enol-Doppelbindung unter dem Einfluß der zweiten Carbonylgruppe. Dieser Effekt wird von der Acetylgruppe her alternierend verstärkt. Die Folge ist eine Desintegration der Elektronenhülle des die Acetylgruppe bindenden Kohlenstoff-Atoms, wodurch ein bevorzugter Angriffspunkt für polar verlaufende Hydrierungen geschaffen wird.

Dies ist nicht ohne Beispiel. So dürfte die Hydrierung bei der Carbobenzoxy-Methode unter Abspaltung von Toluol, aber auch die Umwandlung der Acetylmandelsäure in Phenyllessigsäure durch Hydrierung<sup>11)</sup> auf die gleiche Ursache zurückzuführen sein.

Das Gesagte gilt in gleicher Weise für die Hydrierung der Enol-Lactone. Über endgültig klärende Versuche soll an anderer Stelle berichtet werden.

In dem Bestreben, die in der Dimedonreihe erhaltenen Verbindungen durch die Einführung von Substituenten zu beschweren, zogen wir andere Cyclohexandion-Derivate zur Synthese heran. 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (IX), dessen von D. Vorländer, A. Michael und E. Knövenagel gegebene Darstellungsvorschrift<sup>12)</sup> wir wesentlich abänderten, bildet nach Kondensation mit Bromessigester und Verseifung die Säure X. Da die Bildung des Enol-Lactons XI sowie dessen Hydrierung den besprochenen Reaktionen der Dimedonreihe gleicht, sei auf eine Wiederholung verzichtet.

Als drittes Diketon wurde das 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexandion-(3.5) (XV) mit Hilfe der Michael-Kondensation aus Cuminal-aceton und Natrium-malonester synthetisiert.

Bei der Umsetzung dieses Diketons mit Bromessigester ergab sich eine unvorhergesehene Schwierigkeit. Der entstandene Äthylester XVI bzw. dessen freie Säure unterschieden sich in ihrer Löslichkeit kaum mehr von dem als Ausgangsstoff verwendeten Diketon. Damit versagte die fraktionierte Kristallisation. Ein Ausweg bot sich, als es gelang, durch vollständige Umsetzung des Diketons dieses aus dem Reaktionsgemisch fernzuhalten. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Umwandlung des Diketons in die für die Reaktion benötigte Natriumverbindung nur unvollkommen erfolgt war, daß aber das Diketon beim Erhitzen mit Natriumalkoholat im Bombenrohr auf 100° quantitativ die Natriumverbindung bildete. Setzte man diese mit Bromessigester ebenfalls im Bombenrohr um, so blieben störende Mengen des Ausgangsmaterials nicht übrig. Als Reaktionsprodukte fanden sich dann nur der Ester XVI und der Enol-äther XVII.

Die sich anschließende Trennung sowie die folgende Darstellung der ungesättigten und gesättigten Lactone erfolgte analog den beschriebenen Versuchen. Einzelheiten sind dem Vorschriftenteil zu entnehmen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß cyclische 1.3-Diketone vom Typ des Dimedons sich mit Bromessigester in Dimedon-essigsäuren-(4) überführen lassen. Die katalytische Hydrierung dieser Verbindungen ist nicht möglich. Sie gelingt jedoch nach Enol-Lacton-Ringschluß und führt zu Mono-ketosäuren vom Typ substituierter Cyclohexanon-essigsäuren-(2), die sich zu gesättigten Lactonen hydrieren lassen. Welches der beiden ursprünglich vorhandenen Sauerstoff-Atome bei der Reduktion eliminiert wird, ergibt sich aus der Hydrierung mit vergifteten Katalysatoren. Sie führt zur Bildung

<sup>11)</sup> K. W. Rosenmund u. H. Schindler, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 266, 281 [1928]. <sup>12)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2053, 2126, 2343 [1894].

von gesättigten Lactonen, wobei die benachbarte Carbonylgruppe erhalten bleibt. Daraus wird gefolgert, daß bei der Hydrierung der Enol-Lactone die Enol-Doppelbindung abgesättigt und der Lactonring hydrierend gespalten wird.

Aus dem Verhalten der Enol-acetate der Diketone – es erfolgt unter Abhydrierung von Essigsäure Bildung eines Mono-ketons – ergibt sich, daß Absättigung der Enol-Doppelbindung und hydrierende Spaltung des Enol-Lactonringes gleichzeitig erfolgen.

### Beschreibung der Versuche

1) 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (II): In eine Natriumäthylat-Lösung aus 11.5 g (0.5 Mol) Natrium in 200 ccm absol. Äthanol werden 70.0 g (0.5 Mol) Dimedon eingetragen und bis zur Lösung der Kristalle auf dem Wasserbad erwärmt. In die Lösung läßt man im Verlauf von 15 Min. 92.0 g (0.55 Mol) Bromessigsäure-äthylester zutropfen. Augenblicklich tritt NaBr-Abscheidung ein. Nach 3stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad reagiert die Lösung neutral. Sie wird i. Vak. auf die Hälfte eingengt, das abgeschiedene Natriumbromid abgesaugt und der restliche Alkohol i. Vak. verjagt. Das verbliebene Öl wird in Essigester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, diese angesäuert und das ausfallende Ester-Dimedon-Gemisch durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther gereinigt. Weiße verfilzte Nadeln vom Schmp. 95°; Ausb. 36.5 g (32% d. Th.). In der Essigesterlösung bleibt das

2) 1.1-Dimethyl-3-[carbäthoxymethyl-oxy]-5-oxo-cyclohexen-(3) (III) als ein dickes Öl, das zur Verseifung und Rückgewinnung des Dimedons 2 Stdn. mit 2n NaOH erhitzt wird. Das nach dem Ansäuern sich abscheidende Dimedon wird zur Reinigung aus Aceton unkristallisiert. Ausbeute an zurückgewonnenem Dimedon 37 g (53% d. Th.).

3) 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4) (II, R''=H): 36.8 g II werden in 150 ccm 2n NaOH gelöst und durch 1½stdg. Kochen unter Rückfluß verseift. Dann wird mit 30 ccm konz. Salzsäure vorsichtig gegen Kongorot angesäuert, wobei die Säure in dichter Kristallisation ausfällt; Schmp. 199° aus Essigester. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt spaltet die Substanz Wasserdampf ab. Ausb. 26 g (80% d. Th., 26% d. Th., auf Dimedon ber.).

Zweckmäßigerweise vereinigt man beide Stufen, indem man den unter Nr. 1 beschriebenen Ansatz nach 3stdg. Sieden auf dem Wasserbad mit einer Lösung aus 70.0 g Ätzkali in 300 ccm Wasser versetzt und anschließend verseift. Das nach dem Ansäuern ausfallende Gemisch erstarrt rasch und wird nach dem Trocknen aus Essigester fraktioniert kristallisiert. Ausb. 33 g (33% d. Th., auf Dimedon ber.).

(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (198.2) Ber. C 60.59 H 6.97 Gef. C 61.00 H 7.12

4) Cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1) (IV): 4.2 g Cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1)-äthylester<sup>3)</sup> werden mit etwas mehr als der berechneten Menge 2n NaOH 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen mit Eis wird die braune Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und die klare Lösung mit Essigester ausgezogen. Nach dem Abblunsten des mit Natriumsulfat getrockneten Essigesters verbleibt ein braunes Öl, das beim Durchreiben kristallisiert. Spießige Kristalle aus Essigester-Petroläther vom Schmp. 162–163°.

(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (170.1) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.20 H 6.03

5) Lacton der 1.1-Dimethyl-5-oxo-cyclohexen-(3)-ol-(3)-essigsäure-(4) (V): 10.0 g II (R''=H) werden mit der dreifachen Menge Acetylchlorid 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit 100 ccm Äther versetzt und mit einer Eis-Kochsalz-Kältemischung gekühlt. Es scheiden sich zentimeterlange Spieße ab, die abgesaugt werden. Die Mutterlauge wird i. Vak. bei normaler Temperatur eingengt, mit wenig Äther versetzt und erneut gekühlt. Nach mehrmaliger Wiederholung beträgt die Aus-

beute 7.5 g. Das Rohprodukt wird in 25 ccm Essigester gelöst und mit der 2–3fachen Menge Petroläther versetzt. Es erscheinen lange Nadeln, die abgesaugt werden. Schmp. 95°; Ausb. 6.7 g (74% d.Th.).

$C_{10}H_{12}O_3$  (180.2) Ber. C 66.65 H 6.72 Gef. C 66.57 H 6.80

6) 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(4) (VI): 2.0 g V werden mit 1.0 g 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 30 ccm absol. Äthanol hydriert. Die 1 Mol. entspr. Menge Wasserstoff wird innerhalb von 10 Min. aufgenommen. Weiterhydrierung erfolgt anfangs mit unverminderter Geschwindigkeit, jedoch bevor ein zweites Mol. Wasserstoff aufgenommen wird, tritt Stillstand der Hydrierung ein. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Alkohols kristallisiert der Rückstand sofort beim Impfen. Schmp. 92° aus Essigester-Petroläther. Ausb. 70–80% d. Theorie.

$C_{10}H_{16}O_3$  (184.2) Ber. C 65.20 H 8.74 Gef. C 65.32 H 8.56

7) Lacton der 1.1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-essigsäure-(4) (VII): 10.0 g VI werden in einem Äquivalent 1*n*NaOH gelöst und mit Raney-Nickel bis zur Aufnahme der 1 Mol. entspr. Menge Wasserstoff hydriert. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wird die Lösung mit konz. Salzsäure bis  $p_H$  1 angesäuert und 1 Min. aufgekocht. Nach dem Kühlen wird das gebildete Lacton mit Äther aufgenommen und durch Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung von verunreinigender Säure befreit. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhält man 6.1 g des Lactons (65% d.Th.); Sdp.<sub>0.2</sub> 100°.

$C_{10}H_{16}O_2$  (168.2) Ber. C 71.40 H 9.57 Gef. C 71.13 H 9.15

8) Lacton der 1.1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (VIII): 1.0 g 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator wird mit 11.1 ccm einer Lösung von 13.5 mg  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  in 100 ccm Äthanol reduziert, 2.0 g Lacton V in 30 ccm Äthanol zugegeben und bis zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff hydriert. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators, Einengen der Lösung i. Vak., scheidet sich eine weiße Kristallmasse ab, die abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wird. Der Rest wird mit Äther aufgenommen, Verunreinigungen mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung herausgeschüttelt und die nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers erhaltene Schmelze nach dem Impfen aus Methanol umkristallisiert. Drusenförmige Kristalle vom Schmp. 55 bis 57°; Ausb. 0.7 g (32% d.Th.). *p*-Nitro-phenylhydrazon, Schmp. 195° aus Äthanol/Wasser.

$C_{16}H_{19}O_3N_3$  (327.3) Ber. N 13.75 Gef. N 13.87

9) 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (IX): Zu einer Lösung von 23.0 g Natrium (1 Mol) in 400 ccm absol. Äthanol läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß und mechanischem Rühren 170.0 g Malonsäure-diäthylester (1.06 Mol), darauf 150.0 g geschmolzenes Benzalacetone (1.02 Mol) durch einen vorher erwärmten Tropftrichter zutropfen. Die Lösung wird unter Rühren 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dieser Zeit wird eine Lösung von 125.0 g Ätzkali (2.2 Mol) in 575 ccm Wasser zugefügt und die Lösung zur Verseifung des Esters weitere 5 Stdn. erhitzt. Aus der anfänglich klaren Lösung scheiden sich bald etwa 5 g eines braunen, amorphen Stoffs ab, die nach Beendigung der Reaktion abgesaugt werden. Zu der noch heißen Lösung gibt man unter Rühren tropfenweise soviel konz. Salzsäure, daß Kongopapier gebläut wird. Man muß die Säure sehr langsam zugeben, da die eintretende Decarboxylierung heftiges Schäumen verursacht. Der gegen Ende des Zutropfens festgewordene Kolbeninhalt wird nach dem Absaugen und Trocknen aus Aceton umkristallisiert.

Sollte sich das Rohprodukt ölig abscheiden, so wird es in 2*n*Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gelöst und durch abermaligen Säurezusatz kristallin abgeschieden. Ausb. 140.0 g (75% d.Th.).

10) 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4) (X): In eine Lösung von 4.6 g Natrium (0.2 Mol) in 100 ccm absol. Äthanol werden 37.6 g IX (0.2 Mol) eingetragen und längere Zeit unter Rückfluß erhitzt. Zu der heißen Lösung läßt man 36.8 g (0.22 Mol) Bromessigester zutropfen und erhitzt weitere 2 Stdn. Nach dieser Zeit wird das gesamte Reaktionsgemisch mit 22.4 g (0.44 Mol) Kaliumhydroxyd in 100 ccm Wasser 3 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 2*n*HCl angesäuert, das ausge-



schiedene Öl durch Reiben zur Kristallisation gebracht und die zerriebene Kristallmasse solange im Soxhlet-Apparat mit 200 ccm Essigester extrahiert, bis der Schmelzpunkt der in der Hülse verbleibenden Kristalle über 200° gestiegen ist. Watteartige Kristalle aus Essigester vom Schmp. 209°. Ausb. 14.3 g (29.5% d. Th.).

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.3) Ber. C 67.28 H 5.73 Gef. C 66.25 H 5.67

Aus der zur Extraktion im Soxhlet-Apparat verwendeten Essigesterlösung kristallisieren innerhalb von 24 Stdn. etwa 20 g 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) aus, das erneut zur Synthese herangezogen werden kann.

11) Lacton der 1-Phenyl-cyclohexen-(3)-ol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (XI): 8.4 g X werden mit 25 ccm techn. Acetylchlorid unter Eiskühlung gemischt. Bei sehr schwachem Erwärmen setzt die exotherme Reaktion ein. Die Masse schäumt stark auf und beginnt zu sieden. Zur Vervollständigung der Reaktion wird unter Zusatz von weiteren 10 ccm Acetylchlorid  $3\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit der doppelten Menge Äther versetzt und zur Kristallisation kaltgestellt. Nach dem Absaugen der Kristalle wird eine weitere Menge durch Entfernen des Äthers bei normaler Temperatur und dadurch bewirkte Abkühlung ausgeschieden. Der Rest wird durch Versetzen des öligen Rückstandes mit Essigester und Fällen mit Petroläther erhalten. Die Umkristallisation von 5.0 g Rohprodukt wird aus 25 ccm Essigester vorgenommen. Schmp. 134°; Ausb. 6.3 g roh, 5.0 g rein (81% d. Th.).

$C_{14}H_{12}O_3$  (228.2) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.67 H 5.21

12) Lacton der 1-Phenyl-cyclohexanol-(3)-essigsäure-(4) (XIII): 11.0 g Lacton XI werden warm in 150 ccm reinem Äthanol gelöst und vor dem Erkalten mit 10.0 g 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 50 ccm Äthanol bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Innerhalb von 4 Stdn. werden 710 ccm Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird abzentrifugiert und der Alkohol i. Vak. verdampft. Der Rückstand wird in der ber. Menge 1*n*NaOH gelöst und mit Raney-Nickel wiederum bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Es werden in 1–2 Stdn. noch 600 ccm Wasserstoff absorbiert. Nach Absaugen des Katalysators wird die alkal. Lösung angesäuert und durch Aufkochen lactonisiert. Das Öl wird in Äther aufgenommen<sup>13)</sup> und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers verbleiben 5.2 g Lacton (50% d. Th.) vom Sdp.<sub>0.17</sub> 152° als salbenartige Masse von fauligem Geruch.

$C_{14}H_{16}O_2$  (216.2) Ber. C 77.74 H 6.96 Gef. C 77.27 H 7.39

13) 1-Phenyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(4) (XII): Die beim Ansäuern des Natriumhydrogencarbonat-Auszuges des Versuches Nr. 12 erhaltenen Kristalle bestehen hauptsächlich aus dieser Säure. Sie wird zur Befreiung von verunreinigender 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4) in Äther gelöst, der Äther verdampft und die verbliebenen Kristalle aus Essigester-Petroläther umkristallisiert; Schmp. 94°.

14) Lacton der 1-Phenyl-cyclohexanol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (XIV): 1 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator wird in 20 ccm Äthanol reduziert, mit 8.8 ccm einer 0.5 millimolaren Lösung von  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  in Äthanol vergiftet, 2.0 g (0.0088 Mol) Lacton XI zugegeben und bis zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff hydriert. Nach Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Äthanols i. Vak. kristallisiert das Lacton aus, das aus wenig heißem Äthanol umkristallisiert wird. Die Mutterlaugen werden durch Einspritzen von Wasser bis zur Trübung aufgearbeitet. Weiße Nadelbüschel vom Schmp. 124°. Mindestens 1.0 g eines glasigen Polymerisationsproduktes bleiben in der Mutterlauge.

$C_{14}H_{14}O_3$  (230.2) Ber. C 73.03 H 6.13 Gef. C 72.53 H 6.14

15) 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexandion-(3.5) (XV): Die Darstellung erfolgt aus 192.0 g (1.02 Mol) Cuminal-aceton und 170.0 g (1.06 Mol) Malonsäure-diäthylester analog Nr. 9. Schmp. 210°; Ausb. 137.0 g (60% d. Th.).

$C_{15}H_{18}O_2$  (230.1) Ber. C 78.39 H 7.88 Gef. C 78.16 H 7.78

<sup>13)</sup> An dieser Stelle kristallisieren etwa 4.0 g 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4) auf Grund der Schwerlöslichkeit in Äther aus.

16) 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (XVI): Eine Lösung aus 2.3 g Natrium in 40 ccm absol. Äthanol wird mit 23.0 g XV im Bombenrohr bis zur Lösung der Kristalle auf 100° erhitzt (etwa 1/2 Stde.). Dann werden 33.4 g (0.2 Mol) Bromessigester zugefügt und 4 Stdn. bei 100° gehalten. Nach dem Erkalten wird der Reaktionsbrei mit Wasser und Essigester versetzt und die wäbr. Phase vom Essigester abgetrennt. Der Essigester wird noch zweimal mit 2n Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ausgeschüttelt und zur getrennten Aufarbeitung beiseite gestellt. Die Carbonat-Ausschüttelung und die primär abgetrennte wäßrige Phase werden mit Essigester, dann mit Äther extrahiert, von restlichem Äther durch Erwärmen befreit und mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert, wobei der rohe Ester ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester beträgt die Ausbeute 9.2 g (29% d.Th.); Schmp. 151–152°. Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 148°. Sie ist unbeständig und zerfließt nach wenigen Tagen.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (334.2) Ber. C 68.22 H 7.24 Gef. C 68.25 H 7.88

17) 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4) (XVI, R''=H): 32.0 g XVI werden mit 200 ccm 2n NaOH 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Säure kristallisiert aus Wasser sehr verzögert und bleibt lange kolloidal gelöst. Dichte Nadelbüschel aus Methanol vom Schmp. 196°; Ausb. 31.0 g roh, 24.8 g rein (87% d.Th.).

18) 1-[*p*-Cumyl]-3-[carbäthoxymethyl-oxy]-cyclohexen-(3)-ol-(3)-on-(5) (XVII): Die Verbindung erscheint als Nebenprodukt bei dem Ansatz Nr. 16. Die mit 2n Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ausgezogenen Essigesterlösungen werden mit Calciumchlorid getrocknet, der Essigester abdestilliert und das verbliebene Öl i. Hochvak. destilliert. Farbloses, äußerst dickflüssiges Öl vom Sdp.<sub>0.20</sub> 178°, das bei der Verseifung quantitativ in 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexandion-(3.5) übergeht.

19) Lacton der 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexen-(3)-ol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (XVIII): 10.0 g Säure Nr. 17 werden mit 50 ccm Acetylchlorid 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verjagen des Acetylchlorids i. Vak. wird der ölige Rückstand mit dem doppelten Volumen Essigester versetzt, mit Petroläther bis zur Trübung verdünnt und zur Kristallisation kaltgestellt. Ausb. 4.2–5.7 g (45–61% d.Th.); drusenförmige Nadeln aus Essigester/Petroläther.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (270.2) Ber. C 75.57 H 6.70 Gef. C 73.99 H 6.58

20) Lacton der 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexanol-(3)-essigsäure-(4) (XIX): 5.4 g Lacton XVIII werden in 80 ccm Äthanol gelöst und mit der gleichen Menge Palladium-Bariumsulfat-Katalysator analog Nr. 12 hydriert. Innerhalb von 4 Stdn. werden 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen, das dritte Mol. i. Ggw. von Raney-Nickel in alkalischer Lösung innerhalb von 3 Stdn. Gelbliches, fast festes Öl von faulem Geruch und scharfem Geschmack vom Sdp.<sub>0.27</sub> 189–190°. Ausb. 3.3 g (60% d.Th.).

21) Lacton der 1-[*p*-Cumyl]-cyclohexanol-(3)-on-(5)-essigsäure-(4) (XX): Abweichend von der Bildung der homologen Lactone VIII und XIV ist dieses Lacton auch ohne Vergiftung des Katalysators zu erhalten. Es kann aber auch die 0.5 mMol entspr. Menge Eisen(III)-chlorid zugesetzt werden. Sonst werden 1.0 g Lacton XVIII in 30 ccm Äthanol mit 0.5 Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 0.75 Mol. Wasserstoff wird der Katalysator abzentrifugiert und der Alkohol bei normaler Temperatur i. Vak. verdampft. Während des Abdampfens scheiden sich weiße Kristalle ab, die von wenig verbleibender Mutterlauge abgetrennt und getrocknet werden. 400 mg Rohprodukt werden aus 2 ccm Essigester durch Zugabe von 8–10 ccm Petroläther umkristallisiert. Schuppenförmige Kristallblättchen vom Schmp. 125°.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (272.2) Ber. C 75.02 H 7.42 Gef. C 75.22 H 7.92

22) 1-Phenyl-3-oxo-cyclohexen-(4)-ol-(5)-acetat (XXI): 3.0 g IX werden mit 12 ccm Acetanhydrid 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Sdp.<sub>0.3</sub> 165–170°; Ausb. 2.4 g.

23) 3-Phenyl-cyclohexanon-(1) (XXII): 2.0 g XXI werden in Alkohol mit 1.0 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Es werden 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen; Sdp.<sub>15</sub> 155–157°.

Semicarbazon: Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 166–167°.