

gegebenen Natronlauge sofort neutralisiert, der Rest jedoch immer langsamer, so daß sich die Titration über 4 Tage hinzog.

Oxydation von *d*-Glucose mit 3 Moll. Perjodat: 0.03 Mol Glucose (+ H<sub>2</sub>O; 5.73 g) wurden in 40 ccm Wasser, dem 1 ccm *n* HCl zugesetzt war, gelöst. In die Lösung wurden nach und nach unter Rühren 0.09 Mol (19.2 g) Natriummetaperjodat unter Eiskühlung eingetragen. Nach 14stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde von dem ausgefallenen Natriumjodat abgesaugt und die Lösung im Exsiccator über Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ccm Methanol kalt extrahiert und das Methanol i. Vak. wieder vertrieben. Von den zurückbleibenden 2.95 g Öl wurden 1.18 g in 40 ccm Wasser gelöst und 0.02 Mol (2.8 g) Dimedon in 12.5 ccm Methanol sowie 6 ccm 2 *n* NaOH zugefügt. Nach 4 Stdn. wurde mit 12 ccm 2 *n* HCl versetzt und mit Natriumacetat auf *p*<sub>H</sub> 7 eingestellt. Es fielen 2.14 g (53% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 185–188° aus, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol konstant bei 195.5° schmolzen; der Schmelzpunkt des Kondensationsprodukts von Dimedon mit *d*-Glycerinaldehyd ist in der Literatur<sup>18)</sup> mit 190–201° angegeben. Zur Analyse wurde bei 80° i. Hochvak. getrocknet; kein Gew.-Verlust.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (334.3) Ber. C 68.26 H 7.81 Gef. C 68.41 H 7.92

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +2.62° × 12.5/0.0911 × 2 = +181° (in absol. Alkohol); Lit.<sup>18)</sup>: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup>: +197.5°.

## 249. Karl W. Rosenmund und Horst Herzberg\*): Synthesen in der Reihe der Anthelmintika, V. Mittel.: Die Darstellung des 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalins\*\*)

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 18. August 1954)

Das zur Darstellung santonin-ähnlicher Stoffe benötigte 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin wird erneut in einem Sechs-Stufenverfahren aufgebaut. Durch die Wahl eines geeigneten Ausgangsstoffes (*vic.-m*-Xylenol) werden zwei bisher nicht isolierbare Zwischenprodukte gefaßt und die Ausbeuten an 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin verdoppelt.

Als Ausgangsmaterial für die in der VI. Mittel.<sup>1)</sup> zu beschreibende Darstellung von santonin-ähnlichen Stoffen benötigten wir das 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (VIII).

Grundsätzlich ist die Synthese cyclischer 1.3-Diketone des Dekalins auf folgendem Wege durchführbar:

1-Acetyl-cyclohexen-(1) wird mit Hilfe von Natriummalonester in einer Art Michael-Kondensation in den 1.3-Dioxo-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester übergeführt, der durch eine Ketonspaltung in das 1.3-Dioxo-dekalin umgewandelt wird<sup>2)</sup>.

<sup>18)</sup> H. O. L. Fischer u. E. Baer, *Helv. chim. Acta* **17**, 628 [1934].

\*) Dissertat. Kiel, 1953.

\*\*\*) IV. Mittel.: K. W. Rosenmund, H. Herzberg u. H. Schütt, *Chem. Ber.* **87**, 1258 [1954].

<sup>1)</sup> VI. Mittel.: K. W. Rosenmund u. H. Herzberg, *Chem. Ber.* **87**, 1581 [1954]. nachstehend.

<sup>2)</sup> G. A. R. Kon u. M. Qu. Khuda, *J. chem. Soc. [London]* **1926**, 3071.

Diese Methode ist von L. Rucicka, D. R. Koolhaas und A. H. Wind<sup>3)</sup> zur Synthese des 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalins (VIII) herangezogen worden. Dabei gelang es aber nicht, den aus 1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(1) (IV) und Natriummalonester entstehenden 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester (VI) definiert und kristallin zu erhalten. Das an seiner Stelle isolierte ölige Rohprodukt ergab bei der anschließenden Ketonspaltung nur geringe Mengen des entsprechenden cyclischen Diketons. Es war nun unsere Aufgabe, zur Darstellung des Diketons VIII einen präparativ besseren Weg zu finden.

Einen Fingerzeig, auf welche Weise dies zu erreichen war, gab die Nacharbeitung der Versuche Rucickas<sup>3)</sup>, die, in Analogie zu den oben erwähnten, den Aufbau des 1.3-Dioxo-10-methyl-dekalins bezweckten. Auch hier wurde bei der Kondensation von 1-Methyl-2-acetyl-cyclohexen-(1) mit Natriummalonester an Stelle des 1.3-Dioxo-10-methyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylesters ein Öl erhalten, dessen Analysenwert auf ein Gemisch mehrerer Stoffe hinwies. Und zwar wurde das 1-Methyl-cyclohexanol-(2) mit Kaliumhydrogensulfat dehydratisiert zum 1-Methyl-cyclohexen-(1), dieses nach Darzens acetyliert und nach Michael umgesetzt.

Unter strikter Einhaltung der von Rucicka gegebenen Versuchsbedingungen erhielten auch wir ein nicht kristallisierendes Öl. Bei einer zweiten Versuchsreihe dagegen, in der wir die Dehydratisierung anstatt mit Kaliumhydrogensulfat mit Schwefelsäure ausführten, bildete sich neben dem öligen Produkt ein kristalliner Anteil, der mit dem von G. R. (1cm<sup>4</sup>) beschriebenen 1.3-Dioxo-10-methyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester identisch war. Daraus ging hervor, daß die Ursache der verschiedenen Befunde in einem variierenden Reinheitsgrad des verwendeten 1-Methyl-cyclohexen-(1) liegen konnte.

Nun ist seit langem bekannt, daß die Dehydratisierung des *trans*-1-Methyl-cyclohexanols-(2) langsamer verläuft als die des entsprechenden *cis*-Isomeren, was sich nur durch begünstigte *trans*-Abspaltung erklären läßt<sup>5)</sup>. C. C. Price<sup>6)</sup> untersuchte den quantitativen Verlauf der Dehydratisierung und fand 30–50% 1-Methyl-cyclohexen-(1); der Rest bestand aus 3-Methyl-cyclohexen-(1). Allerdings scheint das Verhältnis der isomeren Methyl-cyclohexene von der Natur des dehydratisierenden Mittels abhängig zu sein.

Ging man aber bei der Synthese des 1.3-Dioxo-10-methyl-dekalins von einem Methyl-cyclohexen-Gemisch aus, so entstanden bei der anschließenden Acetylierung drei durch die Lage der Doppelbindung sich unterscheidende Methyl-acetyl-cyclohexene. Diese ergaben bei der Michael-Kondensation ebenfalls drei, durch die Stellung der Methylgruppe verschiedene Methyl-1.3-dioxo-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester, deren Trennung auf Grund ihrer großen Ähnlichkeit nicht möglich war.

Das änderte sich, als wir das 1-Methyl-cyclohexen-(1) konstitutionell einwandfrei aus Cyclohexanon mit Hilfe der Grignard-Reaktion aufbauten<sup>7)</sup>. Nun erhielten wir den 1.3-Dioxo-10-methyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester sofort einheitlich und in guter Ausbeute.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen auf die Dimethylreihe übertragen, zeigte einmal, daß ein Erfolg weitgehend von der Wahl geeigneter Ausgangsstoffe abhing, zum andern, daß nur eine übersichtlich verlaufende Reaktionsfolge die Synthese eines einheitlichen Endproduktes möglich machte. Als ein geeigneter Ausgangsstoff erschien uns das 1.3-Dimethyl-cyclohexanol-(2) (II). Leider waren die zu seiner Darstellung bekannten Verfahren recht unbefriedigend.

<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 14, 1151 [1931].

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1935, 735.

<sup>5)</sup> G. Vavon u. M. Barbier, Bull. Soc. chim. France 49, 567 [1931].

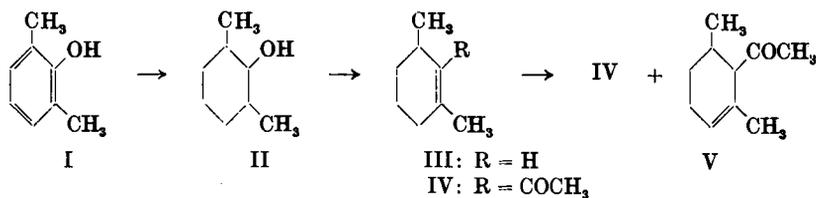
<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. 61, 1847 [1939].

<sup>7)</sup> Vorschrift nach A. I. Vogel, J. chem. Soc. [London] 1938, 1332.

Die älteren von A. Haller und R. Cornubert<sup>8)</sup> sowie Rucicka<sup>3)</sup> ausgearbeiteten Methoden, die in einer Methylierung von 1-Methyl-cyclohexanon-(2) bestehen, führen kaum zu reinen Produkten<sup>9)</sup>. Dagegen ist die von P. A. Plattner, A. Fürst und J. Hellerbach<sup>10)</sup> gegebene Vorschrift nach den Untersuchungen von R. Cornubert und Mitarbb.<sup>11)</sup> zuverlässig, gibt aber unbefriedigende Ausbeuten.

Wir fanden eine bessere Methode in der Druckhydrierung von *vic.*-m-Xylenol (I). Das Verfahren hat vor allen anderen den Vorzug, daß es aus einer einzigen Stufe besteht. Es gibt Ausbeuten bis zu 90% d. Theorie.

In der folgenden Reaktionsstufe wurde der Alkohol II mit 30-proz. Schwefelsäure dehydratisiert. Dabei konnte sich nur ein in der Lage der Doppelbindung einheitliches Dimethyl-cyclohexen (III) bilden<sup>12)</sup>.

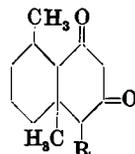


In der sich nun anschließenden Reaktionsstufe sollte aus dem Olefin III mit Hilfe der Darzens-Kondensation ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton, das 1,3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(1) (IV) aufgebaut werden.

Bei der Darzens-Kondensation<sup>13)</sup> wird Cyclohexen und Acetylchlorid i. Ggw. von Zinn(IV)-chlorid zur Reaktion gebracht. Es bildet sich intermediär ein Chlorketon, das 1-Acetyl-2-chlor-cyclohexan, aus welchem mit Diäthylanilin Chlorwasserstoff unter Bildung von 1-Acetyl-cyclohexen-(1) herausgespalten wird.

Entsprechend der Wichtigkeit der Reaktion war sie oft Gegenstand systematischer Untersuchungen<sup>14)</sup>. Diese haben jedoch in keinem Falle Verbesserungen gebracht. Am vorteilhaftesten, jedenfalls nach unseren Erfahrungen, erwies sich noch immer eine strikte Anlehnung an die alte, von Darzens gegebene Vorschrift.

Diese bewährte sich auch bei der Übertragung auf das Olefin III zur Darstellung von IV. Auch hier wird intermediär ein Chlorketon gebildet. Erwähnt sei, daß es uns trotz umfangreicher Ansätze nicht gelang, diese Verbindung völlig zu dehalogenieren. Immer blieben 1–1.5% Chlorketon zurück. Ein völlig chlorfreies Produkt erhielten wir bei der Verwendung von Acetanhydrid an Stelle von Acetylchlorid.



- VI: R = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
VII: R = CO<sub>2</sub>H  
VIII: R = H

<sup>8)</sup> C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 157, 179 [1913].

<sup>9)</sup> C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 170, 700 [1920]; zit. nach C. 1920 I, 891.

<sup>10)</sup> Helv. chim. Acta 30, 100 [1947]. <sup>11)</sup> Bull. Soc. chim. France 1950, 631.

<sup>12)</sup> Mit dieser Bemerkung werden die stereoisomeren Verhältnisse der Verbindung nicht berührt.

<sup>13)</sup> G. Darzens, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 150, 707 [1910], zit. nach C. 1910 I, 1785.

<sup>14)</sup> E. Royals u. C. M. Hendry, J. org. Chemistry 16, 1147 [1950].

Das bei der Darzens-Kondensation gebildete Dimethyl-acetyl-cyclohexen ist kein einheitlicher Stoff, sondern ein Gleichgewichtsgemisch zweier Verbindungen. Eine von ihnen ist mit Sicherheit das gewünschte 1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(1) (IV), die andere wahrscheinlich das 1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(3) (V). Das Verhältnis dieser beiden Verbindungen dürfte etwa 60:40 betragen.

Mit Hilfe der heute gültigen Anschauungen über derartige Reaktionsmechanismen läßt sich folgende Erklärung geben: Nach Eintritt des Acetylrestes spaltet das intermediär gebildete Carbeniumion entweder ein Proton ab, oder es addiert Chlor unter Bildung des entsprechenden Chlorketons. Im ersteren Falle kann gemäß der Taftschen Regel durch den sehr geringen Aciditätsunterschied des zur Carbonylgruppe  $\alpha$ - und  $\gamma$ -ständigen H-Atoms keine streng orientierte Abspaltung erfolgen, d.h. es wird sich das oben erwähnte Cyclohexengemisch bilden. Aber auch im zweiten Falle entsteht dieses Gemisch, hier durch die begünstigte *trans*-Dehalogenierung des intermediär gebildeten Chlorketons.

Bei der Weiterführung unserer Synthese störte das Strukturisomeren-Gemisch jedoch nicht, da nur das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton die Michael-Kondensation eingehen konnte, während das zweite, das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte, als Neutralstoff zurückblieb und entfernt wurde.

Wie schon erwähnt, wird bei der Michael-Kondensation ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton mit Natriummalonester umgesetzt. In der ersten Phase der Reaktion addiert sich der Natriummalonester an die Doppelbindung des 1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexens-(1), während in der zweiten Phase durch intramolekulare Esterkondensation Ringschluß eintritt.

Während nun die Umsetzung des 1-Acetyl-cyclohexens-(1) nach Michael mit ausgezeichneten Ausbeuten verläuft, gelang es uns nicht, durch Übertragung der hier üblichen Bedingungen auf die Dimethylreihe über eine Ausbeute von 7% an dem gewünschten 8.10-Dimethyl-1.3-dioxo-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester (VI) hinauszukommen. In der Hauptsache wurden die eingesetzten Ausgangsstoffe unverändert zurückgewonnen. Eine derartig geringe Tendenz zur Bildung des Diketoesters mit der angulären Methylgruppe (VI) dürfte hauptsächlich auf sterische Hinderung zurückzuführen sein.

Hierfür spricht u.a., daß durch Verlängerung der Reaktionszeit von 1 auf 12 Stdn. die Ausbeute an VI verdoppelt wurde.

Weiter ließ sich aus unserer Annahme folgern, daß, entspr. dem Reaktionsgleichgewicht, das sich bei einer sterischen Hinderung einstellt, die zurückgewonnenen Ausgangsstoffe bei erneuter Umsetzung einen weiteren Prozentsatz an Dioxoester VI ergeben müßten. Das war tatsächlich der Fall. Wir erreichten nach mehrfachen Ansätzen eine Ausbeute von 45–50% an Ester VI, ber. auf ursprünglich vorhandenes Dimethyl-acetyl-cyclohexen.

Die nun folgende Reaktionsstufe sollte uns mit Hilfe einer Ketonspaltung zum 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (VIII) führen. Durch das Vorhandensein dreier lockernder Carbonylgruppen war zu erwarten, daß mit der Ketonspaltung leicht eine zweite Reaktion, die Säurespaltung, konkurrieren würde.

Die Ketonspaltung des analogen 1.3-Dioxo-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylesters ist von mehreren Verfassern untersucht worden. Die Literaturangaben waren recht widersprechend. R. Kon und M. Khuda\*) erreichten mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge eine Ketonspaltung. Bei der Verwendung von Barytwasser trat Säurespaltung ein.

R. P. Linstead und A. F. Millidge<sup>15)</sup> verseiften das Methyl-Homologe mit Barytwasser und erhielten das Diketon in 75-proz. Ausbeute. Rucicka und Mitarbb.<sup>3)</sup> hielten 20-proz. alkoholische Kalilauge für säurespaltend und versuchten die Ketonspaltung mit 15-proz. Salzsäure. C.-K. Chuang und Y.-L. Tien<sup>16)</sup> erhielten das Diketon durch Verseifung mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge, wogegen die Anwendung von verd. Salzsäure zu Spaltprodukten führte.

Bei der Nacharbeitung dieser Versuche klärten wir die Diskrepanz der Befunde dahin auf, daß der Verlauf der Reaktion außerordentlich von den angewandten äußeren Bedingungen abhängig ist; z. B. ist es unter Umständen entscheidend, in welcher Weise das Erhitzen vorgenommen wird. Das trifft besonders für die Verseifung mit Salzsäure oder Barytwasser zu. Eine säurespaltende Wirkung von alkohol. Kalilauge jedoch konnten wir in keinem Falle feststellen.

Die Verseifung des 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylesters (VI) haben wir immer mit 2 *n* wässriger Natronlauge ausgeführt. Hierbei ergab sich, daß die zum Ester VI zugehörige 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4) (VII) recht beständig war und sich nahezu quantitativ, wenn auch nicht in ganz reiner Form, isolieren ließ. Sie gab, wie auch der dazugehörige Ester VI, mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Enolreaktion.

Durch trockenes Erhitzen wurde die Säure VII decarboxyliert. Das nun gebildete 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (VIII) gab keine Enolreaktion mehr, stimmte aber sonst nach Schmelzpunkt und Eigenschaften mit der von Rucicka beschriebenen Verbindung<sup>3)</sup> überein. Damit war es uns gelungen, durch die Wahl von *vic.-m*-Xylenol als Ausgangsstoff den bisher nicht rein darstellbaren 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester (VI) sowie dessen freie Säure VII zu gewinnen und die Ausbeute an dem wichtigen Diketon, dem 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin, gegenüber einem bekannten Verfahren zu verdoppeln.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für Unterstützung der Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

1. 1.3-Dimethyl-cyclohexanol-(2) (II): 61.0 g käufliches *vic.-m*-Xylenol (2.6-Dimethyl-phenol) (I) werden mit 180 ccm dest. Wasser aufgeschlämmt und 40 ccm 50-proz. Raney-Nickel in Wasser hinzugefügt. Der auf 80° vorgeheizte Rührautoklav wird verschlossen und nach zweimaligem Spülen 130 Atm. Wasserstoff aufgepreßt. Im Verlauf von 2 Stdn. wird die Temperatur auf 130° gesteigert. Nach weiteren 2 Stdn. fällt der Druck auf 80 Atm. ab und sinkt langsam weiter. Die Hydrierung wird unterbrochen, der Autoklavinhalt alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Es gehen 60.6 g rohes Dimethyl-cyclohexanol über. Es wird in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Verdampfen des Äthers i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>18</sub> 80–82°; Ausb. 53.0–56.0 g (84–90% d. Th.).

Aus dem Destillationsrückstand der Wasserdampfdestillation wird das Raney-Nickel abgesaugt und das Filtrat angesäuert. Bei der folgenden Wasserdampfdestillation gehen 2.0–3.0 g nicht hydriertes *vic.-m*-Xylenol über.

2. 1.3-Dimethyl-cyclohexen-(1) (III): 50.0 g des Alkohols II werden in einem 100-ccm-Destillierkolben mit 10 ccm verd. Schwefelsäure (1 + 2) vermischt und auf 140–160° Ölbadtemperatur erwärmt. Das überdestillierende Cyclohexen-Wassergemisch wird in einem absteigenden Kühler verdichtet. Am Ende der Reaktion, nach etwa 3 bis

<sup>15)</sup> J. chem. Soc. [London] 1936, 478.

<sup>16)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 25 [1936].

5 Stdn., riecht das Destillat stark nach Schwefeldioxyd. Es wird mit Kochsalz gesättigt, die organische Phase abgetrennt, mit etwas verd. Natronlauge gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und über Natrium abdestilliert. Sdp.<sub>758</sub> 124–129°; Ausb. 85% der Theorie.

3. a) 1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(1) (IV) (Acetylchloridmethode): In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührwerk, Tropftrichter, Thermometer und Calciumchlorid-röhren werden mit Hilfe einer Eis-Kochsalzmischung 400 ccm Schwefelkohlenstoff und 170.0 g Zinn(IV)-chlorid auf  $-10^{\circ}$  abgekühlt. Sodann läßt man unter Rühren eine ebenfalls vorgekühlte Mischung von 71.0 g 1.3-Dimethyl-cyclohexen-(1) und 54.0 g Acetylchlorid zutropfen, wobei sorgfältig darauf geachtet wird, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über  $-5^{\circ}$  steigt. Die Zugabe des Cyclohexen-Acetylchlorid-Gemisches ist nach  $1-1\frac{1}{2}$  Stdn. beendet. Es wird noch 2 Stdn. gerührt, dann das Gemisch sich selbst überlassen. Am nächsten Tage wird auf  $0^{\circ}$  abgekühlt, durch Zugabe von etwa 400 g Eis in kleinen Stückchen unter heftigem Umrühren zersetzt und solange gerührt, bis sich zwei deutliche Phasen gebildet haben. Die untere wäßrige Schicht wird vom Schwefelkohlenstoff abgetrennt, zweimal mit frischem Schwefelkohlenstoff gewaschen, die vereinten Schwefelkohlenstoffauszüge mit Wasser und dann mit Hydrogencarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen und 2 Stdn. mit Calciumchlorid getrocknet. Nun wird das Reaktionsprodukt in einen geräumigen Schliffkolben, in dem 70.0 g Diäthylanilin vorgelegt sind, filtriert und der Schwefelkohlenstoff abdestilliert. Gegen Ende wird das Wasserbad gegen ein Ölbad vertauscht und die Temperatur langsam auf  $150^{\circ}$  gesteigert. Sobald kein Destillat mehr übergeht, wird ein genügend langes Steigrohr aufgesetzt und 3 Stdn. auf  $180-190^{\circ}$  erhitzt.

Das wieder mit Eis gekühlte Produkt wird mit 200 ccm Äther versetzt, durch Ausschütteln mit  $2n\text{HCl}$  vom Anilin befreit, die Ätherphase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 42–47 g (44–48% d.Th.) eines farblosen, nach Pfefferminz riechenden Öls vom Sdp.<sub>14</sub>  $85-95^{\circ}$ .

b) Acetanhydrid-Methode: In einem 500-ccm-Dreihalskolben, mit mechanischer Rührung, Calciumchloridrohr und Thermometer, werden 44.0 g 1.3-Dimethyl-cyclohexen-(1) (0.3 Mol) und 41.0 g Zinn(IV)-chlorid (0.2 Mol) auf  $0^{\circ}$  abgekühlt. Unter schnellem Rühren läßt man 20.5 g Acetanhydrid (0.2 Mol) hinzutropfen. Sobald die Temperatur der Reaktionslösung auf  $28^{\circ}$  gestiegen ist, wird die Tropfgeschwindigkeit so geregelt, daß die Temperatur nicht über  $30^{\circ}$  steigt. Nach 30 Min. ist die Zugabe des Acetanhydrids beendet. Der Reaktionsbrei wird so zäh, daß die Rührung abgestellt werden muß. Durch allmähliches Hinzufügen von 100 g Eisstückchen wird das rote harzige Produkt zersetzt, wobei es langsam in Lösung geht. Die Lösung wird ausgeäthert, der Äther mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und nach dem Verdunsten des Äthers destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht beim Sdp.<sub>11</sub>  $84-91^{\circ}$  das farblose, leicht bewegliche Öl über. Die Ausb. beträgt 19.0 g (31% d.Th.).

4. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4)-äthylester (VI): Zu einer Natriumäthylatlösung aus 8.1 g (0.35 Mol) Natrium in 140 ccm absol. Äthanol läßt man unter mechanischer Rührung 64.0 g (0.4 Mol) Malonsäure-diäthylester in schneller Folge hinzutropfen. Ohne die weiße Fällung des Natriummalonesters zu beachten, werden 45.0 g Dimethyl-acetyl-cyclohexen (0.3 Mol) zugegeben und die Mischung 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird im Ölbad 10 Stdn. auf  $105^{\circ}$  erhitzt und über Nacht stehengelassen.

Der Alkohol wird i. Vak. verdampft, das gelbe, salbenartige Produkt mit der vierfachen Menge kalten Wassers durchgeschüttelt, mit  $2n\text{HCl}$  gegen Kongorot angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit  $2n\text{Na}_2\text{CO}_3$  ausgezogen (fünfmal), diese mit verd. Salzsäure angesäuert und unter guter Kühlung 2 Stdn. beiseite gestellt. Nach dieser Zeit ist das zuerst ausfallende gelbe Öl kristallinisch erstarrt. Ausb. 12.5 g.

Der Ätherauszug, der den Malonsäure-diäthylester und das nicht umgesetzte Dimethyl-acetyl-cyclohexen enthält, wird vom Äther befreit und 3 Stdn. mit einem Überschuß an wäßriger 30-proz. Natronlauge unter stetem Rühren verseift. Die obere organische Schicht wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das so zurückgewonnene Dimethyl-acetyl-cyclohexen wird mit der ber. Menge Natriummalonester erneut zur Reaktion gebracht. Ausb. 9.5 g.

Die Rückstände werden wie oben aufgearbeitet und noch zweimal umgesetzt. Gesamtausb. 31.5 g (42% d. Th.).

Nach dem Umkristallisieren aus Essigester wird der Ester VI in kleinen, balkenförmigen Nadeln erhalten, die bei 135° schmelzen. Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung eine rotbraune Enolreaktion.

$C_{15}H_{22}O_4$  (266.3) Ber. C 67.64 H 8.32 Gef. C 66.79 H 8.22

5. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4) (VII): 30.0 g Ester VI werden in 300 ccm wäßriger 2*n* NaOH gelöst und 8 Stdn. bei 70° verseift. Die alkalische Lösung wird auf 0° abgekühlt und vorsichtig mit verd. Salzsäure gegen Kongorot angesäuert. Die vorher braune Lösung wird milchig trübe, und nach kurzem Reiben fällt die freie Carbonsäure in dichten Flocken aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch einige Stunden in den Eisschrank gestellt. – Ausb. quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt die Substanz bei 136–138° unter Gasentwicklung. Sie gibt mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Enolreaktion.

6. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (VIII): 26.0 g Säure VII werden in einem langhalsigen 250-ccm-Kolben im Schwefelsäurebad auf 130° erhitzt. Unter Schmelzen setzt eine kräftige Gasentwicklung ein, die durch Umrühren der Masse gefördert wird. Zur Vervollständigung der Decarboxylierung wird die Temperatur noch 5 Min. auf 165° gesteigert. Die nach dem Erkalten erstarrte Masse wird aus Essigester umkristallisiert. Die rein weißen Kristalle zeigen Schmelzpunkt und Eigenschaften, wie sie von Rucicka<sup>3)</sup> beschrieben worden sind. Die Ausb. beträgt 18 g (90% d. Th.).

Ein besonders reines Produkt erhält man durch anschließende Destillation i. Hochvak.; Sdp.<sub>0.09</sub> 165–170°.

## 250. Karl W. Rosenmund und Horst Herzberg\*): Synthesen in der Reihe der Anthelmintika, VI. Mitteil.\*\*): Die Darstellung santonin-ähnlicher Stoffe

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 14. August 1954)

Die Bromessigester-Kondensation läßt sich mit 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin ähnlich wie mit Dimedon ausführen. Sie führt zu einer *C*-substituierten Diketo-dekalin-essigsäure, die der Santonin-Reihe nahesteht. Deren Reduktion zu der wichtigen Monoketosäure gelingt katalytisch über die Enol-Acetate. Weiter wird gefunden, daß sich auch die Enol-Äther cyclischer 1.3-Diketone katalytisch zu Monoketonen reduzieren lassen.

In der IV. Mitteil.<sup>1)</sup> haben wir von einer neuartigen Synthese hydroaromatischer  $\gamma$ -Lactone berichtet.

Wir kondensierten die Alkalisalze cyclischer 1.3-Diketone vom Typ des Dimedons mit Bromessigester zu *C*-substituierten Cyclohexandion-(1.3)-essigsäure-(2)-estern, wobei

\*) Dissertat. Kiel, 1953.

\*\*\*) V. Mitteil.: K. W. Rosenmund u. H. Herzberg, Chem. Ber. 87, 1575 [1954], vorstehend.

1) K. W. Rosenmund, H. Herzberg u. H. Schütt, Chem. Ber. 87, 1258 [1954].