

Steigerung der Temperatur von 25° bis auf 120°. Zur Feinreinigung wird die Substanz portionsweise mehrmals i. Hochvak. zwischen 25 und 45° resublimiert. Ausb. 15.5 g (74% d. Th.) $Be(C_5H_5)_2$.

$Be(C_5H_5)_2$ (139.2) Ber. C 86.28 H 7.24 Be 6.48 Gef. C 85.48 H 7.41 Be 6.10
Mol.-Gew. 134 (kryoskop. in Benzol)

Reaktion mit $FeCl_2$: Bei der Umsetzung von $Be(C_5H_5)_2$ mit $FeCl_2$ in Tetrahydrofuran nach der üblichen Methode¹¹⁾ wurden bei einem ca. 0.015 molaren Ansatz der Reaktionspartner nur 19% der theoretischen $Fe(C_5H_5)_2$ -Menge erhalten. Um das Mitreagieren des Lösungsmittels auszuschalten, wurde deshalb das Verfahren modifiziert. Aus 1.09 g (0.0066 Mol) wasserfreiem $FeCl_3$ und 0.224 g (0.004 Mol) Fe-Pulver wurde wie üblich in Tetrahydrofuran $FeCl_2$ dargestellt, dann das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand i. Vak. getrocknet, 50ccm absol. Diäthyläther zugegeben und schließlich mit 1.39 g (0.01 Mol) $Be(C_5H_5)_2$ umgesetzt. Nach anfänglich sehr lebhafter Reaktion wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und schließlich das gebildete $Fe(C_5H_5)_2$ nach Entfernen des Lösungsmittels i. Hochvak. sublimiert. Ausb. 1.42 g (76% d. Th.).

¹¹⁾ G. WILKINSON, F. A. COTTON und J. M. BIRMINGHAM, J. inorg. nucl. Chem. 2, 95 [1956].

KARL W. ROSENMUND und GUSTAV KOSITZKE

Synthese hydroaromatischer Ketolactone

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 31. Oktober 1958)

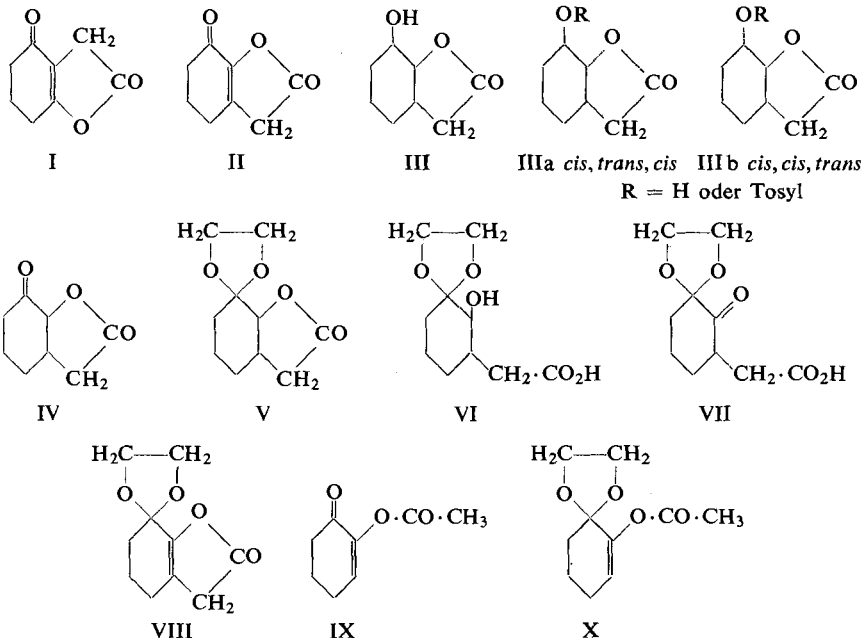
Es wird über die Synthese von Lactonen der Cyclohexandiol-(2.3)-, der Cyclohexanol-(2)-on-(3)- und der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) berichtet. Die sterischen Verhältnisse werden geklärt.

In einer Arbeit über die Darstellung von Enol-lactonen verschiedener 1.3-Diketone berichteten K. W. ROSENMUND, H. HERZBERG und H. SCHÜTT¹⁾ über eine Reaktion, die wegen ihrer Eigenart eine nähere Untersuchung rechtfertigt. Bei der Hydrierung des Enol-lactons der in 4-Stellung substituierten Cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1) (I) mit einem Palladium/Bariumsulfat-Katalysator resultiert eine Mono-keto-cyclohexanessigsäure, d. h. eine der beiden Carbonylgruppen wird in eine CH_2 -Gruppe umgewandelt. Die genannten Autoren machten wahrscheinlich, daß es sich um eine hydrierende Spaltung des Enol-lactons unter Eliminierung der enolisierten Keto-Gruppe im Lactonring handelt, während die freie Keto-Gruppe erhalten bleibt. Zur Sicherung dessen und um zu prüfen, ob auch andere Ketolactone dieser Hydrierung zugänglich sind, untersuchten wir die Reaktion am Enol-lacton der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (II)²⁾. Da diese noch nicht beschrieben ist, ihre Synthese jedoch u. E. zu interessanten Ergebnissen führt, möchten wir hier näher darauf eingehen.

¹⁾ Chem. Ber. 87, 1258 [1954].

²⁾ K. W. ROSENMUND, G. KOSITZKE und H. BACH, Chem. Ber. 92, 494 [1959], nachstehend.

Δ^2 -Cyclohexenylbromid wurde mit Natriummalonester zum Δ^2 -Cyclohexenylmalonester kondensiert. Dieser ließ sich mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxyd hydroxylieren. Der dabei entstehende 2,3-Dihydroxy-cyclohexylmalonester wurde



verseift und die Säure decarboxyliert, wobei das γ -Lacton der 2,3-Dihydroxy-cyclohexylessigsäure (III) entsteht. Diese Verbindung, zum ersten Male von K. D. PARANJAJE, N. L. PHALNIKAR und K. S. NARGUND³⁾ auf anderem Wege gewonnen, ist entgegen den Angaben dieser Autoren analysenrein darstellbar.

Bei der erwähnten *trans*-Hydroxylierung des Cyclohexenylmalonsäureesters ist für den Essigsäurerest sowohl eine *cis*- wie eine *trans*-Orientierung zum benachbarten Hydroxyl möglich. Obwohl eingehende Untersuchungen über die sterischen Verhältnisse bei der Hydroxylierung einer Doppelbindung mit Substituenten in Allyl-Stellung uns nicht bekannt geworden sind, glauben wir doch auf Grund unserer Versuche eine bevorzugte *trans*-Orientierung annehmen zu können. Man erhält zwei isomere Hydroxylactone, eines mit der Konfiguration *cis,trans,cis* (IIIa), das andere *cis,cis,trans* (IIIb), wobei der Essigsäurerest als Bezugsэлемент gewählt ist. Das Hauptprodukt ist das *trans*-Lacton.

Das Gemisch der Hydroxylactone (IIIa) und (IIIb) läßt sich trennen, wenn man die freie Hydroxylgruppe in 3-Stellung tosyliert. Man erhält dann nach fraktionierter Kristallisation zwei Verbindungen mit den Schmelzpunkten 101–103° und 134–135° und übereinstimmenden Analysenwerten. Wir ordnen der niedriger schmelzenden Verbindung die Konfiguration des *trans*-Lactons zu, was sich einmal aus sterischen

³⁾ J. Univ. Bombay 13, Pt. 3, 20 [1944]; zit. nach C. A. 39, 2288 [1945].

Gründen, indem man den Lactonring als Symmetrieeinheit ansieht, und zum anderen auf Grund der nachfolgenden Reaktionsstufen rechtfertigen läßt.

Bei Oxydation des 3-Hydroxyls im Isomerengemisch III mit CrO_3 in Eisessig erhält man das Lacton der 2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (IV) ebenfalls als Gemisch *cis*- und *trans*-Isomere, überwiegend aus dem hier kristallisierenden *trans*-Ketolacton bestehend. Von den reinen Tosylaten aus ist durch Enttosylierung und anschließende CrO_3 -Oxydation nunmehr ein guter Weg zu den reinen Stereoisomeren IV vorgezeichnet, wahrscheinlich reinere Produkte liefernd als die Methode von ABE und Mitarbb.⁴⁾, bei der die Trennung durch gelenkte *cis*- bzw. *trans*-Hydroxylierung des Cyclohexenylmalonesters erfolgt.

Um zur Cyclohexandion-(2,3)-essigsäure-(1) zu gelangen, mußte nun die in IV durch Lactonbildung verschlossene Hydroxylgruppe zur Ketogruppe oxydiert werden. Zur Öffnung des Lactonrings waren hierbei alkalische Bedingungen notwendig. Das Verfahren von R. R. RUSSELL und C. A. VANDER WERF⁵⁾, Oxydation mit Hypobromit, war hier nicht ohne weiteres anwendbar, da die Ketogruppe die Bildung bromhaltiger Verbindungen begünstigte. Zum Schutz der Ketogruppe überführten wir IV zunächst nach E. J. SALMI⁶⁾ mittels Äthylenglykols in das Äthylenketal V. Das *trans*-Isomere dieser Verbindung kristallisiert nach einigen Tagen. Die Kristalle schmelzen bei 60°. Der ölige Anteil, das *cis*-Isomere, macht nur 20% der Gesamtausbeute aus.

Ein Beweis für die *trans*-Natur des krist. Lactons ist die Tatsache der Aufspaltbarkeit zu einer stabilen Säure vom Schmp. 111°, dem Äthylenketal der *trans*-2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (VI), während die aus dem flüssigen Lacton entstehende Säure entsprechend ihrer *cis*-Konfiguration sofort den Lactonring wieder schließt.

VI bzw. das Isomerengemisch V der Ketal-lactone kann nun in guter Ausbeute mit Hypobromit in alkalischer Lösung zum einheitlichen Monoketal VII der Diketosäure oxydiert werden, da nunmehr jede Isomeriemöglichkeit aufgehoben ist. Das anfallende Öl kristallisiert nach kurzer Zeit, die Kristalle schmelzen bei 129–130° und geben ein Semicarbazon. Hydriert man die freie Ketogruppe mit Raney-Nickel in Äthanol, dem man einige Tropfen Natronlauge zugesetzt hat, so erhält man eine Hydroxysäure vom Schmp. 111°, die mit der oben beschriebenen Säure VI identisch ist. Diese Reaktion bestätigt noch einmal — gemäß der v. Auwers-Skita-Regel⁷⁾ — die konfigurative Zuordnung der kristallisierten Hydroxysäure zur *trans*-Reihe. Es ist auf dem geschilderten Wege möglich, aus dem Isomerengemisch V der Ketal-lactone über die Stufe der Ketosäure die *trans*-Form zu gewinnen.

Der Schutz der 3-ständigen Ketogruppe der Cyclohexandion-(2,3)-essigsäure-(1) durch Ketalisierung gibt die Möglichkeit, das ungesättigte Lacton der eindeutigen Konstitution VIII darzustellen. Erhitzt man die γ -Ketosäure (VII) mit Acetanhydrid unter Zugabe von etwas Natriumacetat, so kann man nach der Aufarbeitung das gebildete Enol-lacton unzersetzt im Vakuum destillieren. Man erhält ein farbloses Öl,

4) Y. ABE et al., J. pharmac. Soc. Japan **72**, 394 [1953]; C. A. **47**, 6357 [1953].

5) J. Amer. chem. Soc. **69**, 11 [1947]. 6) Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1803 [1938].

7) Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1752 [1920].

das sofort ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert, einen positiven Legal-Test⁸⁾ zeigt und sofort die theoretische Menge Brom addiert. Aus diesen Reaktionen kann man in Übereinstimmung mit den Arbeiten von M. S. NEWMAN⁹⁾ über die Lage der Doppelbindung in ungesättigten γ -Lactonen hier auf eine endocyclische Doppelbindung schließen. Dieses Enol-lacton kann mit Pd/BaSO₄ zum Äthylenketal des Lactons der 2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (V) hydriert werden. In neutraler Lösung bildet sich das kristallisierte *trans*-Lacton in 70-proz. Ausbeute, während in Eisessig nur 20% des anfallenden Öles kristallisieren, wobei jedes Mal genau ein Mol. Wasserstoff aufgenommen wird. Das Öl erweist sich als mit dem *cis*-Lacton identisch. Auch diese Ergebnisse sprechen bei Anwendung der v. Auwers-Skita-Regel für die Richtigkeit der oben vorgenommenen Zuordnung.

Daß das Äthylenketal diese Reaktion ohne Spaltung übersteht, deutet auf eine bemerkenswerte Stabilität des Dioxolanrings hin, die nach der Literatur^{10,11)} als unterschiedlich und von mancherlei Faktoren abhängig bekannt ist. Dies ergibt sich auch aus der Vielzahl der Mittel, die zu seiner Hydrolyse angewendet werden. Hier durchgeführte Versuche mit Eisessig, verdünntem Methanol und Oxalsäure verlaufen erfolglos. Erst beim Erwärmen mit 0,1 *n* HCl tritt eine Aufspaltung ein, und man erhält ein gelbes Öl, das unter merklicher Zersetzung destillierbar ist und nicht kristallisiert. Es liegt hier das Enol-lacton der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (II) vor.

Die Übertragung der Spaltungsversuche auf das gesättigte Ketal-lacton V gibt bessere Resultate. Hier ist die Reaktionszeit für die Spaltung des Ketals wesentlich kürzer, und das Ketolacton IV ist ohne Zersetzung destillierbar. Die eigenartige Konstitution (VIII) des ungesättigten Ketal-lactons setzt also der Spaltung einen größeren Widerstand entgegen. Um uns hierüber Klarheit zu verschaffen, wählten wir als Modellsubstanz das Monoenolacetat des Cyclohexandions-(1.2) (IX), dessen Konstitution derjenigen von II ähnelt.

Acetyliert man das Cyclohexandion-(1.2) mit Acetanhydrid, so erhält man nach relativ kurzer Reaktionszeit IX in guter Ausbeute. Es ist destillierbar, zersetzt sich aber nach einiger Zeit unter Gelbfärbung, gibt eine schwache Enolreaktion mit FeCl₃ in methanol. Lösung und ein nicht sehr beständiges Semicarbazon, das zur Charakterisierung geeignet ist. Das durch fraktionierte Destillation gereinigte IX wird sofort mit Glykol zum Äthylenketal X umgesetzt. Die durch Destillation gereinigte Verbindung ist wesentlich beständiger als IX und wird nur bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit langsam verseift.

Die Konstitution ergibt sich aus folgender Reaktion. Die Acetoxy-Gruppe ist alkalisch verseifbar zum Monoketal des Cyclohexandions-(1.2), das auch durch direkte Ketalisierung aus dem Diketon erhalten werden kann. Auch in X erweist sich der Ketalring als ähnlich schwer spaltbar wie in VIII; wenn man ihn, wie bei VIII beschrieben, öffnet, so ist eine partielle Entacetylierung des erwarteten IX unvermeidlich.

⁸⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. 2, S. 893, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1953.

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 233 [1945].

¹⁰⁾ W. S. ALLEN und S. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1028 [1955].

¹¹⁾ H. S. LINZ, Helv. chim. Acta **35**, 1385 [1953].

Dieses Ergebnis läßt eine gewisse Parallele zu unseren Versuchen erkennen, das Enol-lacton der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (II) aus dem entsprechenden Ketal in analysenreiner Form darzustellen.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für Unterstützung der Arbeit. G. Kositzke dankt der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für ein Stipendium.

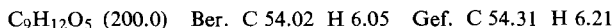
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Δ^2 -Cyclohexenylmalonsäure-diäthylester*: Zu einer Lösung von 1.2 g Natrium in 30 ccm absol. Äthanol gibt man 9 g *Malonsäure-diäthylester* und rührt, bis sich ein homogener Brei gebildet hat. Dann läßt man unter fortwährendem Rühren 10 g *Δ^2 -Cyclohexenylbromid* so langsam zutropfen, daß die Temperatur der Flüssigkeit 40° nicht übersteigt. Nachdem in ungefähr 15 Min. alles zugegeben ist, reagiert das Reaktionsgemisch neutral. Man dampft den größten Teil des Alkohols i. Vak. ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser und äthert den Ester aus. Die äther. Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Destillation bei 149–150°/12 Torr liefert den Ester als farblose, fruchtartig riechende, viscose Flüssigkeit. Ausb. 11.7 g (77 % d. Th.).

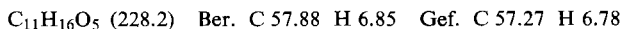
2. *Δ^2 -Cyclohexenylmalonsäure*: Eine Lösung von 7.8 g KOH in 7 ccm Wasser wird zu 11.3 g *Δ^2 -Cyclohexenylmalonsäure-diäthylester* gegeben. Unter starker Selbsterwärmung setzt die Verseifung ein. Es wird noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wird ausgeäthert und mit Salzsäure (1:1) angesäuert. Die auskristallisierte Säure wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nadeln vom Schmp. 166° (aus Äther). Ausb. 7.5 g (87 % d. Th.).

3. *Δ^2 -Cyclohexenyllessigsäure*: 7.5 g *Δ^2 -Cyclohexenylmalonsäure*³⁾ werden langsam auf 170° erhitzt, wobei unter Aufschäumen die Decarboxylierung einsetzt. Innerhalb 1 Stde. wird die Temperatur auf 180° gesteigert. Nach Abklingen der CO_2 -Entwicklung fraktioniert man i. Vak., Sdp.₁₂ 124–126°. Farbloses, geruchloses Öl. Schmp. 11°. Ausb. 5 g (88 % d. Th.).

4. *Lacton der 2.3-Dihydroxy-cyclohexylmalonsäure*: 40 g *Δ^2 -Cyclohexenylmalonsäure-diäthylester* in 200 ccm 100-proz. Ameisensäure werden unter Rühren mit 35 g 30-proz. H_2O_2 versetzt. Unter anfänglicher Kühlung wird 12 Stdn. bei 45° gerührt, anschließend über Nacht bei 20° stehengelassen. Nach Entfernen der Ameisensäure i. Vak. gießt man das zurückbleibende Öl unter Kühlung in eine Lösung von 40 g KOH in 40 ccm Wasser, wobei die Lösung innerhalb kurzer Zeit zum Sieden kommt. Nach Erkalten gießt man in 150 ccm heiße Salzsäure (1:3) ein, extrahiert noch warm 4mal mit Essigester, anschließend noch 6 Stdn. im Soxhlet. Aus der auf 50 ccm eingeeengten Lösung kristallisiert die Säure in Nadeln vom Schmp. 168–169° aus. Leicht löslich in Wasser und Äthanol, schwer in Äther, CCl_4 , Benzol und Ligroin. Ausb. 25 g (75 % d. Th.).



5. *Äthylester des Lactons der 2.3-Dihydroxy-cyclohexylmalonsäure*: Man verfährt bei der Darstellung dieses Esters wie oben. Nach der Glykolisierung und dem Abdampfen der Ameisensäure wird das Diformiat in 300 ccm Wasser eingerührt und 1 Stde. auf 40° erwärmt. Man extrahiert mit Essigester, entsäuert mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und wäscht mit Wasser. Destillation i. Hochvak. liefert einen zähen, farblosen Sirup vom Sdp._{0,2} 165–168°.



6. *Lacton der 2.3-Dihydroxy-cyclohexyllessigsäure (III)*:

a) 6 g der nach 4. gewonnenen Säure werden in einem Claisen-Kolben 1 Stde. im Ölbad auf 160° erhitzt. Nach Beendigung der lebhaften CO_2 -Entwicklung wird das gelbe Öl i. Hoch-

vak. destilliert. Sdp._{0,2} 129–130°; Sdp.₁₂ 190–193°. Löslich in Essigester und Äthanol, in NaHCO₃-Lösung erst in der Hitze, schwer löslich in Äther und Wasser. Ausb. 4.5 g (96 % d. Th.).

C₈H₁₂O₃ (156.2) Ber. C 61.51 H 7.74 Gef. C 61.33 H 7.84

b) 12.8 g *Δ*²-Cyclohexenylessigsäure, in 77 ccm 100-proz. Ameisensäure gelöst, versetzt man unter Rühren mit 11 g 30-proz. H₂O₂ und hält 2 Stdn. bei 40°, 12 Stdn. bei 20°. Die Ameisensäure wird i. Vak. abgedampft. Den farblosen, zähen Rückstand erwärmt man 1 Stde. mit überschüss. 2n NaOH auf 40° und gießt das Reaktionsgemisch in heiße 2n HCl. Nach Erkalten wird das gebildete Lacton in Essigester aufgenommen und die wäbr. Phase ausgesalzen. Destillation i. Hochvak., Sdp._{0,2} 129–130°.

7. Tosylat des Lactons der 2,3-Dihydroxy-cyclohexylessigsäure (IIIa und IIIb): 1.5 g des nach 6. gewonnenen Lactons III werden in 7 ccm Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. In 15 Min. werden 1.8 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in kleinen Portionen hinzugegeben. Nach 2stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird die gelb-rötlich gefärbte Lösung in einen Überschuß von eiskalter 2n HCl eingegossen und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Benzols i. Vak. wird aus Benzol fraktioniert kristallisiert.

1. Frakt. Schmp. 102–103°: *cis*-Tosylat (IIIa)

2. Frakt. Schmp. 133–135°: *trans*-Tosylat (IIIb)

Löslich in Äthanol und Essigester, schwer löslich in Äther, Ligroin, unlöslich in Wasser. Ausb. 2.3 g (75 % d. Th.).

C₁₅H₁₈O₅S (310.4) Ber. C 58.05 H 5.85 S 10.33

cis-Verbindung: Gef. C 57.77 H 5.89 S 10.21

trans-Verbindung: Gef. C 58.15 H 6.09 S 10.43

8. Lacton der 2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (IV): Zu 5.8 g 2,3-Dihydroxy-cyclohexylessigsäure-lacton (III) in 100 ccm Eisessig fügt man bei 10° eine Lösung von 2.5 g Chromsäureanhydrid in 60 ccm 80-proz. Eisessig. Die Mischung läßt man 7 Tage bei Raumtemperatur stehen, engt dann i. Vak. auf 25 ccm ein und verdünnt mit 200 ccm Wasser. Das Ketolacton wird durch 24stdg. Extraktion mit Äther isoliert und i. Hochvak. destilliert; Sdp._{0,5} 147–150° (Lit.⁴⁾; Sdp._{0,4} 195–210°; Schmp. 50°. Ausb. 4 g (70 % d. Th.). Farblose, viscose Flüssigkeit von schwachem Lactongeruch.

Semicarbazon: Nadeln vom Schmp. 201–202° (aus Methanol) (Lit.: 201⁴); 203³).

Oxim: Reguläre Kristalle vom Schmp. 119–120° (aus Äther).

C₈H₁₁NO₃ (169.2) Ber. N 8.28 Gef. N 8.37

9. Äthylenketal des *cis*- und *trans*-Lactons der 2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (V): Der Lösung von 10.7 g IV in 100 ccm absol. Benzol setzt man 5.1 g Äthylenglykol und 0.2 g Benzolsulfonsäure zu und destilliert das sich bei der Reaktion bildende Wasser azeotrop mit dem Benzol ab. Hierfür kann man die Apparatur nach E. J. SALMI⁶⁾ benutzen, die es gestattet, das bei der Reaktion abgespaltene Wasser zu messen. Nach ungefähr 3 Stdn. hat sich die ber. Menge Wasser (1.25 ccm) abgeschieden. Man destilliert das Benzol i. Vak. ab und fraktioniert den Rückstand i. Hochvak.

1. Frakt. Sdp._{0,4} 129–130°: *cis*-Lacton, farbloses Öl, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser. Ausb. 3 g (20 % d. Th.).

2. Frakt. Sdp._{0,4} 135–136°: *trans*-Lacton, Schmp. 60°, Rhomben (aus Methanol). Ausb. 9 g (60 % d. Th.).

C₁₀H₁₄O₄ (198.2) Ber. C 60.60 H 7.12

cis-Lacton: Gef. C 60.49 H 7.34

trans-Lacton: Gef. C 60.44 H 7.19

10. Äthylenketal der *trans*-2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (VI): 5 g des vorstehenden *trans*-Ketal-lactons und 3.75 g NaOH in 20 ccm Wasser werden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach Abkühlen wird einmal ausgeäthert und dann mit 2*n* HCl unter Eiskühlung neutralisiert. Dabei überschichtet man die wäbr. Phase mit Äther, um die in Freiheit gesetzte Säure sofort im Lösungsmittel aufzunehmen. Man salzt aus und wäscht die äther. Phase einige Male mit gesätt. Natriumchloridlösung. Die Ätherlösung hinterläßt ein hellgelbes, nach kurzer Zeit kristallisierendes Öl. Schuppenartige Kristalle vom Schmp. 111°; leicht löslich in Wasser, Äthanol und Aceton, unlöslich in Ligroin und Benzol. Ausb. 4.5 g (85 % d. Th.).

$C_{10}H_{16}O_5$ (216.2) Ber. C 55.54 H 7.46 Gef. C 55.45 H 7.67

11. Monoäthylenketal der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (VII): 7 g Ketal-lacton (V) und 5 g NaOH in 25 ccm Wasser werden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Unter Gelbfärbung wird das Reaktionsgemisch klar. Nun werden 15.7 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ in 10 ccm Wasser gelöst, zum Sieden erhitzt und unter kräftigem Rühren zu der heißen Lösung des Lactons gegeben. Die gebildete milchig-weiße Emulsion kühlt man nach 10 Min. auf 5° ab und läßt langsam — innerhalb von 30 Min. — 1.95 ccm Brom zutropfen. Nach 2stdg. Rühren überschichtet man die klare, farblose Lösung mit Äther und säuert vorsichtig mit 6*m* H_2SO_4 an; dabei soll die in Freiheit gesetzte Säure sofort vom Äther aufgenommen werden. Beim Eindampfen der mit Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösung bleibt ein farbloser Sirup zurück, der nach einiger Zeit kristallisiert. Man rührt die Kristallmasse mit etwas Essigester an, saugt ab und wäscht mit wenig Essigester nach. Farblose Rhomben vom Schmp. 129—130° (aus Essigester); löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Benzol, Ligroin und Aceton. Ausb. 5 g (65 % d. Th.).

12. Äthylenketal des Enol-lactons der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (VIII): Der Lösung von 5 g VII in 40 ccm Acetanhydrid setzt man 1 g wasserfreies Natriumacetat zu und kocht 1 Stde. bei 150° Ölbadtemperatur. Das Acetanhydrid wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man entsäuert mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung, wäscht mit Wasser nach und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Abdampfen des Essigesters wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0.17} 125—130°. Farbloses, lactonartig riechendes Öl. Ausb. 3 g (55 % d. Th.).

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. C 61.21 H 6.16 Gef. C 60.91 H 6.29

13. Äthylenketal des *cis*- und *trans*-Lactons der 2-Hydroxy-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(1) (V)

a) Ketal des *cis*-Lactons: 2 g VIII werden in 40 ccm Eisessig gelöst und mit 1 g Pd/BaSO₄ als Katalysator hydriert. Die Verbindung nimmt in 30 Min. 1 Mol. Wasserstoff auf. Nach Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Eisessigs bleibt ein farbloses Öl zurück, das nach einiger Zeit zu einem geringen Teil kristallisiert. Man setzt etwas Methanol zu und saugt ab. Schmp. 60°. Ausb. 0.4 g (20 % d. Th.). Die Verbindung ist identisch mit dem *trans*-Lacton V (vgl. 9.).

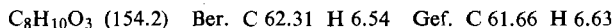
Die methanol. Lösung wird i. Vak. eingedampft und der nicht kristallisierende Anteil i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.17} 130—131°. Ausb. 1.2 g (60 % d. Th.). Die Verbindung ist identisch mit dem *cis*-Lacton V (vgl. 9.).

b) Ketal des *trans*-Lactons: 0.5 g VIII werden in absol. Äthanol hydriert. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl erstarrt nach einiger Zeit. Schmp. 60°. Ausb. 0.35 g (70 % d. Th.).

14. Enol-lacton der Cyclohexandion-(2.3)-essigsäure-(1) (II): 3 g Ketal VIII werden mit 10 ccm 0.1*n* HCl in einem Ölbad langsam erhitzt. Bei 110° Badtemperatur wird die Lösung homogen. Man läßt erkalten, nimmt das Lacton in Essigester auf, wäscht mit gesätt. $NaHCO_3$ -

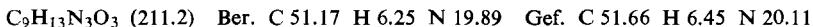
Lösung und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Die fraktionierte Destillation i. Hochvak. ergibt ein gelbes Öl von fauligem Geruch. Sdp._{0,5} 145–148°. Ausb. 1 g (50 % d. Th.).

15. *2-Acetoxy-cyclohexen-(1)-on-(3)* (IX): 17 g *Cyclohexandion-(1,2)* werden mit 125 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptfraktion als farblose Flüssigkeit konstant siedend über. Sdp.₁₂ 129–130°. Ausb. 15 g (70 % d. Th.).



Die Substanz färbt sich nach einiger Zeit gelb.

Semicarbazon: Nadeln vom Schmp. 174–175° (aus Methanol).



16. *Äthylenketal des 2-Acetoxy-cyclohexen-(1)-ons-(3)* (X): 10 g IX werden in 100 ccm absol. Benzol mit 4 g *Äthylenglykol* und 0.2 g Benzolsulfonsäure ketalisiert (vgl. 9.). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Hauptfrakt. Sdp.₁₂ 125–126°. Farbloses Öl, das sich sehr schnell gelb färbt. Ausb. 8 g (60 % d. Th.).



17. *Monoäthylenketal des Cyclohexandions-(1,2)*

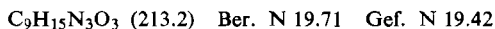
a) 11 g *Cyclohexandion-(1,2)* in 100 ccm absol. Benzol werden mit 6.4 g *Äthylenglykol* unter Zusatz von 0.2 g Benzolsulfonsäure in der üblichen Weise ketalisiert. Abdampfen des Lösungsmittels und fraktionierte Destillation i. Vak. ergibt:

1. Frakt. Sdp.₁₂ 107–111°: *Monoketal*

2. Frakt. Sdp.₁₂ 114–125°: *Diketal*

Ausb. an reinem Monoketal 3 g (20% d. Th.).

Semicarbazon: Schmp. 201–202° (aus Methanol).



b) 5 g *Äthylenketal des 2-Acetoxy-cyclohexen-(1)-ons-(3)* (X) werden mit 2.5-proz. äthanol. Kalilauge 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Man dampft den Alkohol i. Vak. ab, neutralisiert mit verd. Salzsäure und äthert die Lösung erschöpfend aus. Nach dem Trocknen wird der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 110–111°. Ausb. 3 g (80 % d. Th.).