

HANS PLIENINGER, GÜNTER EGE, ROLF FISCHER
und WERNER HOFFMANN

Synthese in 4-Stellung carbäthoxy-substituierter Cyclohexenone*)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

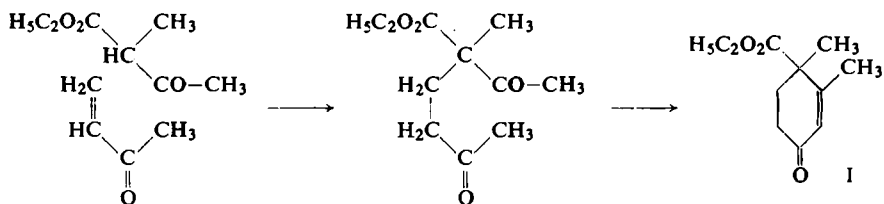
(Eingegangen am 23. Januar 1961)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 75. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet

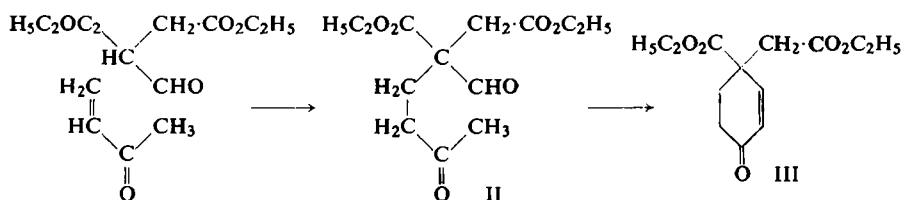
Formylbernsteinsäure-diäthylester, das Formyllacton IV und der Formylester X reagieren mit Methylvinylketon nach Art einer MICHAEL-Addition. Die Reaktionsprodukte II, V und XI lassen sich mit Piperidinacetat zu den Cyclohexenonderivaten III, VI und XII cyclisieren.

Bei unseren Bemühungen um eine Synthese der Prephensäure untersuchten wir auch, ob man entsprechend substituierte Cyclohexenonderivate durch Ringsynthese gewinnen kann. In diese Verbindungen soll später eine weitere Doppelbindung eingeführt und die Keto-Gruppe zum Alkohol reduziert werden.

Vor einigen Jahren wurde gezeigt, daß man durch Addition von Methylvinylketon an Methylacessigester mit nachfolgender Cyclisierung das Keton I gewinnen kann¹⁾.



Wir versuchten nun, auf ähnlichem Wege die Verbindung III zu synthetisieren, wobei in Analogie Formylbernsteinsäureester mit Methylvinylketon umgesetzt werden mußte.



Obwohl Formylbernsteinsäureester wie alle β -Aldehydester stark sauer ist, gelingt die Michael-Addition in tert.-Butanol/Benzol bei 0° durch Zugabe von etwa 0.1 Mol Kalium-tert.-butylat. Es überrascht, daß die Reaktion in schwach saurem Medium gelingt. (Verdünt man eine Probe mit Wasser, so zeigt diese Mischung pH 5.)

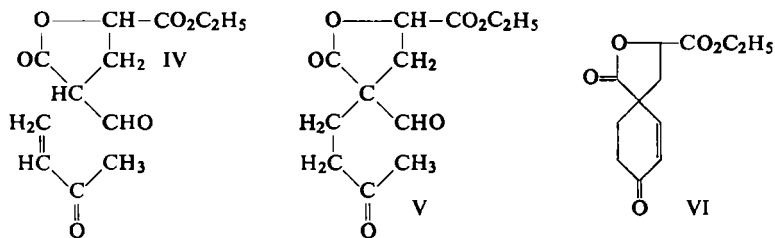
*) Teilweise veröffentlicht als Zuschrift: H. PLIENINGER und G. EGE, *Angew. Chem.* **72**, 170 [1960].

¹⁾ H. PLIENINGER und T. SUEHIRO, *Chem. Ber.* **89**, 2789 [1956].

Michael-Additionen an derartig saure Enole sind bisher nur wenige beschrieben^{2,3)}. Die Umsetzung führt anscheinend zu einem Gleichgewicht, denn die Ausbeute läßt sich nicht über 65% steigern; Formylbernsteinsäureester bleibt stets übrig und kann durch alkalische Extraktion abgetrennt werden. Das Anlagerungsprodukt II bildet ein kristallisiertes Di-semicarbazon.

Erhitzt man II in siedendem Benzol in Gegenwart von Piperidinacetat und trennt das entstehende Wasser im Wasserabscheider aus dem Rückfluß ab, so erhält man das Cyclohexenonderivat III in guter Ausbeute. Ganz rein gewinnt man es durch Fällen als Semicarbazon und anschließende Spaltung mit Brenztraubensäure. Im UV-Spektrum zeigt die Verbindung als α,β -ungesättigtes Ringketon⁴⁾ ein Maximum bei 220 m μ , $\log \epsilon$ 4.08 (Lösungsmittel Methanol). Ebenso stimmt das IR-Spektrum mit Absorptionen bei 1740/cm (Estercarbonyl) und 1690/cm (α,β -ungesättigtes Keton) mit der angenommenen Struktur gut überein. Die Doppelbindung ist nur an einer Schulter bei 1635/cm erkennbar. Der chemische Beweis der Struktur folgt aus der Hydrierung und Verseifung zur Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1), die bekannt war⁵⁾.

Zur Einführung von Substituenten mit einer Milchsäureseitenkette in die 1-Stellung des Cyclohexenonsystems haben wir aus Glutaminsäure über γ -Carbäthoxy-butyrolacton das Formyllacton IV dargestellt, mit Methylvinylketon zu V umgesetzt und mittels Piperidinacetats zu VI cyclisiert.



Hierbei machten wir im einzelnen folgende Beobachtungen: Butyrolacton- γ -carbonsäure entsteht in 95-proz. Ausbeute bei der Diazotierung der DL-Glutaminsäure mit anschließender Destillation i. Vak.⁶⁾ Aus L-Glutaminsäure entsteht das gleiche optisch inaktive Produkt. Bei der Veresterung mit alkohol. Salzsäure wird der Lactonring teilweise zu α -Hydroxy-glutarsäure-diäthylester aufgespalten. Die Veresterung zu dem gewünschten γ -Carbäthoxy-butyrolacton gelingt in Benzol mit 3 Moll. Äthanol und etwas *p*-Toluolsulfonsäure unter Abdestillieren des Reaktionswassers.

Aus der Butyrolacton- γ -carbonsäure kann man mit Thionylchlorid bei 80–90° das entsprechende Säurechlorid herstellen, aus dem mit Äthanol ebenfalls γ -Carbäthoxy-butyrolacton entsteht.

²⁾ R. B. WOODWARD, F. SONDEHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER und W. M. McLAMORE, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 [1952].

³⁾ F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Angew. Chem. 71, 709 [1959].

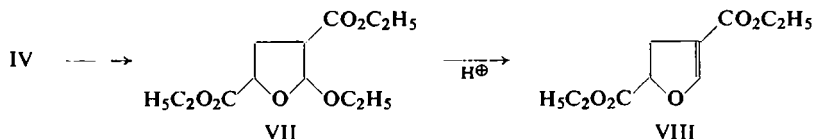
⁴⁾ L. DORFMAN, Chem. Reviews 53, 47 [1953]; siehe auch A. E. GILLAM und E. S. STERN, in „An introduction to electronic absorption spectroscopy in organic chemistry“, S. 110, E. ARNOLD (Publishers) Ltd., London 1960.

⁵⁾ H. PLIENINGER und G. KEILICH, Chem. Ber. 92, 2897 [1959].

⁶⁾ L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 260, 79 (insbesondere 126) [1890].

Mit alkoholischem Natriumalkoholat wird γ -Carbäthoxy-butyrolacton zum größten Teil in α -Hydroxy-glutarsäure-diäthylester aufgespalten. Durch den bei der Esterkondensation mit Äthylformiat freiwerdenden Alkohol wird daher ein Teil des Lactons aufgespalten. Als Kondensationsmittel bewährte sich am besten Natriumpulver oder Natriumhydrid. Die Reindarstellung von IV, dessen Siedepunkt nur 15° über dem des Ausgangsmaterials liegt, gelingt an einer kleinen Kolonne mit Dephlegmator. Unmittelbar nach der Destillation ist die Verbindung ein dickes Öl mit der Refraktion n_D^{20} 1.4855. Beim Stehenlassen steigt der Wert auf 1.4927 an, wobei die Viskosität stark zunimmt. Es handelt sich um einen reversiblen Prozeß, offenbar Keto-Enol-Tautomerie, da man nach erneuter Destillation wieder den tiefen Refraktionswert erhält. Die Enoltitration nach K. H. MEYER⁷⁾ ergibt kurz nach der Destillation 62.9% Enol, nach 8 Wochen 25.6%. Das UV-Spektrum des frisch destillierten Formyllactons zeigt ein Absorptionsmaximum bei 276 m μ , $\log \epsilon$ 3.85 (Methanol). Die Analysen des Formyllactonesters und dessen 2.4-Dinitrophenylhydrasons stimmen mit der Formel IV überein.

Beim Kochen mit alkohol. Salzsäure wandelt sich IV in einer Acyl-lacton-Umlagerung³⁾ in guter Ausbeute in 2-Äthoxy-tetrahydrofuran-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VII) um. VII spaltet mit konz. Schwefelsäure bei 150° Äthanol ab, wobei 4.5-Dihydro-furan-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VIII) gebildet wird. VIII läßt sich mit Schwefel bei 120° i. Vak. zum bekannten Furan-dicarbonsäure-(2.4)-diäthylester dehydrieren; dieser wird mit Natronlauge zur entsprechenden freien Säure verseift.

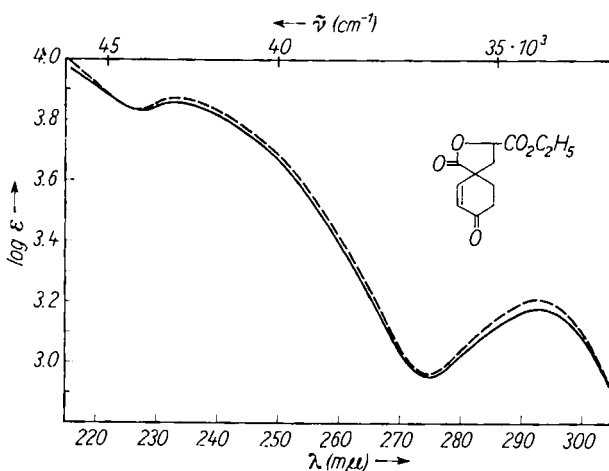


Die Michael-Addition des Methylvinylketons an IV gelang in tert.-Butanol unter Zusatz von 0.02–0.1 Mol Kalium-tert.-butylat in 85-proz. Ausbeute. Das Additionsprodukt V kann in kleinen Mengen im Hochvakuum destilliert werden; man kann es aber auch ohne Reinigung mit Piperidinacetat in Benzol zu VI cyclisieren, das bei $175\text{--}180^\circ/0.1$ Torr ohne merkliche Zersetzung siedet. Aus dem öligen Destillat kristallisieren beim Stehenlassen farblose Nadeln vom Schmp. $49\text{--}50^\circ$ aus (etwa 15% des Gesamtprodukts). Das UV-Spektrum des festen und öligen Reaktionsprodukts ist identisch (Abbild.). Im IR-Spektrum zeigt das kristallisierte Lacton VI als KBr-Preßling scharfe Banden: 1618/cm C=C-Doppelbindung; 1670/cm C=O (konjugiert); 1755/cm C=O (Ester); 1780/cm C=O (Lacton). Als Film gemessen (nach dem Schmelzen) sind die Banden breiter, die C=C-Bande liegt jetzt bei 1622/cm.

Die öligen Anteile (als Film gemessen) absorbieren bei: 1615/cm C=C-Doppelbindung; 1673/cm C=O (konjugiert); 1755/cm C=O (Ester); 1776/cm C=O (Lacton). Auffallend ist, daß die Doppelbindungsbande bei 1615/cm beim öligen Produkt sehr viel stärker ist als bei dem kristallisierten. Die Analysen beider Anteile stimmen auf die Formel VI. Ebenso ergaben beide bei der Hydrierung mit Palladium auf Kohle

⁷⁾ K. H. MEYER und P. KAPPELMEIER, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 2718 [1911].

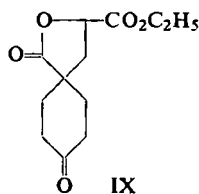
eine Aufnahme von je ein Mol. Wasserstoff. In beiden Fällen entsteht unter Ab-sättigung der Doppelbindung die gleiche Verbindung vom Schmp. 75–76°, deren Eigenschaften und Analysenwerte mit Struktur IX in Übereinstimmung sind.



UV-Spektren der festen (—) und der öligen (---) Form des Lactons des Cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-milchsäure-(1)-äthylesters (VI), gelöst in Methanol

Wahrscheinlich handelt es sich bei der öligen und der festen Form von VI um Diastereomere der Spiroverbindung (ein Asymmetriezentrum am α -C-Atom zur Carbäthoxygruppe; außerdem Spiranasymmetrie).

Sehr überraschend ist das UV-Spektrum des Enonlactons VI, das neben dem normal gelegenen Absorptionsmaximum bei 233 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3,85, eine weitere langwellige Absorption bei 293 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3,18, aufweist (Abbild.). Langwellige Absorptionen ungesättigter Ringketone wurden schon mehrfach beobachtet^{4,8)}, doch zeigt nur das von R. B. WOODWARD und E. G. KOVACH untersuchte Lacton Parasantonid⁹⁾ eine ähnlich hohe Extinktion bei 300 $m\mu$. Nach R. C. COOKSON und N. S. WARIYAR¹⁰⁾, die eine Reihe von β , γ -ungesättigten Ketonen mit langwelliger Absorption zusammengestellt haben, und nach H. LABHARD und G. WAGNIÈRE¹¹⁾, die diese Beobachtungen theoretisch behandelten, ist diese langwellige Absorption dann besonders hoch, wenn die Carbonylgruppe der Doppelbindung räumlich benachbart, aber nicht koplanar ist. In unserem Lacton VI sind diese Bedingungen in hohem Maße erfüllt.



IX

Ein drittes Beispiel der Ringsynthese wird durch die Formeln X bis XII veranschaulicht.

Man geht von α -Ketoglutar säure-diäthylester aus, acetalisiert die Carbonylgruppe mit Orthoameisensäure-äthylester in der Kälte*) und formyliert in absol. Äther

8) P. D. BARTLETT und B. E. TATE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2473 [1956].

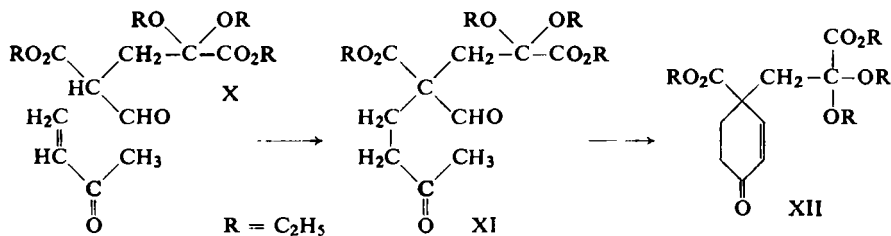
9) J. Amer. chem. Soc. **72**, 1009 [1950].

10) J. chem. Soc. [London] **1956**, 2302.

11) Helv. chim. Acta **42**, 2219 [1959].

*) In der Hitze erfolgt stets teilweise Abspaltung von Alkohol zum entsprechenden Enoläther.

mit Ameisensäure-äthylester und Natriumhydrid (Suspension in Toluol)¹². Die Verbindung kann man bei ihrer Tendenz zur Alkoholabspaltung nicht destillieren. Jeder Ansatz muß auf Äthoxylgehalt untersucht werden.



Die Michael-Addition von X an Methylvinylketon gelingt in 66-proz. Ausbeute. Das Addukt XI kann ebenfalls nicht destilliert werden und muß ohne weitere Reinigung zum Enon XII cyclisiert werden. Diese Verbindung läßt sich bei 125°/0.003 Torr ohne Zersetzung destillieren und soweit reinigen, daß die Analyse gut stimmt. Bei der Mikrohydrierung wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Im UV-Spektrum absorbiert XII bei 225 μ , $\log \epsilon$ 3.90 (Lösungsmittel Methanol).

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie der RESEARCH CORPORATION, New York, sei für eine finanzielle Unterstützung dieser Arbeit gedankt. Die BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK hat uns durch Überlassung von Chemikalien geholfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*β -Formyl- β -carbäthoxy- ϵ -keto-*n*-heptansäure-äthylester (II):* Zu 120 g (0.6 Mol) *Formylbernsteinsäure-diäthylester* gibt man bei 0° unter Rühren eine Kaliumalkoholat-Suspension von 2 g (0.05 Mol) Kalium in 35 ccm tert.-Butanol und 30 ccm Benzol und läßt anschließend 42 g (0.6 Mol) frisch destilliertes *Methylvinylketon* so schnell zutropfen, daß die Temperatur 10° nicht übersteigt. Die nun braungelb gefärbte Lösung läßt man 20 Stdn. stehen; dann ist der Geruch des Methylvinylketons verschwunden. Man fügt ca. 100 ccm Äther hinzu, kühlt auf -10° ab und schüttelt die gekühlte Lösung mit eiskalter 1*n* Natronlauge dreimal schnell aus, bis die Extrakte nur noch wenig gefärbt sind. Eine eingedampfte Probe der Ätherlösung soll keine Enolreaktion mehr zeigen. Der Äther wird mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat abdestilliert. Ausb. 120 g (75% d. Th.), Sdp._{0.01} 129–133°. n_D^{20} 1.4517. Ausb. an destilliertem Produkt 100 g (62% d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (272.3) Ber. C 57.32 H 7.40 OC_2H_5 33.10 Gef. C 57.25 H 7.67 OC_2H_5 33.18

Disemicarbazon von II: Einige Tropfen der Verbindung II werden in Äthanol aufgenommen und mit einer Mischung von Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in Wasser kurz aufgeköcht. Beim Abkühlen und Reiben fällt das Disemicarbazon aus. Schmp. 198° (aus Äthanol/Wasser).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$ (386.4) Ber. C 46.64 H 6.78 N 21.75 OC_2H_5 23.32
Gef. C 46.74 H 6.78 N 21.92 OC_2H_5 23.24

Cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester (III): Ein Gemisch von 68.5 g II, 4 g Piperidinacetat, 100 ccm Benzol und 4 ccm Eisessig wird unter Abscheidung des entstehenden Wassers gekocht. Nach 4½ Stdn. haben sich 3.9 ccm (ber. 4.5 ccm) Wasser

¹²⁾ Von R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. 77, 4074 [1955], bereits hergestellt. Nach Brechungsindex und Herstellungsmethode offenbar noch nicht ganz rein.

abgeschieden. Nach dem Abkühlen der gelben Lösung verdünnt man mit 100 ccm Äther und schüttelt mit eiskalter 1 *n* HCl, dann mit verd. Natriumcarbonatlösung und zuletzt mit Wasser. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat destilliert man den Äther ab. Ausb. 42 g (65% d. Th.) eines blaßgelben Öls.

Semicarbazon von III: 42 g III werden in 60 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 25 g Semicarbazid-hydrochlorid und 25 g Natriumacetat in 120 ccm Wasser 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die aus der langsam abgekühlten Lösung erhaltenen Kristalle wäscht man einmal mit Wasser. Ausb. 40 g (78% d. Th.). Schmp. 169–170° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{14}H_{21}N_3O_5$ (311.3) Ber. C 54.00 H 6.80 N 13.50 OC_2H_5 28.95

Gef. C 53.64 H 6.63 N 13.51 OC_2H_5 28.64

Spaltung des Semicarbazons: 35 g des Semicarbazons von III werden mit 60 g Brenztraubensäure und 6 ccm Eisessig in 300 ccm Wasser auf 100° erwärmt. Nach ca. 10 Min. hat sich alles aufgelöst. Man gießt die heiße Lösung auf Eis und äthert schnell mehrmals aus, möglichst bevor aus dem Wasser das Brenztraubensäure-semicarbazon ausfällt. Aus dem Äther wird die vorhandene Brenztraubensäure durch Ausschütteln mit eiskalter verd. Natriumcarbonatlösung entfernt, der Äther mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende fast farblose Öl (III) ist praktisch rein. Ausb. 23 g (85% d. Th.). Sdp._{0,01} 126–130°. n_D^{20} 1.4805.

$C_{13}H_{18}O_5$ (254.3) Ber. C 61.38 H 7.13 OC_2H_5 35.44 Gef. C 61.25 H 7.36 OC_2H_5 35.20

Das in der üblichen Weise hergestellte *Dinitrophenylhydrazon von III* schmilzt bei 130–131°.

Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-diäthylester: 25.6 g (0.1 Mol) III nehmen, in 200 ccm thiophenfreiem Äthanol gelöst, in Gegenwart von Palladiumkohle 230 ccm Wasserstoff auf. Nach dem Absaugen des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand destilliert. Sdp._{0,04} 123–125°, n_D^{20} 1.4630. Ausb. 23.5 g (92% d. Th.).

$C_{13}H_{20}O_5$ (256.3) Ber. OC_2H_5 35.10 Gef. OC_2H_5 34.74

Das in der üblichen Weise hergestellte *2,4-Dinitrophenylhydrazon* ist orange und schmilzt bei 79–80° (aus Äthanol/Wasser).

Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-essigsäure-(1)-2,4-dinitrophenylhydrazon: 1.25 g des Diäthylesters werden in 5 ccm Äthanol mit 600 mg Kaliumhydroxyd und 10 ccm Wasser 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man kühlt das Reaktionsgemisch mit Eis, säuert mit 15-proz. Salzsäure an und gibt eine gesättigte Lösung von *2,4-Dinitrophenylhydrazin* in 2*n* HCl im Überschuß zu. Nach einigen Stdn. wird der gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Schmp. 177–178°. Ausb. 1.05 g (55% d. Th.).

Dieses Dinitrophenylhydrazon ist mit dem früher⁵⁾ dargestellten identisch; der Misch-Schmp. ist ohne Depression.

Butyrolacton- γ -carbonsäure: 300 g *DL-Glutaminsäure* werden unter Rühren zuerst mit 800 ccm Wasser und dann mit 420 ccm konz. Salzsäure versetzt. Unter Kühlung auf +5° läßt man eine Lösung von 140 g Natriumnitrit in 300 ccm Wasser zutropfen. Da sich außer Stickstoff auch noch nitrose Gase bilden, werden nochmals 70 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser zugegeben. Nach 5 Stdn. wird i. Vak. vollständig eingedampft und der Rückstand mit 300 ccm Essigester durchgeschüttelt. Nachdem man die anorganischen Salze abgesaugt hat, dampft man den Essigester i. Vak. ein. Es bleibt ein helles Öl zurück, das bei 151 bis 156°/0.1 Torr destilliert wird. Ausb. 239 g (89% d. Th.). Schmp. 50–51°.

Butyrolacton- γ -carbonsäure-äthylester: 239 g *Butyrolacton- γ -carbonsäure* werden mit 360 ccm Äthanol, 900 ccm Benzol und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure 1 Stde. unter Rückfluß

gekocht; dann destilliert man an einer Kolonne mit Dephlegmator tropfenweise ab, bis der Sdp. von 79–80° des reinen Benzols erreicht ist. Schließlich destilliert man das überschüss. Benzol i. Vak. vollständig ab. Ausb. 275 g (95% d. Th.). Sdp.₁₂ 151–155°, n_D^{20} 1.4485.

$C_7H_{10}O_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 OC_2H_5 28.49 Gef. C 53.33 H 6.89 OC_2H_5 27.98

Butyrolacton- γ -carbonsäure-chlorid: 10 g *Butyrolacton- γ -carbonsäure* werden mit 11 ccm *Thionylchlorid* auf dem Wasserbad 3 Stdn. auf 80–90° erwärmt. Danach wird überschüss. Thionylchlorid i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Sdp.₁₂ 136–137°, n_D^{20} 1.4812.

Der aus dem Säurechlorid erhaltene Lactonester hat einen Brechungsindex von n_D^{20} 1.4480.

Alkoholyse des Butyrolacton- γ -carbonsäure-äthylesters: 50 g des Esters werden mit einer Alkoholatlösung aus 7 g Natrium in 200 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird mit Äther versetzt und überschüssiges Alkoholat mit Eisessig neutralisiert. Die Ätherlösung schüttelt man jetzt mit Wasser gründlich aus, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird destilliert. 1. Sdp.₁₂ 135–141°, n_D^{20} 1.4354, 26 g; 2. Sdp.₁₂ 141–156°, n_D^{20} 1.4479, 14 g.

Die erste Fraktion besteht überwiegend aus *α -Hydroxy-glutarsäure-diäthylester*.

$C_9H_{16}O_5$ (204.1) Ber. OC_2H_5 44.11 Gef. OC_2H_5 39.29

Der Äthoxylgehalt der zweiten Fraktion liegt mit 33% ebenfalls wesentlich über dem des Ausgangsmaterials (27.98%).

α -Formyl- γ -carbäthoxy-butyrolacton (IV): In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 40 g gepulvertes Natrium (durch Schütteln in heißem Xylol hergestellt) in ca. 1 l Äther suspendiert. Man gibt 1 ccm absol. Äthanol zu und rührt 30 Min. Dann wird tropfenweise innerhalb 1 Stde. ein Gemisch aus 275 g *Butyrolacton- γ -carbonsäureester* und 258 g *Ameisensäure-äthylester* zugegeben. Die Reaktion kommt langsam in Gang, verläuft aber dann sehr stürmisch; nach 3 Stdn. ist sie beendet. Zu dem dunklen Gemisch gibt man tags darauf unter Rühren 578 g einer 31-proz. eiskalten Schwefelsäure unter Kühlen zu. Hierauf wird die äther. Lösung abgetrennt, die wäbr. Phase noch dreimal ausgeäthert, der Äther zweimal mit wenig Eiswasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird i. Hochvak. fraktioniert. Hierbei gehen bei 110–125°/0.1 Torr 145 g über, im wesentlichen *α -Hydroxy-glutarsäure-diäthylester*. Bei 125–150°/0.1 Torr gehen 80 g einer Fraktion über, die nochmals in einer kleinen Siedearratur mit Kolonne rektifiziert werden. Die reine Formylverbindung siedet bei 120 bis 125°/0.1 Torr; n_D^{20} 1.4855. Ausb. 54 g (17% d. Th.). Da man aus *α -Hydroxy-glutarsäure-diäthylester* durch Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure unter Abdestillieren des entstehenden Äthanol *Butyrolacton- γ -carbonsäure* wiedergewinnen kann, ist die Ausbeute in Wirklichkeit erheblich besser.

$C_8H_{10}O_5$ (186.2) Ber. C 51.57 H 5.41 OC_2H_5 24.20 Gef. C 51.62 H 5.93 OC_2H_5 24.44

Die Kondensation mit Natriumhydrid ergibt etwa die gleiche Ausbeute.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von IV: Einige Tropfen von IV werden in wenig 30-proz. Perchlorsäure gelöst und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2*n* HCl versetzt. Das Phenylhydrazon fällt sofort aus und kann aus Eisessig/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 57–60°.

$C_{14}H_{14}N_4O_8$ (366.3) Ber. N 15.29 Gef. N 14.98

Enolbestimmung der Verbindung IV: 0.235 mg des frisch destillierten Formyllactons werden in Methanol mit 30 ccm einer –10° kalten methanol. 3-proz. Bromlösung kurz umgeschwenkt. Der Bromüberschuß wird durch Zufügen einiger ccm einer alkohol. Lösung von β -Naphthol entfernt. Man versetzt jetzt mit 12 ccm einer ca. 20-proz. Natriumjodidlösung und stellt 10 Min. in ein Wasserbad von 35–40°. Durch Einstellen in Eiswasser wird rasch auf 20°

abgekühlt und mit 0.1 *n* Thiosulfat zurücktitriert. Enolgehalt: 62.9%. Nach 8 Wochen ist der Enolgehalt 25.6%.

2-Äthoxy-tetrahydrofuran-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VII): Man löst 25 g *IV* in 100 ccm 5-proz. äthanol. Salzsäure und kocht 24 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wird der Alkohol i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 50 ccm gesätt. Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Sdp._{0.1} 93–95°, n_D^{20} 1.4412. Ausb. 24 g (70% d. Th.).

$C_{12}H_{20}O_6$ (260.3) Ber. C 55.33 H 7.74 OC_2H_5 50.78 Gef. C 55.16 H 8.18 OC_2H_5 50.02

4.5-Dihydro-furan-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VIII): In einer kleinen Destillationsapparatur werden 24 g *VII* mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und etwa 3 Stdn. auf 145–150° erwärmt (bis kein Alkohol mehr abdestilliert). Der Kolbeninhalt wird in Äther gelöst, mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, ausgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Sdp._{0.1} 101–110°, n_D^{20} 1.4659.

$C_{10}H_{14}O_5$ (214.2) Ber. C 56.06 H 6.59 OC_2H_5 42.07 Gef. C 55.45 H 6.90 OC_2H_5 40.94

4.5-Dihydro-furan-dicarbonsäure-(3.5): 5 g *VIII* werden mit einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei vollständige Lösung eintritt. Nach dem Erkalten wird angesäuert und 3 mal mit je 100 ccm Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen hinterbleibt ein weißer kristalliner Rückstand. Schmp. 179–180° (aus Essigester). Ausb. 2.9 g (80% d. Th.). Die Säure ist in Wasser leicht löslich, in Benzol unlöslich.

$C_6H_6O_5$ (158.1) Ber. C 45.57 H 3.82 Gef. C 45.72 H 3.94

Michael-Addition von Methylvinylketon an α -Formyl- γ -carbäthoxy-butylolacton (IV): Zu 50 g *IV* gibt man tropfenweise bei 0° eine Alkoholatlösung aus 0.55 g Kalium in 20 ccm tert.-Butanol. Danach werden innerhalb einer halben Stunde 19 g *Methylvinylketon* zugegeben. Der Ansatz bleibt 10 Stdn. bei 20° stehen. Jetzt wird in 500 ccm Äther aufgenommen, mit 0.84 g Eisessig angesäuert und 2 mal mit je 10 ccm eiskaltem Wasser geschüttelt. Die Ätherlösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (60 g = 85% d. Th. an *V*) kann direkt cyclisiert werden. Eine Probe wurde destilliert. Sdp._{0.1} 185–190°, n_D^{20} 1.4815.

$C_{12}H_{16}O_6$ (256.2) Ber. C 56.24 H 6.29 OC_2H_5 17.59 Gef. C 56.16 H 6.49 OC_2H_5 18.04

Cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-milchsäureäthylester-(1)-lacton (VI): 60 g des Addukts *V* werden in 250 ccm Benzol mit 3 ccm Piperidinacetat und 3 ccm Eisessig unter Abscheidung des Wassers 25 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit haben sich 3.5 ccm Wasser (78% d. Th.) angesammelt. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand in 300 ccm Äther gelöst. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Sdp._{0.1} 175–180°, n_D^{20} 1.5110. Ausb. 38 g (68% d. Th.). Nach längerem Stehenlassen kristallisieren etwa 15% dieses Destillats. Die abgeseigten Kristalle werden auf Ton abgepreßt. Schmp. 49–50°.

$C_{12}H_{14}O_5$ (238.2) Ber. C 60.49 H 5.92 OC_2H_5 18.91

(ölige Substanz) Gef. C 60.71 H 5.95 OC_2H_5 18.71

(Kristallisat) Gef. C 60.72 H 6.12 OC_2H_5 19.10

Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-milchsäureäthylester-(1)-lacton (IX): 6 g öliges *Enon-lacton VI* in 150 ccm Methanol nehmen mit 5-proz. Palladium auf Kohle innerhalb von 2 Stdn. 605 ccm *Wasserstoff* auf. Man dampft das Filtrat vom Katalysator i. Vak. ein,

kristallisiert den Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff um oder destilliert ihn i. Vak.; Sdp._{0.1} 170–175°, n_D^{25} 1.4888. Schmp. 75–76°. Ausb. 5.6 g (92% d. Th.).

$C_{12}H_{16}O_5$ (240.2) Ber. C 59.98 H 6.71 OC_2H_5 18.75 Gef. C 60.43 H 6.81 OC_2H_5 18.59

1 g des *krist.* Enonlactons ergibt bei der katalyt. Hydrierung 950 mg einer Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff nach Schmp. und Misch-Schmp. (75–76°) mit dem obigen Produkt identisch ist.

*α -Ketoglutar säure-diäthylester-diäthylketal*¹⁰⁾: Ein Gemisch aus 160 g *α -Ketoglutar säure-diäthylester*, 127.6 g *Orthoameisensäure-äthylester*, 30.3 g absol. Äthanol und 2.16 ccm konz. Schwefelsäure läßt man bei Raumtemperatur ca. 20 Stdn. stehen. Am Anfang erwärmt sich das Gemisch etwas und wird vorübergehend rötlich. Man verdünnt mit 300 ccm Äther und schüttelt zur Entfernung von nicht umgesetztem Ketoester unter Kühlung schnell mehrmals mit 2*n* NaOH aus, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat, dampft zuletzt i. Vak. Äther, Alkohol und überschüssigen Orthoameisensäureester ab, wobei die Innentemperatur nicht über 50° steigen soll. Der Rückstand geht unter 0.01 Torr bei 88° über. n_D^{25} 1.4305. Ausb. 153 g (83% d. Th.). Das Rohprodukt enthält immer noch etwas (5%) Ketoglutar säureester.

γ -Formyl- α -ketoglutar säure-diäthylester-diäthylketal (X): Zu dem eisgekühlten Gemisch einer Suspension von 22 g Natriumhydrid in 20-proz. Xylol und 70 ccm absol. Äther läßt man langsam ein Gemisch von 50 g *α -Ketoglutar säure-diäthylester-diäthylketal*, gemischt mit 16 g *Ameisensäure-äthylester*, zutropfen. Die Kondensation kommt normalerweise sofort in Gang, was sich durch Braunfärbung des Reaktionsgemisches bemerkbar macht. Andernfalls fügt man zu Beginn einen Tropfen Äthanol zu. Man rührt unter Kühlung weiter und setzt nach etwa 3 Stdn. 5 g Ameisensäureester und nach abermals 3 Stdn. weitere 5 g Ameisensäureester und 5 g Natriumhydrid-Suspension zu.

Das Gemisch läßt man über Nacht bei 20° stehen, fügt unter Köhlen mit Eis/Kochsalz-Mischung Wasser zu und trennt die tiefbraune wäbr. Phase von der äther. Schicht ab. Die wäbr. Phase wird dann nach nochmaligem Ausschütteln mit Äther (zur Extraktion nicht umgesetzten Ketalesters) unter intensiver Kühlung mit kalter, verd. Schwefelsäure angesäuert, sofort ausgeäthert, die Ätherlösung mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 46 g (83% d. Th.).

Größere Ansätze sind nicht vorteilhaft. Die Verbindung kann nicht ohne Veränderung destilliert werden.

Addukt XI: Einer auf 0° abgekühlten Mischung aus 26 g frisch dargestelltem X, 20 ccm absol. Benzol und einer Lösung von 600 mg Kalium in 10 ccm absol. tert.-Butanol läßt man unter Eiskühlung und Rühren 6 g frisch destilliertes *Methylvinylketon* zutropfen. Man hält das Gemisch einige Stunden unter Rühren bei 0–10°, läßt über Nacht bei 20° stehen, fügt ungefähr das gleiche Volumen Äther hinzu und schüttelt so oft bei 10° mit 1*n* NaOH durch, bis die wäbrige Phase farblos geworden ist. Die äther. Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. an Rohprodukt 21.3 g (66.5% d. Th.).

Cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäureäthylester-(1)-brenztraubensäureäthylester-(1)-diäthylketal (XII): 20 g rohes, möglichst frisch dargestelltes *Michael-Addukt XI* werden mit 1 g Piperidinacetat und 1 ccm Eisessig in 40 ccm Benzol 5 Stdn. unter Wasserabscheidung zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird mit 100 ccm Äther verdünnt und unter Eiskühlung schnell mit 20 ccm 1*n* H₂SO₄ und danach mit 20 ccm 1*n* NaOH, schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert, wobei 14.1 g eines hellen Öles zurückbleiben. Bei der Destillation bei 135–140°/0.01 Torr werden 8 g reines *Enon XII* gewonnen (Ausb. 42% d. Th.); n_D^{25} 1.4620.

$C_{18}H_{28}O_7$ (356.4) Ber. C 60.65 H 7.92 OC_2H_5 50.56 Gef. C 60.27 H 8.01 OC_2H_5 49.97