

HERMANN STETTER, INA KRÜGER-HANSEN und MAURICE RIZK

Zur Kenntnis der *cis*-fixierten Enole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München¹⁾

(Eingegangen am 27. März 1961)

Als weitere β -Diketone, die zur Ausbildung von sterisch *cis*-fixierten Enolen befähigt sind, wurden Hydrindandion-(1.7) und Bicyclo-[0.3.3]-octandion-(2.8) hergestellt und in ihren Eigenschaften mit dem früher beschriebenen Dekalindion-(1.8) verglichen.

In einer früheren Veröffentlichung²⁾ wurde die Synthese des Dekalindions-(1.8) beschrieben. Dieses β -Diketon, das vollständig in der Enol-Form vorliegt, stellt ein echtes *cis*-fixiertes Enol dar und besitzt eine ungewöhnlich niedrige Acidität. Die starke Enolisierung und die niedrige Acidität lassen sich durch die sterisch äußerst günstige Chelat-Form erklären.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welchen Einfluß die Ringverengung zu 5-Ringen auf die Enolisierung und Acidität solcher β -Diketone ausübt. Die für den Vergleich benötigten β -Diketone, Hydrindandion-(1.7) (IV) und Bicyclo-[0.3.3]-octandion-(2.8) (XVI) sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Die Synthese von IV konnte auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. Auf dem ersten diente als Ausgangsmaterial *m*-Cumarsäure-äthylester (I), der durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator in β -[3-Hydroxy-cyclohexyl]-propionsäure-äthylester (II) übergeführt wurde. Durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessig wurde aus II β -[3-Oxo-cyclohexyl]-propionsäure-äthylester (III) erhalten, dessen Kondensation mit Natriumalkoholat das gesuchte Hydrindandion-(1.7) (IV) ergab.

Der zweite Weg geht von der 3-Oxo-cyclohexylelessigsäure (V) aus, deren Herstellung aus Cyclohexen-(1)-on-(3)³⁾ verbessert werden konnte. Das nach Veresterung und anschließender Ketalisierung mit Äthylenglykol erhaltene 3-Oxo-cyclohexylelessigsäure-äthylester-äthylenketal (VI) wurde mit Lithiumalanat zu 3-[β -Hydroxy-äthyl]-cyclohexanon-äthylenketal (VII) reduziert. VII wurde anschließend in den *p*-Toluolsulfonsäureester VIII übergeführt, aus dem durch Kondensation mit Kaliumcyanid in Diäthylenglykol das Nitril IX erhalten wurde. Die Verseifung mit Salzsäure ergab die bereits auf dem ersten Wege erhaltene β -[3-Oxo-cyclohexyl]-propionsäure, deren Äthylester III dann in der gleichen Weise cyclisiert wurde.

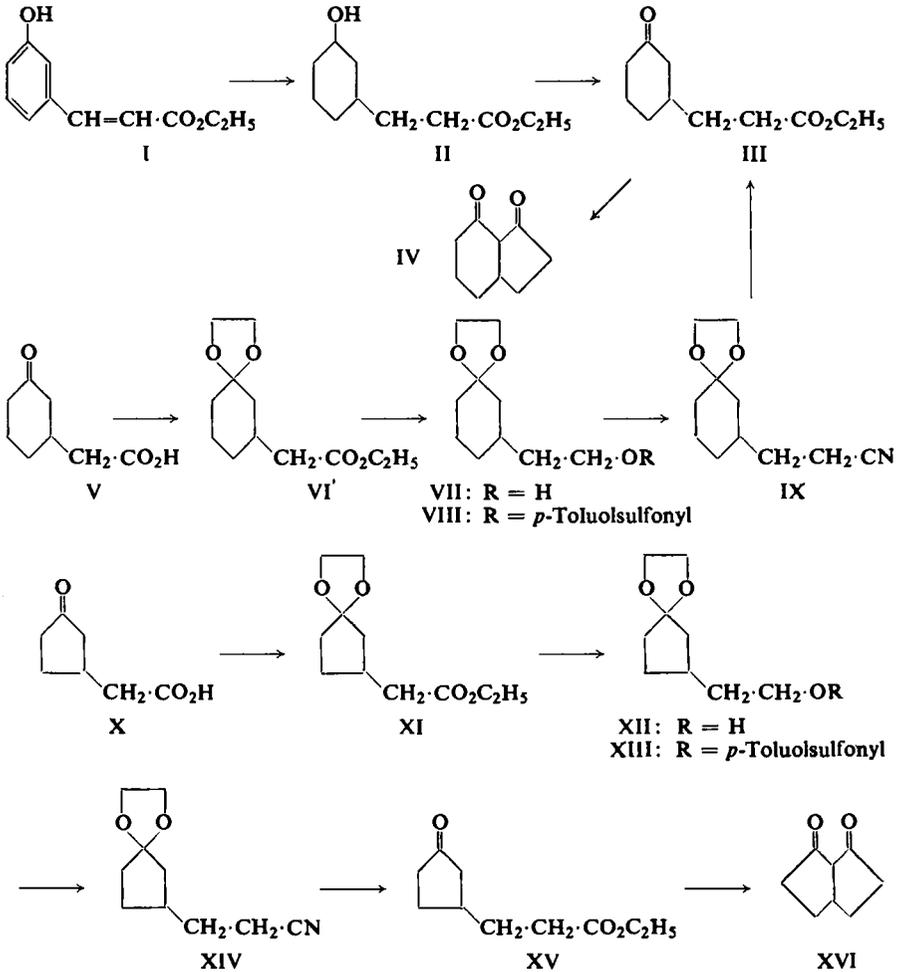
Die Synthese des Bicyclo-[0.3.3]-octandions-(2.8) (XVI) erfolgte entsprechend dem zweiten Syntheseweg für IV. Als Ausgangsmaterial für die bisher noch nicht beschriebene 3-Oxo-cyclopentylelessigsäure (X) diente Cyclopenten-(1)-on-(3), aus dem durch Michael-Addition von Malonsäure-diäthylester 3-Oxo-cyclopentylmalonsäure-

¹⁾ Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen.

²⁾ H. STETTER und U. MILBERS, Chem. Ber. **91**, 977 [1958].

³⁾ P. D. BARTLETT und G. F. WOODS, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2933 [1940].

diäthylester erhalten wurde. Durch Verseifung und Decarboxylierung in einem Eisessig/Salzsäure-Gemisch wurde hieraus X bereit, deren Veresterung und Ketalisierung mit Äthylenglykol das Ketal XI ergab. XI wurde mit Lithiumalanat zum Alko-



hol XII reduziert, dessen *p*-Toluolsulfonsäureester XIII mit Cyanid das Nitril XIV lieferte. Der hieraus durch Verseifung und Veresterung zugängliche β -[3-Oxo-cyclopentyl]-propionsäure-äthylester (XV) ergab bei der Cyclisierung mit Natriumalkoholat das gesuchte XVI.

Um die neuen β -Diketone mit Dekalindion-(1.8) vergleichen zu können, wurde ihr Enolgehalt und ihre Acidität bestimmt. Für IV wurde ein Enolgehalt von 80% und für XVI ein solcher von 1.4% gefunden. Umgekehrt ergab die Aciditätsbestimmung für IV einen *pK*-Wert von 8.64 und für XVI einen *pK*-Wert von 7.04. Vergleichsweise ist Dekalindion-(1.8) vollständig enolisiert und besitzt einen *pK*-Wert von nur 11.1.

Diese Ergebnisse bestätigen die früheren Erfahrungen⁴⁾, daß aus sterischen Gründen beim Übergang von Ketonen der Cyclohexan-Reihe zu solchen der Cyclopentan-Reihe die Enolisierung erheblich zurückgeht. Das Ansteigen der Acidität beim Übergang von Dekalindion-(1.8) zu IV und XVI dürfte in erster Linie durch die erschwerte Ausbildung der Chelat-Struktur bedingt sein, da sich bei der Ringverengung der Abstand der Sauerstoff-Atome vergrößert. Dafür spricht auch, daß IV noch zur Bildung des Kupfer- und Beryllium-Komplexes befähigt ist, mit XVI aber keine Komplexbildung mehr beobachtet werden konnte.

Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, für die zur Verfügung gestellten Sachmittel.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β-[3-Hydroxy-cyclohexyl]-propionsäure-äthylester (II): 24 g *m*-Cumarsäure-äthylester (I)⁵⁾ werden in 150 ccm Äthanol unter Zusatz von Raney-Nickel 7 Stdn. bei 200° und 170 at hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.001} 103°. Ausb. 70% d. Th.

C₁₁H₂₀O₃ (200.3) Ber. C 65.97 H 10.07 Gef. C 65.93 H 9.28

β-[3-Oxo-cyclohexyl]-propionsäure-äthylester (III): Die Lösung von 16.8 g II in 200 ccm Eisessig wird tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 8 g Chromtrioxyd in 150 ccm Eisessig und 8 ccm Wasser versetzt, wobei die Temp. durch Kühlung auf 15° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe läßt man 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, versetzt dann mit 500 ccm Wasser und extrahiert mit Chloroform. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Sdp. 80°/10⁻³ Torr. Ausb. 8.7 g (52% d. Th.). Zur Identifizierung wurde das *Semicarbazon* hergestellt. Schmp. 175–176° (aus Äthanol/Wasser).

C₁₀H₁₇N₃O₃ (227.3) Ber. N 18.49 Gef. N 18.15

Hydrindandion-(1.7) (IV): 1.1 g Natrium werden unter Xylol gepulvert, durch Dekantieren abgetrennt, mit absol. Äther gewaschen und darauf mit 50 ccm absol. Äther versetzt. Nach Zugabe von 2.2 g absol. Äthanol wird unter Verwendung eines Hershberg-Rührers bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluß erhitzt (ca. 8 Stdn.). Nun läßt man innerhalb von 2 Stdn. 8.3 g III, gelöst in 30 ccm absol. Äther, zutropfen und erhitzt noch weitere 3 Stdn. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhitzt man noch 30 Min. im Ölbad auf 100°. Nach dem Erkalten säuert man mit 10-proz. Schwefelsäure unter Eiskühlung bis pH 3 an und extrahiert mit Äther. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdestillieren des Äthers destilliert man den Rückstand i. Hochvak.; Sdp._{0.001} 51°. Das Destillat erstarrt kristallin und kann aus Petroläther umgelöst werden, wobei man zur Vervollständigung der Kristallisation in einem Kältegemisch kühlt. Ausb. 4.5 g (70% d. Th.), Schmp. 36°.

C₉H₁₂O₂ (152.2) Ber. C 71.02 H 7.95 Gef. C 70.84 H 8.29

Kupfer(II)-Komplex: Bei Zugabe einer gesättigten, wäßrigen *Kupfer(II)-acetat*-Lösung zu einer Lösung von 0.5 g IV in 5 ccm Äthanol fällt das Kupfersalz aus. Durch Zugabe einiger Tropfen verd. Ammoniaks läßt sich die Fällung vervollständigen. Die abfiltrierten und getrockneten Kristalle werden durch Lösen in Chloroform von anorgan. Beimengungen ge-

⁴⁾ M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, S. 442, New York 1956.

⁵⁾ H. LEY, *Z. physik. Chem.* **94**, 439 [1920].

trennt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Man erhält grünlichgraue Nadeln vom Zers.-P. 230°.



Der *Beryllium*-Komplex wird analog dem Cu-Komplex erhalten. Die schwach gefärbten Kristalle werden aus Äther umkristallisiert. Schmp. 235° (Zers.).



Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon von IV: Eine Lösung von 500 mg *IV* in 5 ccm Äthanol wird mit einer Lösung von 600 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 30 ccm Äthanol unter Zusatz von wenig Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus. Schmp. 165–166° (aus Äthanol und Essigester).



Die Bestimmung des Enolgehaltes von *IV* erfolgte nach der indirekten Titrationsmethode⁶⁾ in Methanol.

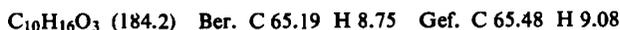
Einwaage g	Methanol ccm	Brom- Lösung. ccm	β -Naphthol- Lösung. ccm	NaJ ccm	Zeit Min.	Temp.	0.1 <i>n</i> Na ₂ S ₂ O ₃ ccm	Enol- gehalt %
0.2136	50	20	2	10	10	35°	22.30	79.35
0.2068	50	20	2	10	10	35°	21.90	80.48
0.2092	50	20	2	10	10	35°	22.00	79.93

Bestimmung des pK-Wertes von IV: Zur potentiometrischen Titration wurde das pH-Meter, Typ 11/12 der Firma Püsl, München, benutzt. Die Meßgenauigkeit beträgt ± 0.02 pH-Einheiten. 0.3610 g *IV* wurden in 25 ccm Äthanol gelöst und mit dest., CO₂-freiem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Die Titration erfolgte bei 25° unter Rühren mit einem Magnetrührer in N₂-Atmosphäre. Der Wendepunkt der Titrationskurve wurde graphisch ermittelt und liegt bei einem Verbrauch von 46 ccm 0.1 *n* NaOH. Der bei Zugabe der Hälfte der äquiv. Menge Natronlauge vorliegende pH-Wert wurde rechnerisch zu 8.64 ermittelt, da die Kurve in diesem Bereich linear ansteigt. Der pK-Wert beträgt demnach 8.64 ± 0.02 .

3-Oxo-cyclohexylessigsäure (*V*) wurde nach P. D. BARTLETT und G. F. WOODS³⁾ erhalten, wobei die Verseifung und Decarboxylierung durch Verwendung von Eisessig/HCl verbessert werden konnte.

20 g 3-Oxo-cyclohexylmalonsäure-diäthylester werden in 100 ccm Eisessig gelöst und unter Zusatz von 100 ccm konz. Salzsäure und 40 ccm Wasser 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren von Eisessig/Wasser i. Vak. erhält man 11.8 g der rohen Säure, die in dieser Form für die Veresterung verwendet werden kann.

3-Oxo-cyclohexylessigsäure-äthylester: 11.8 g *V* werden mit 30 ccm abs. Äthanol, 60 ccm Benzol und 4 ccm konz. Salzsäure 12 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat und dem Filtrieren der Lösung destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Ester i. Hochvak. Ausb. 11.1 g (80% d. Th.), Sdp.-0.003 87°.



3-Oxo-cyclohexylessigsäure-äthylester-äthylenketal (*VI*): 11.0 g des Esters von *V*, 100 ccm Benzol, 5 ccm Äthylenglykol und ca. 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden 6–8 Stdn. unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, wobei sich die berechnete Menge Wasser abscheidet.

⁶⁾ K. H. MEYER und P. KAPPELMEIER, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2718 [1911].

Die erkaltete Lösung wird mit 10-proz. Ammoniak entsäuert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Hochvak.: 12.1 g (88% d. Th.) mit Sdp._{0.001} 78°.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228.3) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 63.38 H 9.01

3-[β-Hydroxy-äthyl]-cyclohexanon-äthylenketal (VII): Einer Lösung von 1.7 g *Lithiumalanat* in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran läßt man innerhalb von 30 Min. unter Rühren und schwachem Sieden eine Lösung von 12.0 g *VI* in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen und kocht weitere 3 Stdn. Nach dem Erkalten hydrolysiert man unter kräftigem Rühren mit der berechneten Menge Wasser, saugt die ausgefallenen Hydroxyde ab und wäscht mehrfach mit kleinen Mengen Tetrahydrofuran. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels gehen 8.4 g (85% d. Th.) bei 91°/10⁻³ Torr über.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186.3) Ber. C 64.46 H 9.67 Gef. C 64.45 H 9.63

p-Toluolsulfonsäureester (VIII): Einer Lösung von 70 g *p-Toluolsulfochlorid* in 120 ccm trockenem Pyridin läßt man bei 0° eine Lösung von 35 g *VII* in 100 ccm trockenem Pyridin zutropfen. Das Reaktionsgemisch, aus dem sich Pyridin-hydrochlorid abscheidet, wird nach 12stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur in Eiswasser gegossen. Man nimmt in Chloroform auf, trocknet und destilliert das Chloroform ab. Man erhält 48 g (74% d. Th.) rohen Ester, der ohne weitere Reinigung für die anschließende Nitrilsynthese verwendet werden kann.

3-[β-Cyan-äthyl]-cyclohexanon-äthylenketal (IX): 50 g *VIII* werden unter kräftigem Rühren mit einer Lösung von 30 g *Kaliumcyanid* in 120 ccm frisch dest. *Diäthylenglykol* versetzt, über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und noch 2 Stdn. bei 55° gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser auf das doppelte Volumen wird mehrfach mit Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 23.2 g (81% d. Th.), Sdp._{0.001} 87°.

$C_{11}H_{17}NO_2$ (195.3) Ber. N 7.17 Gef. N 7.00

β-[3-Oxo-cyclohexyl]-propionsäure-äthylester (III): 20 g *IX* werden mit 50 ccm konz. Salzsäure 7 Stdn. im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Wassers i. Vak. wird der Rückstand mehrfach mit Chloroform ausgekocht. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in 50 ccm absol. *Äthanol* unter Zusatz von 100 ccm Benzol und 4 ccm konz. Salzsäure 12 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels gehen 12 g (60%) bei 80°/10⁻³ Torr über.

3-Oxo-cyclopentylmalonsäure-diäthylester: Zur Lösung von 40 mg Natrium in 50 ccm absol. Äthanol gibt man 30 ccm *Malonsäure-diäthylester* und läßt bei -5° unter Rühren eine Lösung von 12 g *Cyclopenten-(1)-on-(3)* in 20 ccm absol. Äthanol zutropfen. Man hält darauf 6 Stdn. bei Raumtemperatur und destilliert die Hauptmenge des Äthanol i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit wenig Eisessig neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand der Ätherlösung destilliert bei 107°/10⁻³ Torr: 25 g (71% d. Th.).

$C_{12}H_{18}O_5$ (242.3) Ber. C 59.49 H 7.49 Gef. C 59.87 H 7.83

3-Oxo-cyclopentylelessigsäure (X): Die saure Hydrolyse folgt der für *V* gegebenen Vorschrift. Aus 20 g *3-Oxo-cyclopentylmalonsäure-diäthylester* erhält man 11.4 g (95% d. Th.) Rohsäure als dunklen Rückstand.

3-Oxo-cyclopentylelessigsäure-äthylester: Die Veresterung von *X* wird wie die von *V* vorgenommen. Der *Äthylester* aus 11.4 g *X* destilliert bei 61–62°/0.003 Torr. Ausb. 11.7 g (85% d. Th.).

$C_9H_{14}O_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.48 H 8.51

3-Oxo-cyclopentylelessigsäure-äthylester-äthylenketal (XI): Das aus *X*, wie für VI beschrieben, bereitete Ketal destilliert bei 73°/0.003 Torr. Ausb. 92% d. Th.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.49 H 8.41

3-[\beta-Hydroxy-äthyl]-cyclopentanon-äthylenketal (XII): Einer Lösung von 1.6 g *Lithiumalanat* in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran läßt man innerhalb von 15 Min. unter Rühren und gelindem Sieden eine Lösung von 12.5 g *XI* in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen und kocht weitere 3 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung, wie für VII beschrieben, gibt 9.2 g (92% d. Th.) mit Sdp._{0.005} 88°.

$C_9H_{16}O_3$ (172.2) Ber. C 62.76 H 9.36 Gef. C 62.10 H 9.38

Der *p-Toluolsulfonsäureester XIII* wird aus 35 g *XII* dargestellt, wie bei VIII beschrieben. Rohausbeute 50 g (75% d. Th.).

3-[\beta-Cyan-äthyl]-cyclopentanon-äthylenketal (XIV) wird aus 50 g *XIII* dargestellt, wie bei IX beschrieben. Ausb. 22 g (80% d. Th.), Sdp._{0.001} 84°.

$C_{10}H_{15}NO_2$ (181.2) Ber. N 7.73 Gef. N 7.63

\beta-[*3-Oxo-cyclopentyl*]-*propionsäure-äthylester (XV)*: 26 g *XIV* werden, wie für III beschrieben, verseift und anschließend verestert. Ausb. 15.8 g (58% d. Th.), Sdp._{0.001} 88–90°.

$C_{10}H_{16}O_3$ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 64.81 H 8.82

Bicyclo-[0.3.3]-octandion-(2.8) (XVI) wird aus 8.25 g *XV* dargestellt, wie bei IV beschrieben. An Stelle von Äther wird für die Extraktion Chloroform verwendet. Nach dem Destillieren i. Hochvak. erstarrt das Destillat kristallin. Ausb. 30% d. Th., Schmp. 63–64° (aus Ligroin).

$C_8H_{10}O_2$ (138.2) Ber. C 69.54 H 7.30 Gef. C 69.59 H 7.37

Bis-semicarbazon: Eine Lösung von 500 mg *XVI* in 3 ccm Äthanol wird mit einer Lösung von 1.0 g *Semicarbazid-hydrochlorid* und 2 g Natriumacetat in 4 ccm Wasser 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen auf 0° ausfallenden Kristalle werden aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 242°.

$C_{10}H_{16}N_6O_2$ (252.9) Ber. N 33.21 Gef. N 32.92

Die *Bestimmung des Enolgehaltes von XVI* erfolgt wie bei IV.

Einwaage in g	0.1 <i>n</i> Na ₂ S ₂ O ₃	Enolgehalt in %
0.1975	0.46	1.56
0.2037	0.36	1.18

Die *Bestimmung des pK-Wertes von XVI* erfolgt wie bei IV. Einwaage: 0.2610 g, Temp. 21°. Der pK-Wert beträgt 7.04 ± 0.02.