

99. Synthese des 4,5-Cyclohexano- α -pyrons

von Pl. A. Plattner, P. Treadwell und C. Scholz.

(12. V. 45.)

Allgemein anwendbare Synthesen von α -Pyronen sind wenige bekannt¹⁾. Die Herstellung solcher Verbindungen ist aber im Hinblick auf die Konstitution der Herzgifte vom Scilla- und Krötengift-Typus von Interesse. Von dieser Überlegung ausgehend berichten wir hier über die Synthese des 4,5-Cyclohexano- α -pyrons, durch dessen Herstellung wir die Gangbarkeit eines neuartigen Weges zur Herstellung von substituierten α -Pyron-Derivaten überprüfen wollten²⁾.

Der wesentlichste Schritt der beschriebenen α -Pyron-Synthese besteht in der Kondensation einer Oxymethylen-Verbindung mit Bromessigester und Zink nach *Reformatski*. Es wurde dabei das Oxymethylen-benzoat (I) des Cyclohexanons als Ausgangsprodukt gewählt in der Hoffnung, in dieser Weise zu kristallisierten Zwischen- und Endprodukten zu gelangen. Auch hatten einige mit dem Benzoat des Oxymethylen-acetons unternommene Vorversuche³⁾ gezeigt, dass in diesem letzteren Falle die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte und die Beurteilung des Verlaufs der Reaktion Schwierigkeiten bereitete, sodass diese Versuche vorläufig abgebrochen wurden.

Das Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat konnte nach den Angaben der Literatur leicht in befriedigenden Ausbeuten hergestellt werden. Es setzte sich mit Zink und Bromessigester in milder Reaktion um, wobei in ca. 50-proz. Ausbeute der kristallisierte 1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester (II) erhalten wurde. Im Gegensatz zu Erfahrungen, die bei der Umsetzung von α - und β -Acetoxy-ketonen nach *Reformatski* gemacht worden sind⁴⁾, tritt also Wasserabspaltung und Lactonisierung im vorliegenden Falle direkt nicht oder wenigstens nur in untergeordnetem Masse ein. Ob in den Mutterlaugen von (II) bereits teilweise lactonisierte Produkte vorliegen, wurde nicht näher untersucht. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass prinzipiell ein Cis- und ein

¹⁾ Vgl. dazu *J. Kalff*, R. **46**, 595 (1927), Synthese des 6-Phenyl-cumalins.

²⁾ Über ähnliche Untersuchungen vgl. *J. Fried* und *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **6**, 566, 577 (1941).

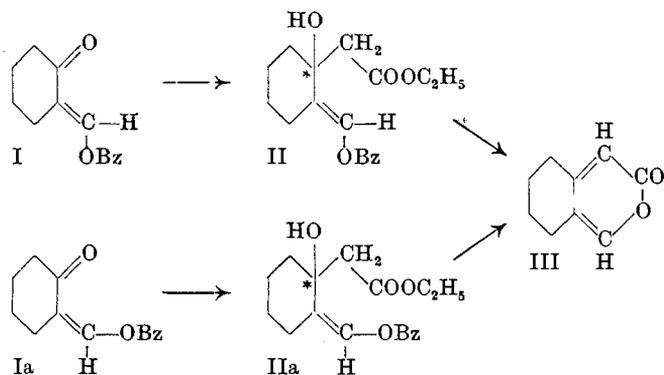
³⁾ *P. Treadwell*, Diss. E. T. H. Zürich 1943.

⁴⁾ Vgl. dazu *L. Ruzicka*, *F. Lardon* und *P. Treadwell*, *Helv.* **26**, 673 (1943); *L. Ruzicka*, *T. Reichstein* und *A. Fürst*, *Helv.* **24**, 76 (1941), sowie die Zusammenfassung der Lit. bei *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka* und *A. Fürst*, *Helv.* **26**, 2274 (1943).

Trans-Isomeres (Ia und I) des Oxymethylen-cyclohexanon-benzoates möglich sind. Welche Konfiguration das beschriebene Enol-benzoat vom Smp. 85° besitzt, ist nicht bekannt. Da bei der Kondensation mit Bromessigester, die zu den *d,l*-Formen (II) bzw. (IIa) führt, die spontane Lactonisierung ausbleibt, so darf man dem Enol-benzoat vielleicht die Trans-Form (I) zuschreiben.

Die Lactonisierung bzw. Umesterung des Zwischenproduktes (II) liess sich, gleichzeitig mit der Wasserabspaltung, durch längeres Kochen mit konz. Salzsäure erzwingen. Das dabei entstehende Cyclohexano- α -pyron (III) ist in wässriger Säure ziemlich leicht löslich, sodass das Fortschreiten der Lactonisierung an der Ausbildung einer homogenen Lösung erkannt werden kann.

4,5-Cyclohexano- α -pyron (III) ist eine farblose Flüssigkeit, die beim Abkühlen in Eis erstarrt, aber schon bei 28° wieder vollständig auftaut. Basische Eigenschaften, wie sie besonders bei γ -Pyronen anzutreffen sind, konnten wir keine feststellen. Das Produkt zeigt, wie zu erwarten, eine beträchtliche Exaltation der Molekularrefraktion (1,3) und erwies sich als relativ wenig stabil, da es sich nach längerem Stehen in einer evakuierten und zugeschmolzenen Ampulle in eine offenbar polymere Verbindung verwandelt hatte.



Die geplante Synthese liess sich demnach im vorliegenden Falle recht glatt und mit im ganzen befriedigenden Ausbeuten durchführen. Ob sie allgemeinerer Anwendung fähig ist, werden erst weitere Versuche mit anderen Ausgangsmaterialien erweisen können. Nach der Sachlage dürfte ihr Anwendungsbereich besonders in der Herstellung von in 4- bzw. 4,5-Stellung substituierten α -Pyronen liegen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba A. G.* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Oxymethylen-cyclohexanon²⁾.

Aus 100 g Cyclohexanon, 76 g Ameisensäure-äthylester und einer ätherischen Natrium-alkoholat-Suspension aus 22 g Natrium konnten nach mehrfacher fraktionierter Destillation ca. 70 g reines Oxymethylen-cyclohexanon erhalten werden. Ausbeute 51% d. Th.; Sdp._{12 mm} 80°; $n_D^{20} = 1,5130$.

Benzoat: Das obige Produkt wurde nach den Angaben von *L. Claisen*³⁾ benzoyliert. Ausbeute 86 g, Smp. 85°.

1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester (II).

In absolutem Benzol wurden 35 g Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat in 2 hälftigen Ansätzen mit insgesamt 25 g Zinkflitter und 50 g Bromessigester zur Umsetzung gebracht. Die Reaktion liess sich durch kurzes Erwärmen in Gang bringen und lief dann während ca. 10 Minuten spontan weiter. Nach deren Abklingen wurde noch 45 Minuten am Rückfluss schwach gekocht und anschliessend vom überschüssigen Zink abfiltriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Säure zersetzt und in neutrale und saure Anteile getrennt. Der neutrale Anteil stellte nach Verdampfen des Lösungsmittels eine braune, dickflüssige Masse dar, die langsam krystallisierte. Sie wurde in heissem Methanol gelöst, mit Tierkohle kurz aufgeköcht und durch eine dünne Schicht von Aluminiumoxyd filtriert. Beim Einengen der Lösung krystallisierte der 1-Oxy-2-benzoxymethylen-cyclohexyl-(1)-essigsäure-äthylester aus. Zur weiteren Reinigung wurde aus Äther oder Hexan umkrystallisiert. Es wurden 22 g (45% d. Th.) der reinen Verbindung vom Smp. 86° erhalten. Mit dem fast gleich hoch schmelzenden Oxymethylen-cyclohexanon-benzoat gibt die neue Verbindung eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Probe sublimiert, anschliessend noch aus Hexan umkrystallisiert und 6 Stunden im Vakuum bei 50° getrocknet. Der Schmelzpunkt änderte sich bei dieser Behandlung nicht mehr.

3,743 mg Subst. gaben 9,247 mg CO₂ und 2,369 mg H₂O

$C_{18}H_{22}O_5$	Ber. C 67,91	H 6,97%
	Gef. „ 67,42	„ 7,08%

4,5-Cyclohexano- α -pyron (III).

5 g der obigen Verbindung $C_{13}H_{22}O_5$ (II) wurden eine Stunde mit 25-proz. Salzsäure am Rückfluss gekocht, wobei sie allmählich vollständig in Lösung ging. Da das entstehende Cyclohexano- α -pyron sich als ziemlich leicht löslich in wässriger Salzsäure erwies, wurde vor der Extraktion mit Äther mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die von sauren Anteilen befreite ätherische Lösung hinterliess nach dem Verjagen des Lösungsmittels ca. 2,5 g des rohen Lactons, während andererseits aus den alkalisch-wässrigen Anteilen angenähert die berechnete Menge Benzoesäure isoliert werden konnte.

Das 4,5-Cyclohexano- α -pyron wurde durch Destillation im Hochvakuum weiter gereinigt. Ausbeute ca. 50% d. Th. Es ging bei ca. 120—130° über und zeigte folgende Konstanten und Analysenzahlen.

$n_D^{15} = 1,558$; $d_4^{15} = 1,170$; M_D Ber. 40,08 Gef. 41,33

3,558 mg Subst. gaben 9,374 mg CO₂ und 2,158 mg H₂O

$C_9H_{10}O_2$	Ber. C 71,98	H 6,71%
	Gef. „ 71,90	„ 6,79%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ *H. Rupe* und *O. Klemm*, *Helv.* **21**, 1539 (1938); *W. Borsche*, *A.* **377**, 84 (1910); *O. Wallach*, *A.* **329**, 117 (1903).

³⁾ *L. Claisen*, *A.* **297**, 64 (1897); *K. v. Auwers* und *H. Broche*, *B.* **55**, 3902 (1922); *K. v. Auwers*, *W. Buschmann* und *R. Heidenreich*, *A.* **435**, 296 (1924).

Das Produkt konnte durch Abkühlen zur Krystallisation gebracht werden, taute jedoch bereits bei ca. 28° wieder vollständig auf. Es war leicht löslich in Dioxan, Essigester, Äther und Alkohol. In Benzin löste es sich wenig. Eine Reinigung durch Umkrystallisieren liess sich nicht durchführen. Die basischen Eigenschaften des Cyclohexano- α -pyrons sind kaum ausgeprägt. Es liessen sich weder ein krystallisiertes Pikrat noch ein Perchlorat gewinnen.

Nach mehrmonatigem Stehen in einer evakuierten und zugeschmolzenen Ampulle hatte sich die Verbindung zu einer hochschmelzenden amorphen Masse, die in allen Lösungsmitteln fast unlöslich war, polymerisiert.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

100. Synthese eines aliphatischen Monoterpenalkohols vom m-Cymol-
Typus und einige allgemeine Betrachtungen über unregelmässige
Di-isoprenketten

von H. Schinz und H. L. Simon¹⁾.

(12. V. 45.)

1. Synthese von 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8).

Es sind bis heute keine natürlich vorkommenden Terpenverbindungen bekannt, deren-Gerüst sich auf m-Cymol zurückführen lässt²⁾. Wir haben deshalb einen primären, aliphatischen, doppelt ungesättigten Alkohol dieser Art hergestellt, weil uns der Vergleich einer solchen Verbindung mit Geraniol und Lavandulol von Interesse schien. Da ferner das Vorkommen eines derartigen Alkohols in ätherischen Ölen im Bereich des Möglichen liegt, müsste die vorherige Kenntnis seiner Eigenschaften Auffindung und Identifizierung erleichtern³⁾.

Die Magnesiumverbindung von 2-Methyl-5-brom-penten-(2) (I) wurde mit α -Methyl-acrolein (II) zum 2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) (III) kondensiert. Dieser sekundäre Alkohol liefert bei der Allylumlagerung das primäre 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (IV).

Es gelang dagegen nicht, diese Verbindung (IV) auf direkte Weise durch Kondensation der Grignard'schen Verbindung von

¹⁾ Siehe auch die demnächst erscheinende Diss. von H. L. Simon.

²⁾ Das monocyclische Sylvestren, das ein m-Cymol-Gerüst besitzt, kommt als solches nicht in der Natur vor, sondern bildet sich erst bei höheren Temperaturen aus Caren.

³⁾ So wie der „Alkohol von Ruzicka und Roethlisberger“ die Identifizierung des Lavandulols erleichterte, siehe Schinz und Seidel, Helv. 25, 1572 (1942).