

RÉSUMÉ.

La nitration énergique de l'acide m-chloro-benzoïque conduit à l'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque (acide chloro-5-dinitro-2,4-benzoïque).

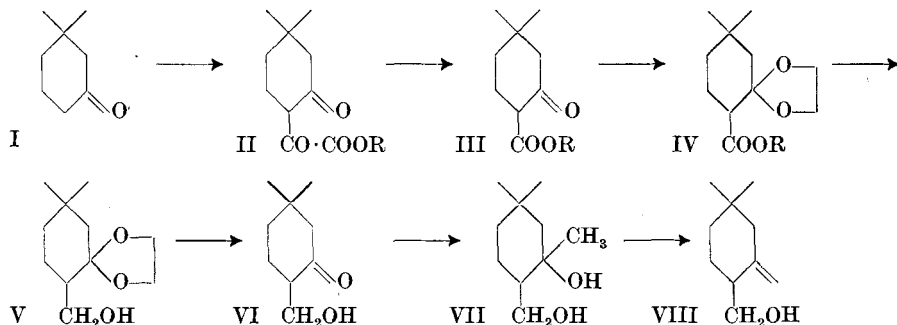
Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

166. Eine Modifikation der Synthese des Cyclolavandulols

von A. Brenner¹⁾ und H. Schinz.

(28. IV. 52.)

Bei der in einer früheren Publikation mitgeteilten Synthese des Cyclolavandulols (VIII) von *U. Steiner & H. Schinz*²⁾ wurde das Zwischenprodukt 1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) (VI) direkt aus dem Dimethyl-cyclohexanon I durch Kondensation mit Formaldehyd in alkalischem Milieu gewonnen. Die Ausbeute dieser Operation betrug nur ca. 12%. Wir haben nun den Ketoalkohol VI aus Keton I auf einem Umweg hergestellt, indem wir das Prinzip der Lavandulolsynthese von *H. Schinz & G. Schäppi*³⁾ benutzten.



1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (I) wurde mit Oxalsäureester zum Äthoxalylylketon II umgesetzt und dieses zum 1,1-Dimethyl-4-carboxäthyl-cyclohexanon-(3) (III) decarboxyliert. Der β -Ketoester wurde ins Äthylenketal IV verwandelt, welches bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol den Ketalalkohol V ergab. Durch Hydrolyse des Acetals gewann man den freien Ketoalkohol VI. Dieser war nach Smp. und Mischprobe der Allophanate mit dem entsprechenden Präparat der früheren Synthese identisch. Die Überführung des

¹⁾ Vgl. Diss. *A. Brenner*, ETH. 1951, im Druck erschienen.

²⁾ *Helv.* **34**, 1508 (1951).

³⁾ *Helv.* **30**, 1483 (1947).

Ketols VI in Lavandulol (VIII) erfolgte, wie früher beschrieben, durch Umsetzung mit CH_3MgJ und Abspaltung von 1 Mol Wasser aus dem Glykol VII durch Pyrolyse des Diacetats. Das Allophanat des Endproduktes VIII vom Smp. 164—165° war mit dem früher beschriebenen analogen Präparat identisch.

Beim Übergang des Dimethyl-cyclohexanons I ins Oxymethylketon VI auf dem beschriebenen Umweg bereitet nur die Acetalisierung des β -Ketoesters III Schwierigkeiten. Sie verläuft sehr unvollständig, was wohl auf die starke Enolisation zurückzuführen ist¹⁾. Durch mehrmalige Wiederholung der Operation mit dem jeweils regenerierten Ausgangsmaterial wurde dieser Übelstand behoben. Alle übrigen Stufen verliefen mit guten Ausbeuten. Das Beispiel zeigt also, dass die Methode von *H. Schinz & G. Schüppi* auch in der alicyclischen Reihe²⁾ brauchbar ist.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie Scers, Genj*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾⁴⁾.

1,1-Dimethyl-4-carboxäthyl-cyclohexanon-(3) (III). *Kondensation von Keton I mit Oxalester⁵⁾*: Zu einer Suspension von $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ (aus 8 g Na-Pulver und 30 cm³ Äthanol) in 200 cm³ abs. Äther wurden unter Rühren und Eiskühlung 46,4 g Oxalsäurediäthylester und darauf 40 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (I)⁶⁾ getropft. Das Na-Enolat des Reaktionsproduktes II fiel bald nach Beendigung des Eintragens aus. Das Gemisch wurde weitere 2 Std. gerührt und 12 Std. stehengelassen. Hierauf wurde es auf Eis gegossen, mit der berechneten Menge 2-n. HCl versetzt und mit Äther ausgezogen. Erhalten 69,3 g (96%) rohes Äthoxalylketon II.

Decarboxylierung. Das rohe Produkt II wurde in 3 Ansätzen in einem *Vigreux*-Kolben mit isolierter Kolonne bei 11 mm unter Zusatz einer Spatelspitze mit Glas verschmolzener und pulverisierter Borsäure⁷⁾ auf ca. 140—160° Badtemperatur erhitzt. Dabei destillierte der entstehende Ketoester III ab. Die vereinigten Destillationsrückstände gaben bei der Nach-Decarboxylierung eine weitere Menge Ketoester. Erhalten im ganzen 51,2 g (84%) vom Sdp.₁₁ 115—123°. Bei einer zweiten Destillation wurde eine Mittelfraktion abgetrennt. Sdp.₁₀ = 115—116°; n_D^{20} = 1,4728.

3,768 mg Subst. gaben 9,225 mg CO_2 und 3,101 mg H_2O
 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Ber. C 66,64 H 9,19% Gef. C 66,81 H 9,21%

¹⁾ Die Reaktion verlief bei einer Reihe von aliphatischen β -Ketoestern, welche weniger enolisiert sind, viel vollständiger, vgl. *H. Schinz & G. Schüppi*, *Helv.* **30**, 1483 (1947); *L. Willmann & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 2151 (1949); *A. Lauchenauer & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1514 (1949); *K. Brack & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1523 (1951); *L. Colombi & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1066 (1952).

²⁾ Vgl. ein weiteres Beispiel von *A. Eschenmoser, H. Schinz, R. Fischer & J. Colonge*, *Helv.* **34**, 2329 (1951).

³⁾ Bei den Angaben der Smp. ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Mitbearbeitet von *K. Schenker*, cand. sc. nat., Diplomarbeit 1949/50.

⁵⁾ Oxalesterkondensationen anderer Cycloketone vgl. *A. Kötz & A. Michels*, *A.* **350**, 204 (1906); *Ki-Wei-Hiong*, *Ann. Chim. [2]* **17**, 269 (1942); *R. H. Martin & R. Robinson*, *Soc.* **1943**, 491.

⁶⁾ Dargestellt nach *G. Büchi, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **31**, 245 (1948); vgl. *U. Steiner & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1512 (1951).

⁷⁾ *V. Prelog & W. Hinden*, *Helv.* **27**, 1854 (1944).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 76° (dreimal aus CH₃OH).

3,378 mg Subst. gaben 7,076 mg CO₂ und 1,896 mg H₂O

2,900 mg Subst. gaben 0,388 cm³ N₂ (22°, 729 mm)

C₁₇H₂₂O₆N₄ Ber. C 53,96 H 5,86 N 14,81%
Gef. „ 53,97 „ 5,86 „ 14,85%

Reduktion des Ketoesters III zum 1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) (VI) über das Ketal¹⁾. *Acetalisierung des Ketoesters III*: 45,0 g Ketoester III wurden mit 18,1 g Äthylenglykol (30% Überschuss) und ca. 0,1 g p-Toluolsulfosäure in 80 cm³ Benzol wie üblich acetalisiert. Nach 15 Std. ergab die Aufarbeitung ca. 40% annähernd reinen Ketal ester, der übrige Teil der Substanz war nicht in Reaktion getreten; ausserdem 6 g Rückstand. Das regenerierte Ausgangsmaterial wurde einer zweiten Acetalisation unterworfen und die Operation noch ein drittes Mal wiederholt. Auf diese Weise erhielt man insgesamt 35,7 g (65%) Ketal ester IV. Analysenfraktion Sdp._{0,2} = 98°; d₄²⁰ = 1,0672; n_D²⁰ = 1,4652; M_D ber. für C₁₃H₂₂O₄ 62,77; gef. 62,80.

4,008 mg Subst. gaben 9,450 mg CO₂ und 3,329 mg H₂O

C₁₃H₂₂O₄ Ber. C 64,43 H 9,15% Gef. C 64,34 H 9,29%

Reduktion des Ketal esters IV: 27,6 g Ketal ester IV ergaben bei der Reduktion nach *Bouveault-Blanc* (27,7 g Na, 400 cm³ abs. Alkohol) unter Rühren und bei einer Ölbadtemperatur von 130–160° 17,0 g (75%) Ketalalkohol V vom Sdp._{0,5} 95–97°. Analysenfraktion Sdp._{0,1} 82–83°; d₄²⁰ = 1,0693; n_D²⁰ = 1,4765; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₃ 53,40; gef. 52,87.

3,749 mg Subst. gaben 9,051 mg CO₂ und 3,433 mg H₂O

C₁₁H₂₀O₃ Ber. C 65,97 H 10,07% Gef. C 65,88 H 10,25%

Allophanat: Smp. 152° (viermal aus Benzol-Hexan).

3,702 mg Subst. gaben 7,402 mg CO₂ und 2,535 mg H₂O

C₁₃H₂₂O₅N₂ Ber. C 54,53 H 7,75% Gef. C 54,57 H 7,66%

Hydrolyse des Ketalalkohols V: 7,5 g Ketalalkohol V wurden mit einer Mischung von 3 cm³ gesättigter Weinsäurelösung, 8 cm³ Alkohol und 2 Tropfen konz. HCl 48 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Darauf wurde die Lösung ½ Std. auf ca. 50° erwärmt und mit Äther aufgearbeitet. Neutralwaschen mit NaHCO₃-Lösung. Erhalten 4,82 g (82%) Ketoalkohol VI vom Sdp._{0,13} 65–68°. Nach einer weitem fraktionierten Destillation wurde das Produkt analysiert. d₄²⁰ = 1,0064; n_D²⁰ = 1,4694; M_D ber. für C₉H₁₆O₂ 43,10; gef. 43,25.

3,248 mg Subst. gaben 8,183 mg CO₂ und 2,955 mg H₂O

C₉H₁₆O₂ Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 68,75 H 10,18%

Allophanat: Smp. 154° (zweimal aus CH₃OH). Nach Smp. und Mischprobe mit dem Produkt der frühern Synthese²⁾ (Smp. 154°) identisch.

Phenylsemicarbazon: Smp. 170–171° (aus C₂H₅OH).

3,713 mg Subst. gaben 9,025 mg CO₂ und 2,651 mg H₂O

2,988 mg Subst. gaben 0,399 cm³ N₂ (24°, 723 mm)

C₁₆H₂₃O₂N₃ Ber. C 66,41 H 8,02 N 14,52%
Gef. „ 66,34 „ 7,99 „ 14,60%

1,1,3-Trimethyl-3-oxo-4-oxymethyl-cyclohexan (VII) und Überführen desselben in Cyclolavandulol (VIII)³⁾. Die Umsetzung von 12 g Ketol VI in 50 cm³ Äther mit einer *Grignard*'schen Lösung aus 27 g CH₃J und 4,8 g Mg in 60 cm³ Äther

¹⁾ Die hier folgenden Operationen werden gekürzt wiedergegeben, da sie bei den entsprechenden Stufen der Lavandulolsynthese von *H. Schinz & G. Schäppi* schon beschrieben wurden.

²⁾ *U. Steiner & H. Schinz*, l. c.

³⁾ Für genauere Angaben über die hier folgenden Reaktionen vgl. *U. Steiner & H. Schinz*, l. c.

ergab 8,12 g (62%) Glykol VII. Sdp._{0,14} 78—88°; $n_D^{20} = 1,4740$. Dieses wurde mit 2 g Acetanhydrid und 0,2 g Pyridin bei 180—190° Badtemperatur im *Vigreux*-Kolben unter Abdestillieren der gebildeten Essigsäure acetyliert. Das Diacetat wurde der Pyrolyse bei 280—290° (600 mm) unterworfen. Erhalten 4,72 g (52%) Cyclolavandulyl-acetat. Analysenfraction Sdp.₁₃ 105°; $d_4^{20} = 0,9470$; $n_D^{20} = 1,4618$; M_D ber. für $C_{12}H_{20}O_2$ $\overline{1}$ 56,60; gef. 57,00.

3,350 mg Subst. gaben 9,021 mg CO₂ und 3,090 mg H₂O

$C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,49 H 10,32%

4,50 g Cyclolavandulyl-acetat gaben bei der Verseifung 2,95 g (84%) Cyclolavandulol (VIII). Sdp.₁₂ 98—99°. Nach Reinigung über die Phtalestersäure Sdp.₁₀ 96°; $d_4^{20} = 0,9205$; $n_D^{20} = 1,4776$; M_D ber. für $C_{10}H_{18}O$ $\overline{1}$ 47,24; gef. 47,36.

3,540 mg Subst. gaben 10,067 mg CO₂ und 3,651 mg H₂O

$C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,60 H 11,54%

Allophanat: Smp. 164—165° (viermal aus Benzol). Die Smp. der analogen Präparate von der frühern Synthese und von der Cyclisation des synthetischen Lavandulols zeigten beim Mischen mit dem neuen Allophanat keine Depressionen.

1,917 mg Subst. gaben 4,204 mg CO₂ und 1,448 mg H₂O

$C_{12}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 59,85 H 8,45%

Zusammenfassung.

Die Synthese des Cyclolavandulols von *U. Steiner & H. Schinz* wurde modifiziert, indem das als Zwischenprodukt dienende 1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) durch Reduktion des 1,1-Dimethyl-4-carboxäthyl-cyclohexanons-(3) über das Äthylenacetal gewonnen wurde.

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

167. Eine weitere Synthese des Cyclolavandulols

von **A. Brenner**¹⁾, **U. Steiner** und **H. Schinz**.

(28. IV. 52.)

Die in der vorhergehenden Publikation²⁾ beschriebene Modifikation der Cyclolavandulolsynthese von *U. Steiner & H. Schinz* hat wegen der zusätzlichen Zwischenstufen den Nachteil, dass sie viel Zeit beansprucht. Wir haben deshalb eine kürzere Synthese ausgearbeitet, welche auf der Anwendung der Reaktion von *Prins*³⁾ beruht.

Bei der Anlagerung von Formaldehyd an C-C-Doppelbindungen nach *H. J. Prins*³⁾ können sich vier verschiedene Produkte bilden:

¹⁾ Vgl. Diss. *A. Brenner*, ETH. 1951.

²⁾ *Helv.* **35**, 1333 (1952).

³⁾ *Chem. Weekblad* **16**, 1510 (1919); *C* **1920**, I, 423.