

### 113. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

63. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Über eine transannulare Cyclisierungsreaktion in der Cyclodecan- und Cyclononan-Reihe

von K. Schenker und V. Prelog.

(13. V. 53.)

Bei der Oxydation von trans-Cyclodecen mit Perameisensäure wurde unter anderen Reaktionsprodukten auch das trans-Dekalol-(1) vom Smp. 63° gefunden, das allem Anschein nach durch eine transannulare Ringschlussreaktion gebildet wird<sup>2)</sup>. Inzwischen konnte festgestellt werden, dass ähnliche transannulare Ringschlüsse in der Cyclodecan- und Cyclononan-Reihe unter verschiedenen Reaktionsbedingungen verhältnismässig leicht stattfinden.

Das Cyclodecanon lässt sich in Tetrachlorkohlenstoff mit N-Bromsuccinimid bromieren. Wenn man 1 Mol N-Bromsuccinimid verwendet, bildet sich als Hauptprodukt  $\alpha$ -Brom-cyclodecanon (I), wie besonders aus dem Verhalten des rohen, nicht destillierbaren Bromierungsproduktes gegenüber Natriummethylat hervorgeht. In guter Ausbeute entsteht dabei unter *Faworski*-Umlagerung die sonst schwer zugängliche und bisher nicht beschriebene Cyclononan-carbonsäure (II)<sup>3)</sup>.

Wenn man Cyclodecanon mit 2 Mol N-Bromsuccinimid bromiert und das rohe Bromierungsprodukt mit Basen umsetzt, entsteht als Hauptprodukt nicht die erwartete  $\alpha$ -Oxy-cyclononan-carbonsäure<sup>4)</sup>, sondern ein noch bromhaltiges Gemisch von gesättigten und ungesättigten bicyclischen Ketonen. Aus diesem liess sich durch fraktionierte Destillation und Kristallisation der 2,4-Dinitrophenylhydrazone das trans-Dekalon-(1) (III)<sup>5)</sup> und das  $\Delta^{9,10}$ -Oktalon-(1) (VI)<sup>5)</sup> abtrennen. Für die Durchführung der Cyclisierungsreaktion hat sich als Base besonders Dimethylanilin bewährt.

Cyclononanon gab unter gleichen Reaktionsbedingungen mit 1 Mol N-Bromsuccinimid hauptsächlich Dibrom-cyclononanon neben dem nicht umgesetzten Ausgangsmaterial. Das rohe Bromierungsprodukt, welches aus Cyclononanon mit 2 Mol N-Bromsuccinimid

<sup>1)</sup> 62. Mitt. Helv. **36**, 471 (1953).

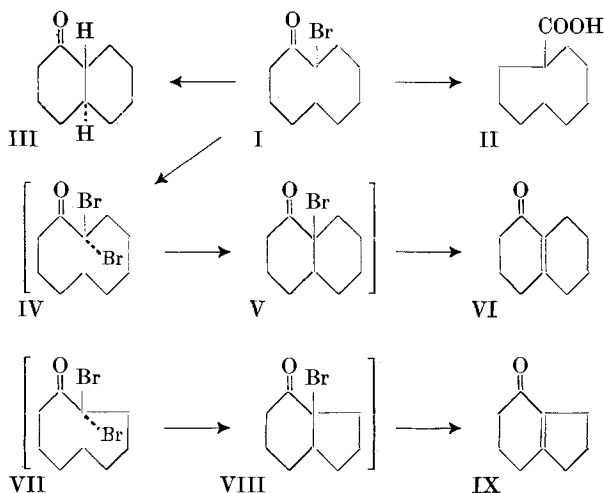
<sup>2)</sup> V. Prelog & K. Schenker, Helv. **35**, 2048 (1952).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, P. Barman & V. Prelog, Helv. **34**, 401 (1951), konnten diese Säure nicht durch Umsetzung von Cyclononyl-magnesiumbromid mit Kohlendioxyd erhalten.

<sup>4)</sup> Vgl. O. Wallach, A. **414**, 296 (1917).

<sup>5)</sup> J. W. Cook & C. A. Lawrence, Soc. **1937**, 817.

entsteht, lieferte beim Erhitzen mit Dimethylanilin ein Reaktionsgemisch, aus dem in Form seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons das  $\Delta^{8,9}$ -Hydrindenon-(1) (IX)<sup>1)</sup> isoliert wurde.



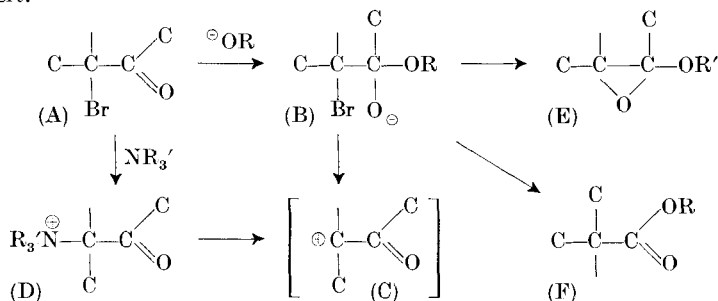
Sowohl in der Cyclodecan- als auch in der Cyclononan-Reihe findet demnach verhältnismässig leicht eine ungewöhnliche Ringschlussreaktion statt. Da wir die als Zwischenprodukte dienenden Bromierungsprodukte des Cyclodecanons und des Cyclononanons wegen ihrer Unbeständigkeit nicht in reinem Zustand erhielten, ist eine eindeutige Interpretation des Cyclisierungsvorganges zur Zeit nicht möglich. In Analogie zum Reaktionsmechanismus, der für die transanulare Oxydation der Cyclene mit Perameisensäure vorgeschlagen worden war<sup>2)</sup>, scheint uns aber die folgende Interpretierung möglich und plausibel. Das Carbenium-Ion, welches formell durch Abspaltung des Broms in  $\alpha$ -Stellung zum Carbonyl entstehen würde (oder ein damit äquivalentes mesomeres oder valenztautomerer Teilchen) reagiert transanular mit dem Kohlenstoff in Stellung 7 in der Cyclodecan- bzw. Stellung 6 in der Cyclononan-Reihe unter Ringschluss und Abspaltung eines Protons.

Die Base spielt dabei eine verschiedene Rolle je nachdem, ob es sich um ein Hydroxyl- bzw. Alkoxy-Ion oder um ein tertiäres Amin handelt. Das Hydroxyl- bzw. Alkoxy-Ion wird sich wohl in erster Linie an die Carbonyl-Gruppe des Bromketons anlagern unter Bildung eines Zwischenproduktes (B), das demjenigen analog ist, welches bei der *Favorski*- bzw. Benzilsäure-Umlagerung angenommen wird. Dieses gibt entweder eine *Favorski*-Umlagerung (F), ein Alkoxy-epoxyd (E), oder es führt über das hypothetische Carbenium-Ion (C) zu einer transanularen Cyclisierung. Die sterischen Verhältnisse

<sup>1)</sup> W. Hüchel & R. Schlüter, B. **67**, 2107 (1934); V. Prelog, K. Schenker & W. Küng, Helv. **36**, 474 (1953).

<sup>2)</sup> Vgl. V. Prelog & K. Schenker, Helv. **35**, 2048 (1952).

dürften für den Reaktionsverlauf von grosser Bedeutung sein. Die tertiäre Base gibt hingegen mit dem  $\alpha$ -Brom-keton wahrscheinlich ein quaternäres Ammonium-Salz (D), das unter den angewandten Reaktionsbedingungen thermisch gespalten wird, wobei potentiell das Carbenium-Ion (C) entsteht, welches unter Abspaltung eines Protons transanular cyclisiert.



### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

1) Cyclononan-carbonsäure (II). 10,0 g Cyclodecanon wurden in 100 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rückfluss und Zugabe von 100 mg Benzoylperoxyd<sup>2)</sup> mit 11,80 g N-Bromsuccinimid bromiert. Das Reaktionsgemisch belichtete man mit einer 100 W Glühbirne. Nach der erfolgten Reaktion wurde abgekühlt, mit 100 cm<sup>3</sup> Petroläther versetzt und filtriert. Das Filtrat lieferte nach vorsichtigem Eindampfen im Vakuum 16,7 g gelbes Öl, das bei Zimmertemperatur ziemlich beständig war, sich jedoch nicht destillieren liess.

8,35 g des rohen Bromierungsproduktes tropfte man unter kräftigem Schütteln bei  $-20^\circ$  zu einer Lösung von 2 g Natrium in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol. Das Reaktionsgemisch liess man darauf bei Zimmertemperatur über Nacht stehen und beendigte die Reaktion durch halbstündiges Kochen am Rückfluss. Die übliche Aufarbeitung ergab 4,0 g saure Anteile, welche mit Aktivkohle entfärbt und mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung verestert wurden.

Der Methylester der Cyclononan-carbonsäure bildete ein fruchtartig riechendes farbloses Öl vom Sdp.<sub>17 mm</sub> 122—123°, Ausbeute 4,11 g (75% d. Th.).

3,680 mg Subst. gaben 9,631 mg CO<sub>2</sub> und 3,529 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 71,69 H 10,94% Gef. C 71,42 H 10,73%

Die freie Säure wurde aus dem Methylester durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge erhalten: farbloses dickflüssiges Öl vom Sdp.<sub>0.1 mm</sub> 114—115°.

3,394 mg Subst. gaben 8,780 mg CO<sub>2</sub> und 3,250 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,60 H 10,71%

Das Anilid kristallisierte aus Methanol in feinen Schuppen vom Smp. 140—141°.

3,652 mg Subst. gaben 10,490 mg CO<sub>2</sub> und 3,104 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ON Ber. C 78,32 H 9,45% Gef. C 78,39 H 9,51%

Die öligen Neutralanteile, die bei der Behandlung des rohen Bromierungsproduktes aus Cyclodecanon erhalten wurden, wogen 1,08 g. Es liessen sich daraus etwa 3 g des ziegelroten Cyclodecandion-(1, 2)-bis-2, 4-dinitrophenylhydrazons erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 275° schmolz und analysenrein war.

2) trans-Dekalon-(1) (III) und  $\Delta^{9,10}$ -Oktalon-(1) (VI) aus Cyclodecanon. 8,8 g Cyclodecanon in 150 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff wurden in Gegenwart von 100 mg Benzoylperoxyd mit 22,4 g N-Bromsuccinimid wie beschrieben bromiert.

<sup>1)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

<sup>2)</sup> H. Schmid & P. Karrer, Helv. 29, 573 (1946).

Das rohe Bromierungsprodukt wurde mit 40 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin 2 Std. auf 170–175° erhitzt. Zum dunkelgefärbten Reaktionsgemisch gab man unter Kühlen 40 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 80 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und destillierte mit Wasserdampf. Aus dem Destillat liessen sich durch Ausziehen mit Äther 5,75 g eines gelben, noch bromhaltigen Öls gewinnen. Dieses gab bei der Destillation im *Hickman*-Kolben 4,42 g eines Öles vom Sdp.<sub>12 mm</sub> 100–120°. Die Fraktionierung mit einer *Vigreux*-Kolonnen lieferte folgende Fraktionen: 1. Sdp.<sub>11 mm</sub> 100–106° 0,28 g; 2. Sdp.<sub>11 mm</sub> 106–116° 0,98 g (D.Z. 0,39); 3. Sdp.<sub>11 mm</sub> 116–123° 1,18 g (D.Z. 0,52) und 4. Sdp.<sub>11 mm</sub> 123–130° 1,05 g (D.Z. 0,53).

Aus der Fraktion 1 erhielt man direkt das bei 222–223° schmelzende trans-Dekalon-(1)-2, 4-dinitrophenylhydrazon.

3,550 mg Subst. gaben 7,517 mg CO<sub>2</sub> und 1,893 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 57,82 H 6,07% Gef. C 57,79 H 5,97%

Von den Fraktionen 2–4 wurde durch Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in Feinsprit die Doppelbindungszahl (D.Z.) bestimmt. Die Hydrierungsprodukte gaben ebenso wie die Fraktion 1 das trans-Dekalon-(1)-2, 4-dinitrophenylhydrazon.

Durch direkte Umsetzung der Fraktionen 2–4 mit 2, 4-Dinitrophenylhydrazon erhielt man ein Gemisch zweier Verbindungen, welches durch Kochen mit Essigester verhältnismässig leicht getrennt werden konnte. Die in Essigester löslichen Anteile gaben nach dreimaligem Umlösen aus Essigester-Methanol wieder das 2, 4-Dinitrophenylhydrazon des trans-Dekalons-(1), das mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Smp.-Erniedrigung zeigte.

Durch Umkristallisieren der in heissem Essigester unlöslichen dunkelroten Nadeln aus Chloroform-Methanol wurde das  $\Delta^{9,10}$ -Oktalon-(1)-2, 4-dinitrophenylhydrazon vom Smp. 264–266° erhalten.

3,646 mg Subst. gaben 7,765 mg CO<sub>2</sub> und 1,784 mg H<sub>2</sub>O

2,990 mg Subst. gaben 0,454 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 726 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 58,17 H 5,49 N 16,96%  
Gef. „ 58,12 „ 5,47 „ 16,73%

3)  $\Delta^{8,9}$ -Hydrindenon-(4) (IX) aus Cyclononanon. 3,35 g Cyclononanon wurden in 25 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff mit 8,30 g N-Bromsuccinimid unter Zugabe von 50 mg Benzoylperoxyd unter gleichen Bedingungen wie das Cyclodecanon bromiert. Das rohe Bromierungsprodukt erhitzte man mit 10 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin 1 Std. auf 150°. Die auf übliche Weise isolierten neutralen, ätherlöslichen, öligen Reaktionsprodukte wurden in Petroläther-Benzol-Lösung durch 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) filtriert. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 4,72 g eines noch bromhaltigen Öles, das  $\frac{1}{2}$  Std. mit 20 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge gekocht wurde. Die Aufarbeitung ergab 0,36 g Cyclo-octan-carbonsäure<sup>1)</sup>, die durch ihr Anilid vom Smp. 129–130° identifiziert wurde, und 2,50 g ölige, neutrale Anteile. Diese letzteren wurden an 75 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert. Aus den 0,81 g Petroläther-Eluaten erhielt man fast reines Cyclononanon, das als 2, 4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 139–140° charakterisiert wurde. Die Petroläther-Benzol-(1 : 1)-Eluate gaben 1,59 g eines Öles, aus dem 1,42 g eines dunkelroten 2, 4-Dinitrophenylhydrazons vom Smp. 220–228° isoliert wurden. Nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhielt man daraus schliesslich das analysenreine  $\Delta^{8,9}$ -Hydrindenon-(4)-2, 4-dinitrophenylhydrazon vom Smp. 248–250°.

3,712 mg Subst. gaben 7,721 mg CO<sub>2</sub> und 1,730 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 56,96 H 5,10% Gef. C 56,76 H 5,21%

Die gleiche Verbindung wurde mit schlechterer Ausbeute erhalten, wenn man das Cyclononanon zuerst mit 1 Mol N-Bromsuccinimid und dann mit Natrium-methylat umsetzte, oder auch wenn man es zuerst mit 2 Mol N-Bromsuccinimid und dann das Bromierungsprodukt mit methanolischer Kalilauge behandelte.

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolaboratorium unter der Leitung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

<sup>1)</sup> Helv. **34**, 401 (1951).

## Zusammenfassung.

Das durch Bromierung von Cyclodecanon mit 1 Mol N-Bromsuccinimid erhaltene  $\alpha$ -Brom-cyclodecanon gab bei der Behandlung mit Natriummethylat in guter Ausbeute die bisher unbekannte Cyclononan-carbonsäure (II).

Das Bromierungsprodukt, welches aus Cyclodecanon mit 2 Mol N-Bromsuccinimid entstand, lieferte durch Erhitzen mit Dimethylanilin ein Gemisch von trans-Dekalon-(1) (III) und  $\Delta^{9,10}$ -Oktalon-(1) (VI).

Aus dem Bromierungsprodukt des Cyclononanons mit 2 Mol N-Bromsuccinimid erhielt man bei der analogen Behandlung mit Dimethylanilin das  $\Delta^{8,9}$ -Hydrindenon-(4).

Der Mechanismus der ungewöhnlichen transanularen Cyclisierungsreaktion wird diskutiert.

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

#### 114. Eine spektrophotometrische Bestimmungsmethode für saure und alkalische Phosphatasen

von Hans Brandenberger<sup>1)</sup> und Roberta Hanson.

(27. III. 53.)

Da es sich bei den Phosphomonoesterasen I bis IV<sup>2)</sup> um relativ unspezifische Fermente handelt, kann eine grosse Zahl von Phosphatestern als Substrate für den Enzymtest herangezogen werden. Die klassischen Bestimmungsverfahren beruhen auf Überführung eines der Hydrolysenprodukte, entweder des abgespaltenen Phosphates oder dann der freigesetzten Alkoholkomponente, in einen Farbstoff<sup>3)</sup>, dessen Konzentration kolorimetrisch gemessen wird. Dieses jedoch umständliche und zeitraubende Vorgehen birgt ausserdem noch infolge seiner Kompliziertheit viele Fehlerquellen. Das ist um so schwerwiegender, als die heute klinisch so wichtigen Phosphatase-Bestim-

<sup>1)</sup> Jetzige Adresse: Department of Physiological Chemistry, University of Pennsylvania, Medical School, Philadelphia, Pa., U.S.A.

<sup>2)</sup> *J. Roche*, *The Enzymes I*, Part 1, p. 473 (1950).

<sup>3)</sup> Siehe besonders: *P. A. Levene & R. T. Dillon*, *J. Biol. Chem.* **88**, 753 (1930); *H. D. Kay*, *J. Biol. Chem.* **89**, 233 (1930); *A. Bodansky*, *J. Biol. Chem.* **101**, 93 (1933); *E. J. King & A. R. Armstrong*, *Canad. Med. Assn. J.* **31**, 376 (1934); *E. Gutmann & A. B. Gutmann*, *J. Biol. Chem.* **136**, 201 (1940); *A. M. Seligmann* und Mitarbeiter, *J. Biol. Chem.* **190**, 7 (1951).