

Zusammenfassung.

Abbau von Aldosteron ($C_{21}H_{28}O_5$) mit $NaJO_4$ oder CrO_3 gab neben Formaldehyd ein Lacton (III) (Nr. 874), das nach Hydrierung und Erhitzen mit Hydrazin und Na-Äthylat ein Gemisch von neutralen und sauren Stoffen lieferte. Aus den sauren Anteilen liessen sich 3β , 11β -Androstan-18-säure-17-carbonsäure-lacton-(18→11) (X) sowie Derivate der 3β , 11β -Dioxy-5 α -ätiansäure (XV) in reiner Form isolieren. Das Lacton X wurde durch seinen krist. Methylester Nr. 876 (XI), sein Acetylderivat Nr. 882 (XII) und den aus Nr. 876 (XI) erhältlichen 3-Keto-methylester Nr. 877 (XIX) charakterisiert. XIX konnte auch aus 21-Monoacetyl-aldosteron nach Dehydrierung mit CrO_3 , milder Verseifung, Abbau mit $NaJO_4$, Methylierung, Hydrierung mit Pt und Dehydrierung mit CrO_3 gewonnen werden. Die IR.-Spektren der genannten Stoffe werden wiedergegeben. Für Aldosteron ergab sich die Formel eines 18-Oxo-corticosterons Ib; in Lösung dürfte es vorwiegend in der Cyclohalbacetalform Ia vorliegen.

The Middlesex Hospital Medical School, London W. 1,
Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

140. Synthese von 1,1-Dimethyl-2-(β -carboxy-äthyl)-cyclohexanon-(3)

von D. Stauffacher¹⁾ und H. Schinz.

(27. IV. 54.)

In einer vorhergehenden Abhandlung²⁾ haben wir einen einfachen Weg zur Herstellung der 5-Methyl-hexen-(5)-säure-(1) (δ -Methylen-capronsäure) beschrieben. Er besteht in einer neuartigen Spaltung einer Lactonsäure, die durch Verseifung und Lactonisierung des bei der Kondensation von γ -Acetyl-buttersäureester mit Bromessigester erhaltenen Produktes erhalten wird. Diese neue Methode zur Einführung endständiger Methylengruppen sollte nun auf die alicyclische Reihe übertragen werden.

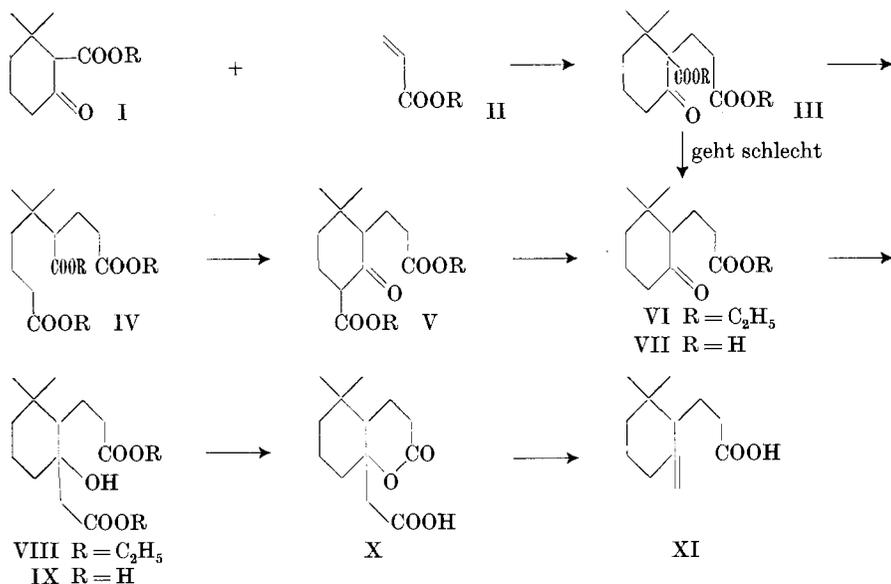
1,1-Dimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (I)³⁾ wurde mit Acrylsäureester (II) zum Ketodicarbonsäureester III kondensiert. Dieser sollte durch Ketonspaltung in 1,1-Dimethyl-2-(β -carbäthoxy-äthyl)-cyclohexanon-(3) (VI) übergeführt und das letztere durch Um-

¹⁾ Vgl. Diss. ETH., Zürich 1953.

²⁾ H. Kappeler, D. Stauffacher, A. Eschenmoser & H. Schinz, Helv. **37**, 957 (1954).

³⁾ U. Steiner & B. Willhalm, Helv. **35**, 1752 (1952).

setzung mit Bromessigester und Zink, Verseifung und Dehydratation des Reaktionsproduktes in die Lactonsäure X verwandelt werden. Letztere gäbe bei der Pyrolyse die Säure XI mit semicyclischer Doppelbindung, aus der sich mit Lithium-methyl Dihydro- γ -jonon gewinnen liesse.



Bei den hier skizzierten Reaktionen traten zwei Hindernisse auf, von denen nur das erste überwunden werden konnte.

1. Der Ketodicarbonsäureester III liess sich nicht einfach durch Kochen mit Salzsäure oder Perchlorsäure sauber decarboxylieren¹). Es wurde aber folgender Umweg gefunden: III wurde einer Ester-spaltung unterworfen und der dabei gebildete Tricarbonsäureester IV nach *Dieckmann* cyclisiert. Dabei entstand der neue Ketodicarboxylatester V, da die Estergruppe nur mit einer CH_2 -, nicht aber mit einer CH -Gruppe in Reaktion treten kann²). Das Produkt V liess sich durch Kochen mit Salzsäure glatt in den δ -Ketoester VI überführen. 2,4-Dinitrophenylhydrazon und Semicarbazon dieser Verbindung waren schmierig. Dagegen wurde beim Verseifen mit methylalkoholischer Kalilauge die entsprechende Säure, das 1,1-Dimethyl-2-(β -carboxy-äthyl)-cyclohexanon-(3) (VII), in kristalliner Form vom Smp. 61–62° erhalten.

¹) Über eine analoge Beobachtung bei einem ähnlich gebauten, nicht enolisierbaren β -Ketoester vgl. *L. Ruzicka & C. F. Seidel, Helv.* **33**, 1287 (1950).

²) D.h. es bilden sich, wie bei der *Claisen*-Kondensation, nur solche β -Ketoester, die noch enolisieren können, vgl. *W. Wislicenus & R. Arnold, A.* **246**, 339 (1888). Andere Beispiele solcher „Umcyclisierungen“ vgl. *N. N. Chatterjee, B. K. Das & G. N. Barpujari, J. Ind. chem. Soc.* **17**, 161 (1940); *Chem. Abstr.* **1940**, 7881³.

2. Der δ -Ketoester VI liess sich mit Bromessigester und Zink nach *Reformatsky* auch unter energischen Bedingungen nicht zum gewünschten Produkt VIII umsetzen. Ebensovienig war mit Cyanessigester in Gegenwart von Piperidin- oder Ammonacetat in Benzol nach *Knoevenagel*¹⁾ eine Kondensation zu erreichen. Auf eine Darstellung der Säure XI auf diese Weise musste deshalb verzichtet werden.

In der nächsten Abhandlung beschreiben wir einen Weg, der uns unter Umgehung der Reaktion von *Reformatsky* bzw. *Knoevenagel* die Herstellung der Säure XI – und damit des Dihydro- γ -jonons – ermöglichte. Ihre Konstitution wurde durch oxydativen Abbau zur oben beschriebenen δ -Ketosäure VII bewiesen.

Der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Scers., Genf*, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil ²⁾.

Kondensation von 1,1-Dimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (I) mit Acrylsäureester (*Michael*) zum Ketodicarbonester III. In einem Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 32,6 g 1,1-Dimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (I)³⁾ mit 0,5 g NaOC₂H₅ in 2 cm³ abs. C₂H₅OH auf 100° erwärmt und darauf 16,5 g Acrylsäureäthylester (II) (frisch destilliert, Sdp.₇₂₀ 96–98°) so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur ohne äussere Wärmezufuhr 110° \pm 3° betrug. Nachdem alles eingetragen war, wurde das Gemisch unter weiterem kräftigem Rühren noch $\frac{3}{4}$ Std. auf 110° erwärmt.

Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde das Produkt in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit verd. Essigsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung lieferte bei der Destillation unter 0,03 mm: 1. 60–70° 9,9 g, hauptsächlich unveränderter β -Ketoester I, FeCl₃-Reaktion positiv; 2. ca. 120–150° (gegen Schluss stark überhitzt) 24,0 g (49%) Additionsprodukt III, FeCl₃-Reaktion negativ; 3. Rückstand 10,0 g.

Fraktion 2 zeigte nach einer weitem Destillation Sdp._{0.03} = 120–122°; d_4^{20} = 1,0783; n_D^{20} = 1,4705; M_D ber. für C₁₆H₂₆O₅ 77,20; gef. 77,28.

4,289 mg Subst. gaben 10,094 mg CO₂ und 3,374 mg H₂O

C₁₆H₂₆O₅ Ber. C 64,40 H 8,78% Gef. C 64,23 H 8,80%

Esterspaltung des Ketodicarbonsäureesters III zum Tricarbonsäureester IV. 50 g Ketodicarbonester III wurden mit 3 g in 400 cm³ abs. C₂H₅OH gelöstem Na 6 Std. am Rückfluss gekocht. Dann destillierte man 250 cm³ C₂H₅OH ab und tropfte in gleichem Masse ebenso viel abs. Toluol zu. Nach weitem 4 Std. Erwärmen am Rückfluss (Ölbad 100°) wurden nochmals 250 cm³ Lösungsmittel (Gemisch C₂H₅OH–C₆H₅CH₃) abdestilliert. Dann versetzte man bei 0° mit 250 cm³ gesättigter NaCl-Lösung und schüttelte das Ganze gut durch.

Die aus der Toluollösung gewonnenen Neutralteile (roh 25 g, FeCl₃-Reaktion negativ) wurden im Hochvakuum destilliert. Erhalten 23,9 g Tricarbonester IV vom Sdp._{0.03} = 130–132°; d_4^{21} = 1,0246; n_D^{21} = 1,4499; M_D ber. für C₁₈H₃₂O₆ 90,28; gef. 90,31.

3,656 mg Subst. gaben 8,379 mg CO₂ und 2,952 mg H₂O

C₁₈H₃₂O₆ Ber. C 62,76 H 9,36% Gef. C 62,54 H 9,03%

¹⁾ Vgl. A. C. Cope und Mitarb., Am. Soc. **63**, 3452 (1941); H. Conroy, Am. Soc. **74**, 3046 (1952).

²⁾ Die Smp. wurden in einem Kupferblock bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

³⁾ Nach U. Steiner & B. Willhalm, Helv. **35**, 1752 (1952), aus Mesityloxyd und Malonester hergestellt.

Die wässrig-alkalischen Lösungen lieferten beim Ansäuern mit HCl 1:1 (Kongo) 27,2 g saure Teile. Diese wurden durch Erhitzen mit 80 cm³ C₂H₅OH und 8 cm³ konz. H₂SO₄ verestert. Auf diese Weise erhielt man weitere 25,5 g Ester IV. Ausbeute total 49,4 g (85%).

Kondensation des Tricarbonsäureesters IV nach *Dieckmann* und Ketonspaltung des Ketodicarbonsäureesters V zum δ -Ketomonocarbonsäureester VI. 21,3 g Tricarbonester IV wurden in 80 cm³ abs. Toluol mit 2,3 g Na-Pulver am Rückfluss erhitzt. Nach 6 Std. war alles Na aufgelöst. Dann goss man das abgekühlte Reaktionsgemisch in 60 cm³ eisgekühlte 2-n. HCl und nahm das ausgefallene Öl in Äther auf. Man erhielt 16,6 g rohes Reaktionsprodukt V. Eine Reinigung durch Destillation war wegen eintretender Zersetzung nicht möglich.

Das Produkt wurde im rohen Zustand mit 18 cm³ HCl 1:1 7 Std. bei einer Ölbadtemperatur von 120° zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch nach Abkühlen in die gleiche Menge Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit H₂O und verd. Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt.

Der Neutralteil (10,6 g) gab bei der Destillation 5,56 g δ -Ketoester VI vom Sdp._{0,02} 86–90° (FeCl₃-Probe negativ) und 2,30 g Nachlauf vom Sdp._{0,01} 110–135° (FeCl₃-Probe positiv). Die alkalischen Wässer lieferten beim Ansäuern 3,2 g rohe Säure. Daraus liessen sich durch Erhitzen mit C₂H₅OH–H₂SO₄ 1,40 g δ -Ketoester VI vom Sdp._{0,01} 85–88° gewinnen; ausserdem wurden nach dieser Behandlung 0,75 g Nachlauf vom Sdp._{0,01} 110–130° abgetrennt.

Das 1,1-Dimethyl-2-(β -carbäthoxy-äthyl)-cyclohexanon-(3) (δ -Ketoester VI) wurde zur Analyse nochmals destilliert und wies dann folgende Daten auf:

Sdp._{0,01} = 85–86°; d_4^{20} = 1,0125; n_D^{20} = 1,4647; M_D ber. für C₁₃H₂₂O₃ 61,70; gef. 61,75.

4,040 mg Subst. gaben 10,225 mg CO₂ und 3,489 mg H₂O
C₁₃H₂₂O₃ Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 69,07 H 9,66%

IR.-Spektrum: Banden bei 1724 cm⁻¹ (–COOC₂H₅) und 1709 cm⁻¹ (ν [CO] für Sechsring-Keton).

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid sowie mit Semicarbazidacetat und Phenylsemicarbazid konnten keine kristallisierten Derivate erhalten werden.

1,1-Dimethyl-2-(β -carboxy-äthyl)-cyclohexanon-(3) (VII). 4,5 g δ -Ketoester VI wurden in 8,5 cm³ 20-proz. methanolischer KOH durch Erhitzen am Rückfluss während 2 Std. verseift. Die Aufarbeitung lieferte 3,8 g rohe, dickflüssige Säure VII. Nach Destillation unter 0,05 mm (Sdp. 122–124°) trat bald Kristallisation ein. Dreimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äther und tiefsiedendem Petroläther lieferte grobe, leicht hygroskopische Platten vom Smp. 61–62°.

3,740 mg Subst. gaben 9,099 mg CO₂ und 3,105 mg H₂O
C₁₁H₁₈O₃ Ber. C 66,64 H 9,19% Gef. C 66,39 H 9,29%

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid in alkoholischer Lösung konnte kein kristallines Derivat erhalten werden; in essigsaurer Lösung¹ wurde lediglich das Dinitrophenylhydrazid der Essigsäure erhalten (Smp. 187–188°).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Der δ -Ketoester 1,1-Dimethyl-2-(β -carbäthoxy-äthyl)-cyclohexanon-(3) wurde durch Kondensation von 1,1-Dimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) mit Acrylsäureester und nachfolgende Decarboxylierung hergestellt; daraus wurde durch Verseifung die entsprechende Säure gewonnen.

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

¹) Nach der zur Charakterisierung der γ -Acetyl-buttersäure angegebenen Methode, vgl. *A. Eschenmoser & A. Frey*, *Helv.* **35**, 1660 (1952).