

SUMMARY.

Dodeca-(3trans,5trans)-diene-2-one and 4- Δ^1 -cyclohexenyl-but-(3trans)-ene-2-one were prepared, whereas the syntheses of dodeca-(3cis,5trans)-diene-2-one and 4- Δ^1 -cyclohexenyl-but-(3cis)-ene-2-one practically failed. Partial hydrogenation of the corresponding acetylenic ketones gave mixtures containing trans-ketones, enolic ethers, unchanged starting material and compounds of higher degree of saturation than the dienones. Cis-ketones could not be detected with certainty.

The cis(α, β)-forms of methylketones unsaturated in α, β - and in γ, δ -position with respect to the CO-group are still more unstable than those of the simply α, β -unsaturated analogs, and their preparation proves practically impossible.

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

157. Zur Stereoisomerie der beiden 1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäuren-(2)

von G. Gamboni¹⁾ und H. Schinz.

(9. VI. 56.)

In zwei früheren Mitteilungen²⁾ wurden die beiden stereoisomeren 1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäuren-(2) der Smp. 161° und 118° beschrieben, die man bei der katalytischen Reduktion von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäureester-(2) (I) mit nachfolgender Verseifung erhalten hatte. Die erste der genannten Hydroxysäuren bildete sich vorzugsweise bei der Hydrierung in Methanol in Gegenwart von *Raney*-Nickel, die zweite in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxid.

Die beiden Säuren der Smp. 161° und 118° sind von besonderem Interesse, weil andererseits die erste bei der säurekatalysierten Cyclisation aus der trans-7-Methyl-octadien-(2,6)-säure-(1) und die zweite aus der cis-7-Methyl-octadien-(2,6)-säure-(1) in einheitlich verlaufender Reaktion gewonnen wurden. Man hatte mit Vorbehalt für die Säure vom Smp. 161° trans- und für diejenige vom Smp. 118° cis-Form angenommen. Eine sichere Konstitutionszuteilung war jedoch damals nicht möglich.

¹⁾ Vgl. Diss. ETH., Zürich 1956.

²⁾ *R. Helg & H. Schinz*, Helv. **35**, 2406 (1952); *G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser*, Helv. **37**, 964 (1954).

Wir konnten nun zeigen, dass die genannte hypothetische Konstitutionszuteilung richtig war. Dies geschah auf folgende Weise:

1. Die mit Diazomethan gewonnenen Methylester der beiden Säuren wurden in ätherischer Lösung mit pulverisiertem Kalium 5 Std. unter Rückfluss erwärmt³⁾. Bei dieser Behandlung blieb der Ester der hochschmelzenden Säure unverändert, und die Verseifung lieferte wieder quantitativ das Produkt vom Smp. 161°. Der Ester aus der tiefschmelzenden Säure wurde dagegen teilweise isomerisiert; das Verseifungsprodukt enthielt nur noch 30% der ursprünglichen Säure vom Smp. 118° und 70% derjenigen vom Smp. 161°. Daraus kann man schliessen, dass in der Säure vom Smp. 118° die energiereichere cis-Form (II) vorliegt.

2. Die Hydroxylgruppe der beiden Methylester wurde acetyliert und die erhaltenen Acetate mit 0,2-n. methanolischer Kalilauge bei 50° der Verseifung unterworfen. Die Carbomethoxygruppe wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen. Wir konnten zeigen, dass das Acetat des Hydroxyesters der Säure vom Smp. 161° bedeutend schneller verseift wird als das andere Isomere und somit der trans-Form (III) entspricht⁴⁾. Das Verhältnis von $k_{\text{trans}}:k_{\text{cis}}$ betrug 1,61⁵⁾.

3. Von den beiden Hydroxysäure-methylestern wurden die Oxydationsgeschwindigkeiten mit einer Lösung von Chromtrioxyd in ca. 90-proz. wässriger Essigsäure bestimmt⁶⁾ und gezeigt, dass der Ester der Säure vom Smp. 118° 6,2mal schneller oxydiert wird als derjenige aus der Säure vom Smp. 161°. Nach bei andern Beispielen gemachten Erfahrungen liegt im schneller oxydierbaren Isomeren die cis-Verbindung (II) vor.

4. Der pK_{MCS}^* -Wert der Säure vom Smp. 161° in 80 Gew.% Methylcellosolve/20 Gew.% Wasser wurde zu 7,32, derjenige der Säure vom Smp. 118° zu 6,82 gefunden⁷⁾. Nach Beobachtungen in andern, ähnlichen Fällen⁸⁾ kommt dem Isomeren mit dem höhern pK_{MCS}^* -Wert in organischen Lösungsmittelsystemen⁹⁾ die trans-Form

³⁾ G. Vavon hatte dieses Verfahren bei den stereoisomeren 1-Isopropyl-cyclohexanol-(2) angewandt, Bull. Soc. chim. France [4]39, 671 (1926).

⁴⁾ Nach W. Hüchel u. Mitarb., welche die Phtalate von cis- und trans-1-Methylcyclohexanol-(2) auf diese Weise untersuchten, Liebigs Ann. Chem. 533, 128 (1938).

⁵⁾ Berechnet nach der von Hüchel angegebenen Formel. Dieser Autor fand für das von ihm untersuchte Beispiel das Verhältnis $k_{\text{trans}}:k_{\text{cis}} = 1,63$.

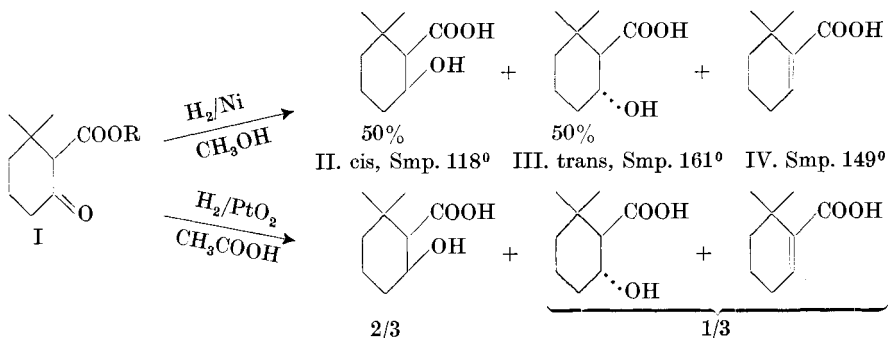
⁶⁾ Nach J. Schreiber & A. Eschenmoser, Helv. 38, 1529 (1955). Herrn Dr. J. Schreiber, der die Bestimmung für uns ausführte, möchten wir hier unsern besten Dank aussprechen.

⁷⁾ Diese Bestimmung wurde von Herrn Dr. W. Simon ausgeführt; wir möchten auch ihm für seine wertvolle Hilfe bestens danken. MCS bedeutet Methyl-cellosolve (Äthylenglycol-monomethyläther).

⁸⁾ Für trans-2-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure wurde pK_{MCS}^* 6,82, für das cis-Isomere 6,56 gefunden; ferner zeigte beim trans-ringverknüpften 1,1,10-Trimethyl-6-hydroxy-5-carbohydroxy-dekalin die trans-Hydroxysäure pK_{MCS}^* 7,58, die cis-Hydroxysäure 6,36 (Privatmitteilung Dr. W. Simon). Für das erstgenannte der beiden Beispiele vgl. auch M. Kilpatrick & J. G. Morse, J. Amer. chem. Soc. 75, 1846, 1854 (1953).

⁹⁾ In Wasser sind die Verhältnisse umgekehrt.

(III) zu. Die cis-Verbindung ist unter diesen Bedingungen stärker sauer als die trans-Verbindung.



Die früher erwähnte dritte Säure, Smp. ca. 149°, wurde ebenfalls näher untersucht¹⁰⁾ und folgendes gefunden:

Die Säure von *Gamboni, Schinz & Eschenmoser* vom Smp. 149–150°, die bei der Hydrierung in saurer Lösung erhalten worden war, konnte durch sorgfältige Kristallisation und mechanisches Auslesen weiter getrennt werden, wobei man trans-Hydroxysäure vom Smp. 161° und eine Säure C₉H₁₄O₂ vom Smp. 149° isolierte, die sich als β -Cyclo-apogeraniumsäure (IV) erwies. Das UV.-Spektrum zeigte bei 222 m μ (Endabsorption) log $\epsilon = 3,95$ (in Alkohol). Diese Verbindung, die sich durch Wasserabspaltung, wahrscheinlich während der Verseifung der Hydroxysäureester, gebildet hatte, wurde auch bei der Reduktion in neutraler und alkalischer Lösung als Nebenprodukt gewonnen¹¹⁾¹²⁾. Sie bildete sich ferner quantitativ bei der Verseifung der dem trans- bzw. cis-Hydroxyester entsprechenden Allophanate vom Smp. 143° bzw. 170°.

Unsere Untersuchung zeigte auch, dass sich zwar aus dem Reaktionsprodukt von der Hydrierung in saurer (a) bzw. neutraler oder alkalischer Lösung (b) die cis-Hydroxysäure Smp. 118°/(II) bzw. das trans-Isomere vom Smp. 161°/(III) besonders leicht isolieren lassen, dass aber in beiden Fällen, besonders jedoch bei a, jeweils ebenfalls grosse Beträge des andern Stereoisomeren entstehen. Die ungefähren Mengenverhältnisse der Säuren II, III und IV, die sich bilden, wenn man nach a oder b verfährt, sind aus dem angegebenen Schema ersichtlich.

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

¹⁰⁾ Vgl. die Publikation von *Gamboni, Schinz & Eschenmoser*²⁾, S. 968, Fussnote 3.

¹¹⁾ Ebenda, exp. Teil, S. 971.

¹²⁾ *Helg & Schinz* (vgl. betr. Publ. unter C) hatten β -Apo-cyclogeraniumsäure auf anderem Weg hergestellt. Das nur in geringer Menge vorhandene Präparat zeigte Smp. 140–141°, war also wohl etwas weniger einheitlich als unser neues, mehrfach gereinigtes Präparat. Die Mischprobe beider Säuren schmolz bei 143–146°. Dagegen ist die im exp. Teil der gleichen Abhandlung von *H. & Sch.*, S. 2411 erwähnte Säure vom Smp. 149° und der Formel C₉H₁₆O₃ ein Gemisch der Hydroxysäuren II und III.

Experimenteller Teil¹³⁾.

Ergänzungen zu den früheren Versuchen²⁾.

Die Beschreibung in Helv. 37, 970—971 (1954) erhält folgende Ergänzungen und teilweise Berichtigungen¹⁴⁾:

Reduktion von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäureester-(2) (I). a) In saurem Medium: Das Allophanat aus dem erhaltenen Hydroxyester, Smp. 170⁰ ¹⁵⁾, gab bei 3stündiger Verseifung am Rückfluss mit 20-proz. KOH/C₂H₅OH 86% einer Säure, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 149—150⁰ schmolz und aus β -Cyclo-apogeraniansäure (IV) bestand.

C₉H₁₄O₂ Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,02 H 9,20%

Verseifung des Hydroxyesters. 1,1 g Hydroxyester wurden mit einer Lösung von 0,5 g KOH in 2 cm³ C₂H₅OH 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt 0,80 g eines Gemisches von Säuren, die aus Äther-Petroläther sich über Nacht in verschiedenen Kristallarten ausschieden. Diese konnten mechanisch voneinander getrennt werden. Die kugeligen Kristallaggregate (ca. ²/₃) schmolzen bei 118—119⁰ und gaben keine Smp.-Erniedrigung mit dem Cyclisationsprodukt (Smp. 118⁰) der cis-Apogeraniansäure. Es lag die cyclische cis-Hydroxysäure (II) vor. Das IR.-Spektrum stimmte ebenfalls mit demjenigen der durch Ringschluss erhaltenen Säure überein. Das quadratisch kristallisierte Produkt (ca. ¹/₃) bestand aus einem Gemisch von trans-Hydroxysäure vom Smp. 161⁰ (III) und β -Cyclo-apogeraniansäure (IV) vom Smp. 149⁰. Analyse der Säure Smp. 161⁰ l. c. Die Säure vom Smp. 149⁰ gab bei der Mischprobe mit der β -Cyclo-apogeraniansäure von der Verseifung des Allophanats Smp. 170⁰ keine Erniedrigung des Smp.

b) In neutralem und alkalischem Medium: Bei diesen Versuchen wurden die Hydroxysäuren II und III im Verhältnis ca. 1:1 gefunden. Aus der Mutterlauge isolierte man eine geringe Menge Säure IV vom Smp. 149⁰, die nach Mischprobe identisch war mit den beiden weiter oben beschriebenen Präparaten von β -Cyclo-apogeraniansäure. Das Allophanat des Hydroxyesters zeigte nach dreimaligem Umkristallisieren aus CH₃OH Smp. 143—144⁰ ¹⁵⁾ und gab bei der Verseifung unter gleichen Bedingungen wie bei a) ebenfalls quantitativ Säure IV.

Neue Versuche.

Isomerisierung von cis-1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäure-(2) (II). 0,80 g cis-Hydroxysäure Smp. 118⁰ (II) wurden in ätherischer Lösung mit CH₂N₂ verestert. Die ca. 1-proz. Ätherlösung wurde direkt mit 0,3 g Kaliumpulver 4 Std. unter Rückfluss erwärmt. Dabei bildete sich ein weisser Niederschlag. Der Kolbeninhalt wurde darauf mit 10 cm³ 20-proz. KOH/CH₃OH versetzt, wobei sich das überschüssige K auflöste. Hierauf wurde der Äther abgedampft (Kolonne) und der Rückstand zur Verseifung 5 Std. am Wasserbad erhitzt. Die bei der Aufarbeitung erhaltene Hydroxysäure liess man aus einem Gemisch von wenig Äther und viel Petroläther langsam auskristallisieren. Durch mechanisches Auslesen konnte man 0,50 g trans-Säure, Smp. 161⁰ (III), und 0,20 g cis-Säure vom Smp. 118⁰ (II) trennen.

Acetat von cis-1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäure-methylester-(2). Methyl ester von Säure II: 3,30 g cis-Hydroxysäure Smp. 118⁰ (II) wurden mit CH₂N₂ verestert. Man erhielt 3,25 g (94%) Methyl ester vom Sdp. 116—118⁰/12 mm; d₄²⁰ = 1,0524; n_D²⁰ = 1,4669; M_D ber. für C₁₀H₁₈O₃ 49,36; gef. 49,10.

C₁₀H₁₈O₃ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,58 H 9,84%

Acetylierung: 3,0 g des Methyl esters von Säure II wurden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 1,5 g CH₃COCl und hiernach mit 1,3 g abs. Pyridin versetzt.

¹³⁾ Die Smp. wurden in einem Kupferblock bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

¹⁴⁾ Einige Wiederholungen sind im Interesse der Klarheit unvermeidlich.

¹⁵⁾ Analyse Publ. von *Helg & Sch.*, vgl. ²⁾.

Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mehrmals mit Äther aus-
gezogen und die Ätherlösung nacheinander mit verd. HCl, Na₂CO₃ und H₂O gewaschen.
Die Destillation des erhaltenen Produktes ergab 3,0 g (82%) 1,1-Dimethyl-3-acetoxy-
cyclohexan-carbonsäureester-(2) vom Sdp. 118—121°/12 mm; d₄²⁰ = 1,0480; n_D²⁰ = 1,4544;
M_D ber. für C₁₂H₂₀O₄ 58,72; gef. 59,03.

C₁₂H₂₀O₄ Ber. C 63,13 H 8,83% Gef. C 63,22 H 8,90%

Acetat von trans-1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäure-methylester-(2). Me-
thylester von Säure III: Das durch Veresterung mit CH₂N₂ erhaltene Produkt zeigte:
Sdp. 122—124°/12 mm; d₄²⁰ = 1,0511; n_D²⁰ = 1,4657; M_D ber. für C₁₀H₁₈O₃ 49,36; gef.
49,05.

C₁₀H₁₈O₃ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,58 H 9,76%

Acetylierung wie beim Ester der cis-Säure. Das Produkt zeigte Sdp. 124—127°/
12 mm; d₄²⁰ = 1,0452; n_D²⁰ = 1,4509; M_D ber. für C₁₂H₂₀O₄ 58,72; gef. 58,80.

C₁₂H₂₀O₄ Ber. C 63,13 H 8,83% Gef. C 62,81 H 8,83%

**Verseifungsgeschwindigkeit von cis- und trans-1,1-Dimethyl-3-acetoxy-cyclohexan-
carbonsäureester-(2).** Je 600 mg cis- und trans-Acetat wurden in zwei *Erlenmeyer*-Kolben
von 50 cm³ Inhalt in Thermostaten auf 50° erwärmt. Die Kolben waren durch einen
Gummistopfen verschlossen, welcher zur Durchführung der Pipette eine Öffnung besass,
die jeweils mit einem Glühröhrchen verschlossen wurde. In einem dritten *Erlenmeyer*-
Kolben wurde 0,1825-n. methanolische KOH-Lösung ebenfalls auf 50° erwärmt. Zur
Zeit t = 0 wurden dann je 25 cm³ der 0,1825-n. KOH-Lösung in die beiden die Acetate
enthaltenden Kolben eingetragen und diese hierauf in den Thermostaten eingehängt. Zur
Vermeidung von Konzentrationsänderung infolge Kondensation am obren Teil der Ge-
fässe wurden diese von Zeit zu Zeit geschüttelt. Die Titrationen in regelmässigen Zeit-
abständen (t in Minuten) ergaben folgende Werte:

cis-Acetat				trans-Acetat			
t	S _t	k	% verseiftes Acetat	t	S _t	k	% verseiftes Acetat
00	3,75	—	0,0	00	3,75	—	0,0
90	3,22	0,0179	25,8	90	3,03	0,0267	35,1
150	3,08	0,0147	32,7	150	2,81	0,0253	45,8
210	2,94	0,0138	39,5	210	2,64	0,0227	54,1
270	2,86	0,0122	43,5	270	2,53	0,0212	59,6
330	2,78	0,0115	47,4	330	2,43	0,0203	64,4
390	2,70	0,0111	51,3	390	2,35	0,0194	68,3
450	2,63	0,0108	52,7	450	2,27	0,0194	72,2
∞	1,70	—	100,0	∞	1,70	—	100,0

Die Verseifungsgeschwindigkeit k (in Liter·Mol.⁻¹·Min.⁻¹) ist nach der folgenden,
von *Hückel*⁴⁾ angegebenen Formel berechnet:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \frac{v \cdot 2,3026}{n \cdot S_{\infty}} \log \frac{S_t(S_0 - S_{\infty})}{S_0(S_t - S_{\infty})}$$

S₀ = Alkaligehalt der Reaktionslösung der Probe v zur Zeit t₀;

S_t = Alkaligehalt der Probe v im Zeitpunkt t;

S_∞ = Alkaliüberschuss der Probe v zur Zeit t;

v = 2 cm³;

S₀, S_t, S_∞ sind ausgedrückt durch Anzahl cm³ 0,1-n. HCl, die zur Neutralisation nötig
sind;

n = Normalität der angewandten HCl.

Der Mittelwert von k_{cis} beträgt 0,0131, von k_{trans} 0,0222; das Verhältnis $k_{trans} : k_{cis}$ ist 1,61.

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

SUMMARY.

It has been shown by different methods that of the two 1,1-dimethyl-cyclohexan-3-ol-2-carboxylic acids described in two previous papers the acid m.p. 161° represents the trans and the other one, m.p. 118°, the cis form. The approximate proportions of these compounds obtained by catalytic reduction of the corresponding keto-ester either in acid or in neutral solution are also mentioned. The hydroxy acids prepared in this way are accompanied by small amounts of their dehydration product, β -cyclo-apogranic acid.

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

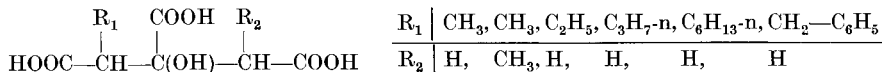
158. Synthese einiger substituierter Citronensäuren

von E. Habicht und P. Schneeberger.

(17. V. 56.)

Substituierte Citronensäuren sind erst drei bekannt, nämlich die Norcaperatsäure¹⁾ (n-Tetradecyl-citronensäure), die im Lärchenschwamm (*Polyporus officinalis Fries*) vorkommende Agaricinsäure²⁾ (n-Cetyl-citronensäure) und die Fluorcitronensäure³⁾.

Im folgenden berichten wir über die Synthese einiger weiterer substituierter Citronensäuren:



Zu deren Darstellung haben wir nach *Reformatsky*, entsprechend der Citronensäure-Synthese von *Lawrence*⁴⁾, α -Oxal-carbonsäureester mit α -Brom-fettsäureestern und Zink in Benzol umgesetzt und die gebildeten substituierten Citronensäureester mit alkoholischer Kalilauge verseift. Da die rohen Säuren gelbliche, zähflüssige Öle sind, die sich nicht zur Kristallisation bringen liessen und – wie die potentiometrische Titration zeigte – wechselnde Mengen Wasser enthalten,

¹⁾ Als Ester in Flechten vorkommend. *M. Asano & Z. Ohta*, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1020 (1933).

²⁾ Synthese: *M. Passerini & G. Banti*, Atti del III^o Congresso Nazionale di Chimica Pura ed Applicata, Firenze e Toscana, **343** (1929); Chem. Zbl. **1931**, I, 1432.

³⁾ *D. E. A. Rivett*, J. chem. Soc. **1953**, 3710.

⁴⁾ *W. T. Lawrence*, J. chem. Soc. **71**, 457 (1897).