

α -HYDROXYALKYLIDEN-LACTON-UMLAGERUNG—IX*

SYNTHESE DES D,L-IRIDOMYRMECINS UND VERWANDTER BICYCLISCHER LACTONE

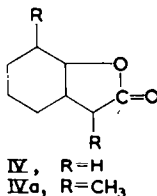
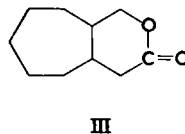
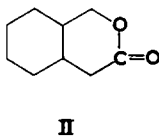
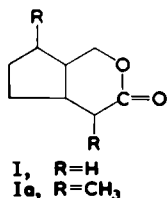
F. KORTE, J. FALBE und A. ZSCHOCKE
Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 23 October 1958)

Zusammenfassung—Es wird über allgemein anwendbare Synthesen berichtet, die zum D, L-Iridomyrmezin und ihm verwandter bicyclischer γ - und δ -Lactone führen.

Abstract—Generally applicable syntheses which lead to D, L-iridomyrmezin and related bicyclic γ and δ -lactones are reported.

UM die von Korte *et al.*¹ aufgefundene α -Acyl-Lactonumlagerung auch bei bicyclischen Lactonen durchführen zu können, ergab sich die Notwendigkeit der Darstellung von Lactonen des Typus I, II, III, IV.



Die Synthese dieser Lactone gewann noch an Interesse durch die Auffindung des Ameisenkampfstoffes Iridomyrmezin (Ia) durch Pavan,² dessen Struktur von Fusco *et al.*³ aufgeklärt wurde. Neben seiner insektiziden Wirksamkeit zeigt dieser Stoff antibiotische Eigenschaften gegenüber Typhus-, Paratyphus-, Cholera- und Tuberkelregger. Ferner isolierten Cavill *et al.*⁴ ein Isomeres des Iridomyrmezins aus einer verwandten australischen Ameisenart und zeigten, dass sich Iridomyrmezin in dieses *isoli*ridomyrmezin umlagern lässt. Für die Synthese dieser bicyclischen Lactone erwiesen sich vier Verfahren als geeignet, die im folgenden beschrieben werden.

* VIII Mitteilung: F. Korte and K. H. Löhmer, *Chem. Ber.* **91**, 1397 (1958).

¹ F. Korte, H. Machleidt und K. H. Büchel, *Chem. Ber.* **90**, 2137, 2150, 2280 (1957); F. Korte und H. Machleidt, *Ibid.* **88**, 1676 (1955).

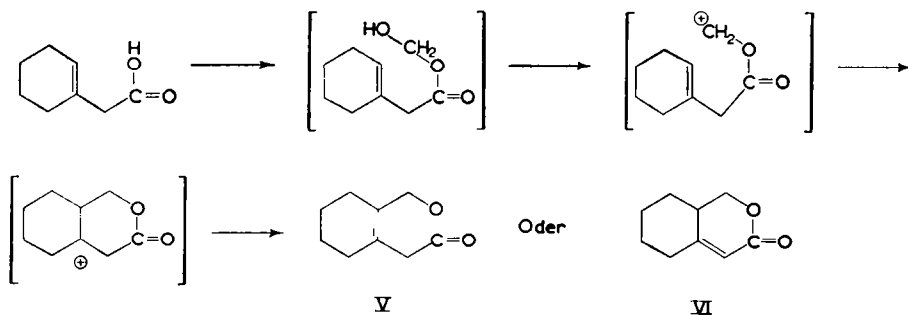
² M. Pavan, *Ric. Sci.* **19**, 1011 (1949); **20**, 1853 (1950); *Chim. e Industr.* **37**, 625 und 714 (1955).

³ R. Fusco, R. Trave und A. Vercellone, *Chim. e Industr.* **37**, 251 und 958 (1955).

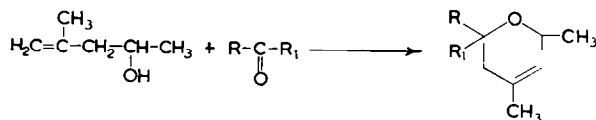
⁴ G. W. K. Cavill, D. L. Ford und H. D. Locksley, *Aust. J. Chem.* **9**, 288 (1956); **10**, 352 (1957).

1. Darstellung mit Hilfe der Prins-Reaktion

Im Rahmen von Arbeiten über Erythrina-Alkaloide beschrieb Belleau⁵ erstmalig die Anwendung der Prins-Reaktion⁶ zur Synthese bicyclischer Lactone. Er ging dabei von *cyclo*Hexenessigsäure aus und erhielt nach Umsatz mit Paraformaldehyd in Abhängigkeit vom Lösungsmittel die Lactone V oder VI. Einen entsprechenden



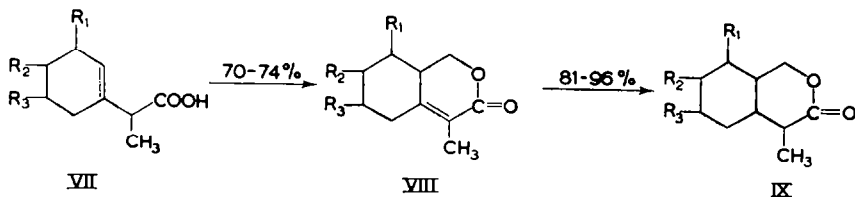
Reaktionsmechanismus formulieren Williams *et al.*⁷ bei der Darstellung substituierter Dihydropyrane aus ungesättigten Alkoholen und Carbonylkomponenten mit Hilfe der Prins-Reaktion:



Die Prins-Reaktion erschien uns zur Darstellung bicyclischer δ -Lactone allgemein geeignet. Durch katalytische Hydrierung erhielten wir aus VI das gewünschte gesättigte bicyclische Lacton II.

Auf Grund unserer Erfahrung an monocyclischen ungesättigten Lactonen benutzen wir als Katalysator Raney-Nickel in Aethanol, da mit Edelmetallkatalysatoren der Lactonring leicht Hydrogenolyse erleidet.¹

Wir stellten so in der *cyclo*Hexanreihe, ausgehend von den Verbindungen VII *a*, *b*, *c* und *d*, die bicyclischen Lactone IX *a*, *b* und das Gemisch aus IX *c* und *d* dar. Sowohl die Prins-Reaktion in Eisessig/Schwefelsäure als auch die Hydrierung gelangen in guten Ausbeuten. In Abwesenheit von Paraformaldehyd tritt mit Eisessig Schwefelsäure eine Isomerisierung von VII zu den Lactonen vom Typ IV ein.



⁵ B. Belleau, *Canad. J. Chem.* **35**, 673-676 (1957).

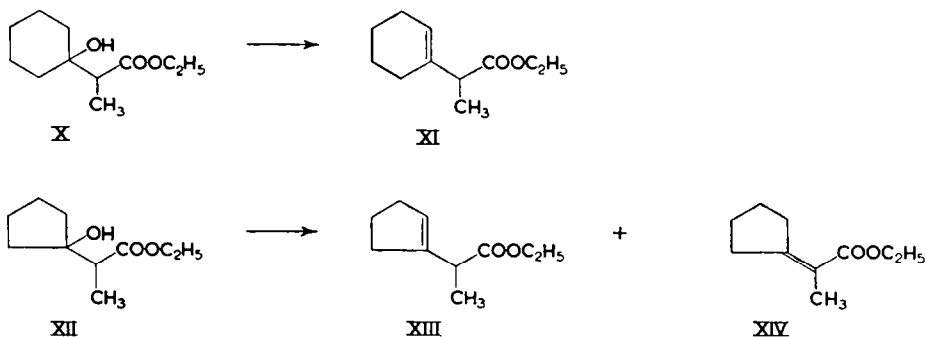
⁶ H. J. Prins, *Chem. Weekblad* **14**, 932 (1917); **16**, 1072, 1510 (1919); *Proc. Acad. Sci. Amster.* **22**, 51 (1919); J. W. Baker, *J. Chem. Soc.* 296 (1944), 89 (1948); W. Barendrecht, *Chem. Weekblad* **54**, 404, 414 (1958).

⁷ P. H. Williams, G. C. Ecke und S. A. Ballard, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 5738 (1950).

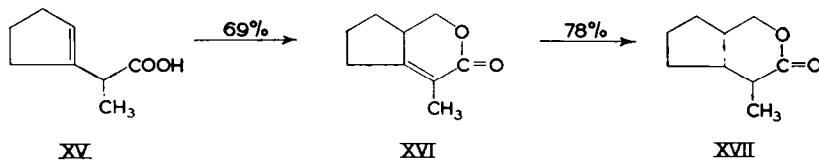
VII. VIII. IX a: $R_1, R_2, R_3 = H$ b: $R_1, R_3 = H, R_2 = CH_3$ c: $R_1 = CH_3, R_2, R_3 = H$ d: $R_1, R_2 = H, R_3 = CH_3$

Bei Uebertragung der Reaktion auf *cyclo*Pentenderivate sollte Iridomyrmecin zugänglich sein. Wir erwarteten eine Ausbeuteverminderung, da nach den Ergebnissen von Brown⁸ bei 5-gliedrigen Ringen die exocyclische Doppelbindung (XIV) leichter ausgebildet wird als bei 6-gliedrigen Ringen, wo die endocyclische Doppelbindung (XI) den Vorrang hat. Es stand also zu befürchten, dass unter unseren Reaktionsbedingungen bevorzugt der α - β -ungesättigte Ester (XXI) statt des β - γ -ungesättigten Esters (XIX) entsteht. Mit Substanzen vom Typ XXIV gelingt die Prins-Reaktion jedoch nicht mehr, wie unsere Versuche zeigten.

In Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Brown⁸ führt die Wasserabspaltung bei dem Hydroxyester X vollständig zum β - γ -ungesättigten Ester XI,⁹ während bei der Wasserabspaltung aus XII neben dem für die Prins-Reaktion benötigten β - γ -ungesättigten Produkt XIII auch der α - β -ungesättigte Ester XIV entsteht.¹⁰



Das Estergemisch wird verseift und die α - β -ungesättigte Säure durch Destillation abgetrennt. XV lässt sich mit Hilfe der Prins-Reaktion glatt zu XVI umsetzen.



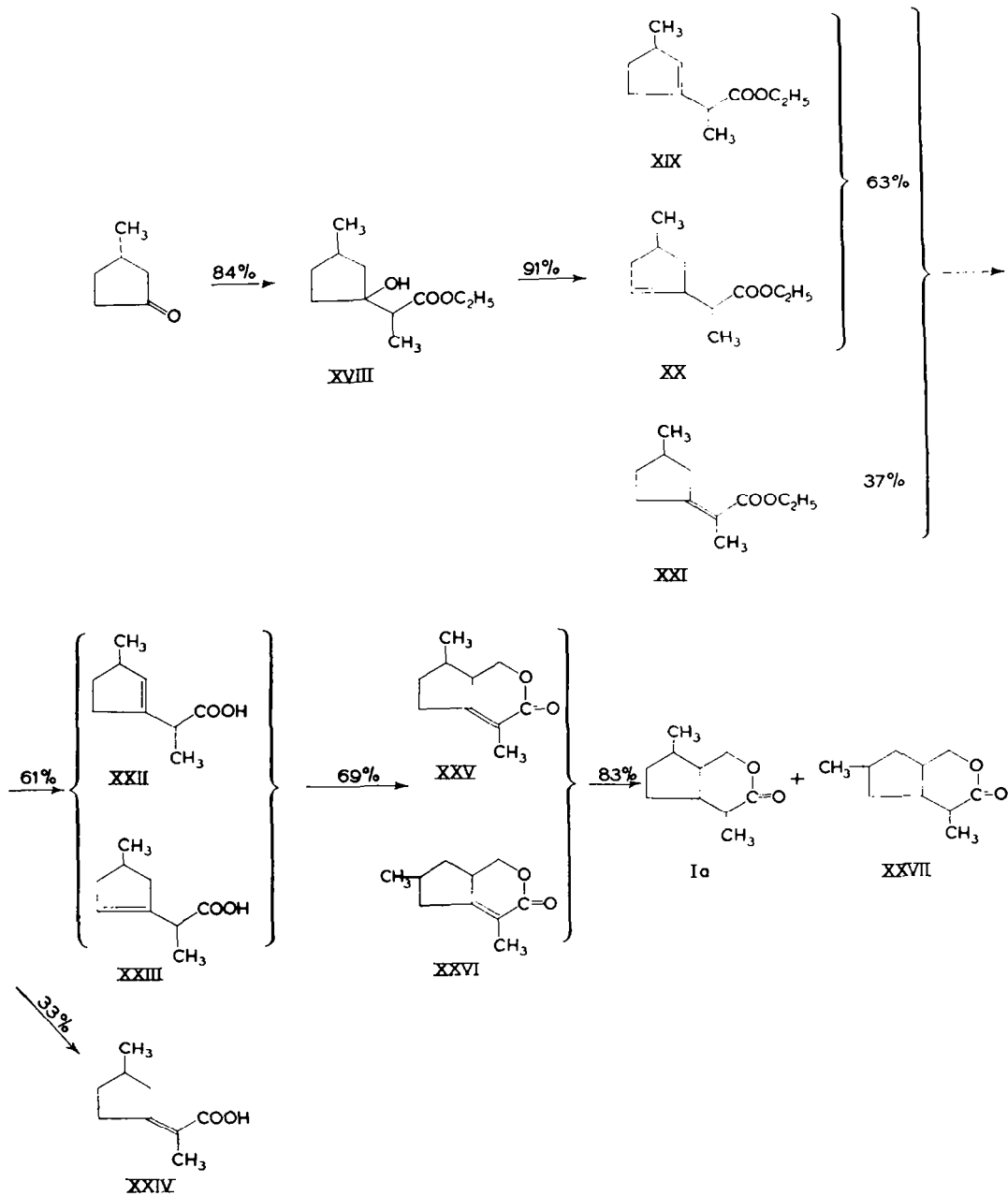
Zur Synthese des Iridomyrmecins gingen wir von 3-Methyl-*cyclo*-pentanon aus, das nach Reformatzky mit α -Brompropionsäureäthylester zu dem Hydroxyester XVIII umgesetzt wurde. Die Wasserabspaltung lieferte daraus ein Gemisch der ungesättigten Ester XIX, XX, XXI. Nach der alkalischen Verseifung lässt sich die Säure XXIV durch Destillation abtrennen. XXII, XXIII wurden mit Paraformaldehyd in Eisessig/Schwefelsäure zu den ungesättigten Lactonen XXV, XXVI umgesetzt, die

⁸ H. C. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 467 (1954); *J. Org. Chem.* **22**, 439 (1957).

⁹ O. Wallach und E. Evans, *Liebigs Ann.* **360**, 44 (1908).

¹⁰ O. Wallach und K. V. Martius, *Liebigs Ann.* **365**, 272 (1909).

katalytisch zu einem Gemisch aus I a und XXVII hydriert wurden. Ein aufgenommenes Gaschromatogramm bestätigt das Vorhandensein von mindestens zwei Substanzen. (Beckman GC-2,200 Milliampere, H₂-Druck 1 atü, Temp 160°, Empfindlichkeit 10, Einsatz ca. 70–80 mg, Kolonne Nr. 70008).



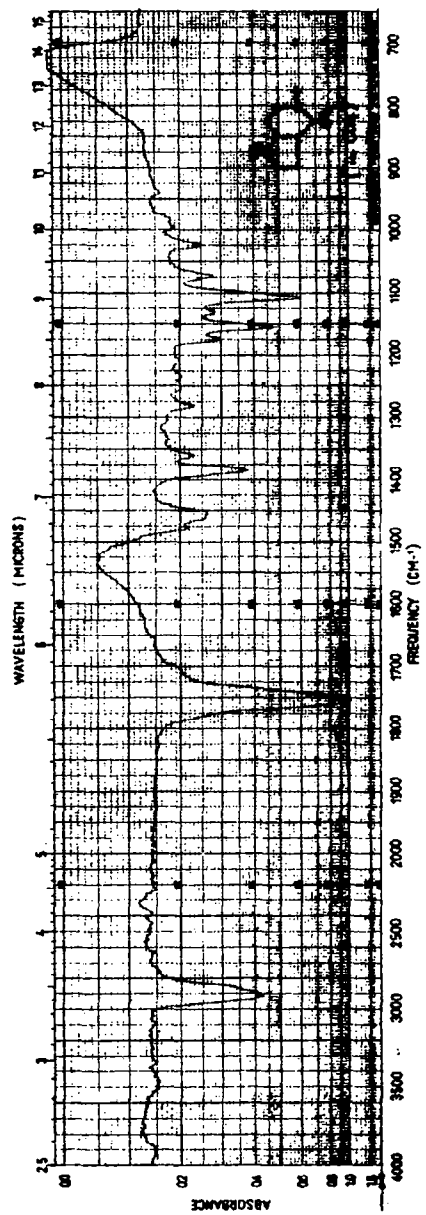


Abb. 1.—IR-Spektrum des synthetischen D, L-Iridomyrmecins.

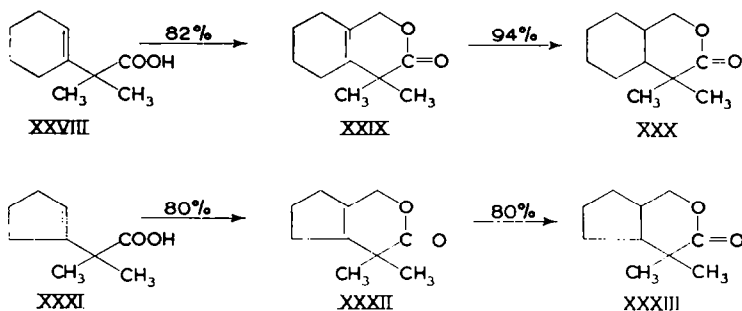
Aus diesem Gemisch konnte das D, L-Iridomyrmecin durch Zugabe eines Impfkristalles* auskristallisiert werden, während die restliche Substanz als Oel zurückblieb.

Das synthetisierte kristalline D,L-Iridomyrmecin ist in seinen chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften sowie dem IR-Spektrum mit dem von Pavan isolierten Produkt identisch. Es liegt als Racemat vor.

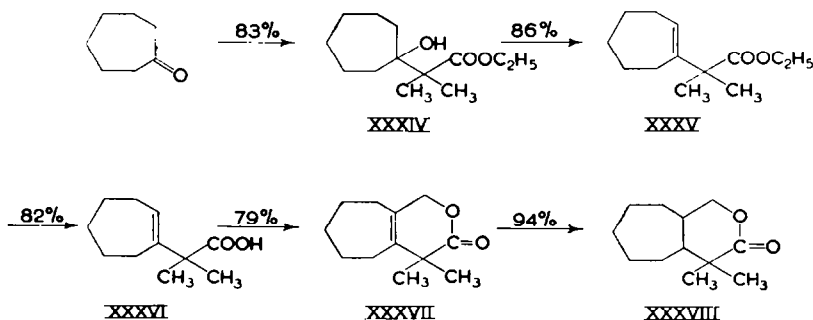
Mit dieser Synthese ist die Struktur des Iridomyrmecins endgültig gesichert (Abb. 1).

Während Belleau bei der Prins-Reaktion in Abhängigkeit vom Lösungsmittel neben VI auch V erhielt, fanden wir bei allen Versuchen unabhängig vom Lösungsmittel nur das Auftreten von α - β -ungesättigten Lactonen sowohl in der 5- als auch in der 6-Ringreihe. Das geht besonders aus der Betrachtung der UV-Absorption hervor, die bei allen Produkten ein λ_{\max} bei 223 $m\mu$ ($\log \epsilon$ ca. 4,0) aufweist. Die C=O-Frequenz liegt im IR bei 1707–1720 cm^{-1} (NaCl) bzw. 1716–1727 (CCl_4) bzw. 1730–1732 cm^{-1} (CS_2), die C=C-Frequenz bei 1635 cm^{-1} (NaCl).

β - γ -ungesättigte bicyclische Lactone (XXIX) (XXXII) erhielten wir nur dann, wenn wir die α -Stellung durch zwei Methylgruppen blockierten. Diese entstehen durch Umsatz von *cyclo*Hexen-(1)-(α -isobuttersäure)-1 (XXVIII) und *cyclo*Penten-(1)-(α -isobuttersäure)-1 (XXXI) und zeigen erwartungsgemäss¹¹ eine UV-Lactonbande bei $\lambda_{\max} = 210 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,3$). Die IR-Frequenzen für C=O liegen bei 1735 cm^{-1}

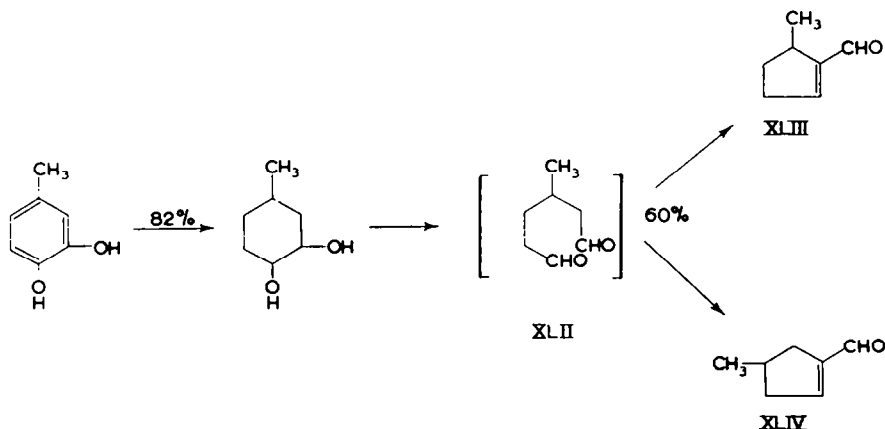


(NaCl) bzw. 1736 cm^{-1} (CS_2) bzw. 1738–1740 cm^{-1} (CCl_4) und die C=C-Frequenzen bei 1655 cm^{-1} (NaCl).



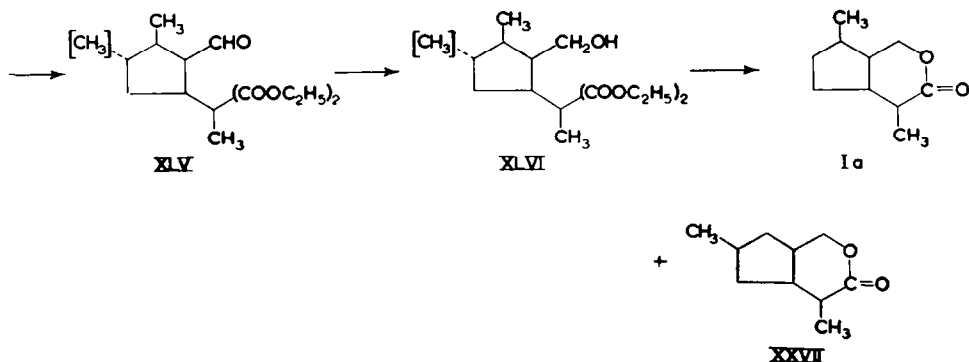
* Herrn Prof. M. Pavan (Pavia) danken wir an dieser Stelle für die Ueberlassung von Iridomyrmecin sowie für den biologischen Vergleich des Iridomyrmecins mit den synthetischen Produkten.

¹¹ F. Korte und K. H. Löhmer, *Chem. Ber.* 91, 1398 (1958).



Das Gaschromatogramm des Reaktionsproduktes zeigt, dass beide zu ungefähr gleichen Anteilen entstehen. (Beckman GC2, $t = 130^\circ$, H_2 -Druck 1 atü, 200 mAmp, Kolonne 17449).

Dieses Isomerengemisch wurde der Michael-Addition mit Methylmalonester unterworfen, wobei XLV entstand. Nach der Hydrierung zu XLVI liessen Verseifung, Decarboxylierung und Ringschluss daraus auf dem bereits beschriebenen Wege das Lactonisomerengemisch (Ia) und (XXVII) entstehen.



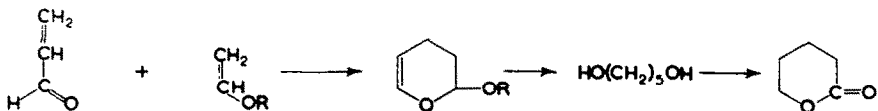
Das Isomerengemisch lässt sich gaschromatographisch auftrennen (Beckman GC2, $t = 200^\circ$, H_2 -Druck 1 atü, 200 mAmp, Kolonne 17449) und entspricht im biologischen Verhalten dem Iridomyrcin. Die Substanz kristallisierte nicht.

III. Darstellung mittels Diels-Alder-Addition

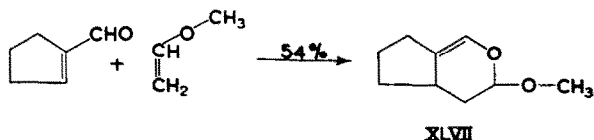
Longley und Emerson^{14,15} hatten durch 1:4-Addition von Vinyläthern an α - β -ungesättigte Carbonylverbindungen substituierte 2-Alkoxy-3:4-dihydro-2H-pyran darstellt. Durch Hydrolyse und Hydrierung wurden sie in die entsprechenden 1:5-Pentandiole überführt, die nach der Dehydrierung δ -Lactone ergaben. Es

¹⁴ R. J. Longley Jr. und W. S. Emerson, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3079 (1950).

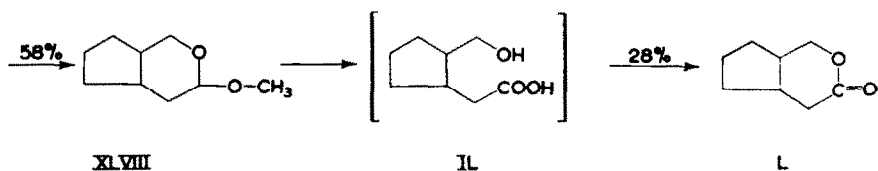
¹⁵ R. J. Longley Jr. und W. S. Emerson, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 2012 (1952).



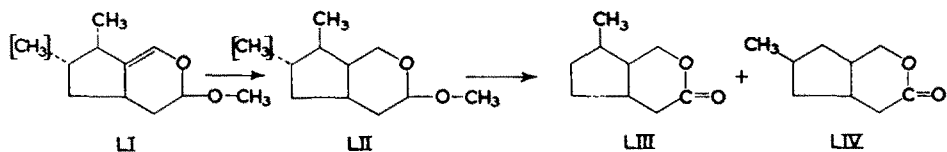
gelang uns, den *cyclo*Pentaldehyd mit Methylvinyläther im Autoklaven bei 160° zu (XLVII) umzusetzen.



Die Hydrierung von (XLVII) führte zu (XLVIII). Die Oxydation mit H_2O_2 im sauren Medium oder CrO_3 in Eisessig¹⁶ führt zur Hydroxysäure (IL), die jedoch nicht isoliert wurde. Bei der Destillation der rohen Säure im Vakuum erfolgt unmittelbar der Ringschluss zum δ -Lacton (L).



Nach dem gleichen Verfahren wurden die Lactone (LIII) und (LIV) als Isomerengemisch synthetisiert, indem als Ausgangsprodukt das Isomerengemisch (XLIII) und (XLIV) des methylsubstituierten *cyclo*Pentaldehyds und Methyl-



vinyläther verwandt wurden. Als Zwischenstufen erhält man LI und LII, die den Verbindungen XLVII und XLVIII analog sind.

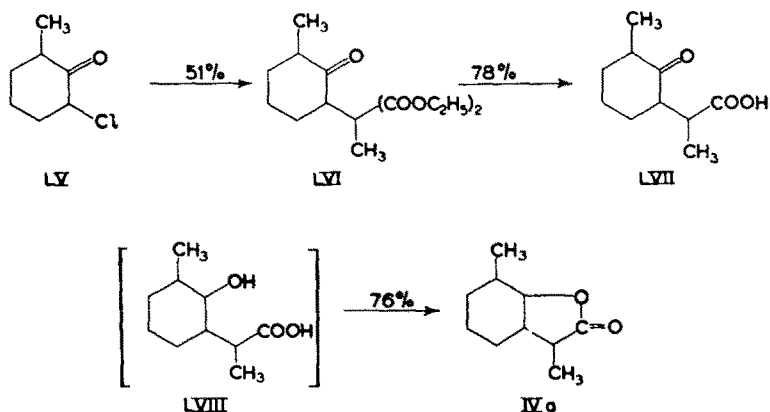
IV. Darstellung durch Malonestersynthese

Zur Synthese des bicyclischen γ -Lactons IV a setzen wir 1-Methyl-3-chlor-*cyclo*hexanon-2¹⁷ (LV) mit Methylmalonsäurediäthylester um und erhielten den disubstituierten Malonester (LVI). Anschliessende Verseifung und Decarboxylierung lieferte daraus die Säure (LVII). Die Hydrierung mit Raney-Nickel im Autoklaven liess daraus LVIII entstehen, das aber sofort zu IV a cyclisierte und nur in Form seines Natriumsalzes durch Umsatz von IV a mit NaOH in Methanol erhalten werden konnte. Die Ausbeute der Malonestersynthese beträgt bei der gebräuchlichen Arbeitsweise mit Na-Alkoholat in Alkohol nur etwa 25% d. Th., kann aber durch Arbeiten in Diäthylcarbonat als Lösungsmittel nach einer Methode von Wallniford *et al.*¹⁸ auf 51% d. Th. verbessert werden.

¹⁶ O. Schindler und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1876–1891 (1956).

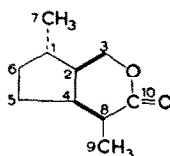
¹⁷ A. Kötz und H. Steinhorst, *Liebigs Ann.* **379**, 16 (1911).

¹⁸ V. H. Wallniford, M. A. Thorpe und A. H. Homeyer, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 580 (1942).



Sterische Betrachtungen

Für Iridomyrmecin und *iso*Iridomyrmecin kann auf Grund des Vergleichs ihrer Abbauprodukte mit den Nepetalinsäuren¹⁹⁻²¹ eine *cis*-Stellung der Substituenten am C₂ und C₄ (Ringverknüpfung) als gesichert gelten.



Die Methylgruppe am Fünfring (C₁) steht in *trans*-Stellung zum Substituenten an C₂. Da das von uns über die Prins-Reaktion durch Animpfen mit natürlichem Iridomyrmecin erhaltene, kristalline Racemat das gleiche IR-Spektrum zeigt wie das Iridomyrmecin von Pavan, scheinen auch hier die Substituenten an C₁ und C₂ in *trans*-sowie an C₂ und C₄ in *cis*-Stellung miteinander verknüpft zu sein. Diese Annahme ist wahrscheinlich, da man *cis-trans*-Isomere am *cyclo*Pentan im Infrarot unterscheiden kann.²² Ferner zeigt eine Betrachtung an Stuart-Briegleb-Kalotten, dass eine *cis*-Angliederung des Lactonringes an den *cyclo*Pentanring gegenüber einer *trans*-Angliederung sterisch begünstigt ist. Wir möchten daher für unser synthetisch erhaltenes Produkt den Namen D,L-Iridomyrmecin vorschlagen. Bei der Prins-Reaktion müsste dann der Formaldehydrest in *trans*-Stellung zur Methylgruppe an C₁ des *cyclo*Pentanringes eintreten, was aus sterischen Gründen verständlich ist. Bei der Hydrierung der Doppelbindung wäre zu postulieren, dass sich der Substituent an C₄ *cis* zum Substituenten an C₂ einrichtet.

Eine ähnlich eindeutige *cis*-Hydrierung wird von Conroy²³ beschrieben. Er erhält bei katalytischer Hydrierung von LIX *cis*- und mit Aluminiumamalgam *trans*-Anordnung der beiden grössten Substituenten in LX.

¹⁹ S. M. McElvain und E. J. Eisenbraun, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 1599 (1955).

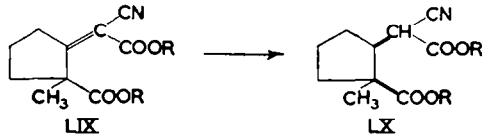
²⁰ S. M. McElvain und E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **22**, 976 (1957).

²¹ R. B. Bates, E. J. Eisenbraun und S. M. McElvain, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3420 (1958).

²² R. B. Bates, E. J. Eisenbraun und S. M. McElvain, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3413 (1958); *Ibid.* **80**, 3424 (1958). Verbindung Vc und Vd.

²³ H. Conroy, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 3046 (1952).

Da bei der Michael-Addition von Methylcyclopentaldehyd und Methylmalon- säurediäthylester auch nach Animpfen des Endproduktes (Ia und XXVII) mit natürlichem Iridomyrmecin keine Kristallisation erzielt werden kann, ferner das IR-Spektrum in der Feinstruktur nicht mit dem des Iridomyrmecins übereinstimmt,



ist mit einer anderen sterischen Anordnung der Substituenten an C_1 , C_2 und C_4 zu rechnen. Bei Beibehaltung der nach dem Kalottenmodell günstigen *cis*-Anordnung an C_2 und C_4 kann an C_1 mit einer *cis*-Anordnung zum Substituenten C_2 gerechnet werden. Diese Annahme steht in Uebereinstimmung mit dem experimentellen Befund, dass bei Fehlen der Methylgruppe an C_1 die sowohl nach dem Prins-Reaktions—als auch dem Michael—Additionsverfahren erhaltenen Produkte (XVII) im Infrarot die gleichen Absorptionen zeigen und in allen geprüften chemischen und physikalischen Eigenschaften identisch sind.

Eine sichere Zuordnung der Konfiguration an C_1 , C_2 und C_4 bei unseren synthetisch erhaltenen Produkten kann jedoch erst nach Vergleich ihrer Abbauprodukte mit den sterisch bekannten Nepetalinsäuren erfolgen.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Synthesen mit Hilfe der Prins-Reaktion

(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-essigsäure-lacton (II). 55 g (2-Hydroxymethyl-cyclohexyliden)-essigsäure-lacton (VI),⁵ 5 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 80° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. (Dauer etwa 3 Stunden). Anschließend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt im Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel vom $Sdp_{0,01}$: 78° , Ausbeute 45 g (81% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande $1730 cm^{-1}$ (NaCl), $1736 cm^{-1}$ (CCl_4). ($C_8H_{14}O_3$: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15 Gef. C, 70,58; H, 9,54%).

α -(2-Hydroxymethyl-cyclohexyliden)-propionsäure-lacton (VIIIa). 154 g (1 Mol) cycloHexen- α -propionsäure, 32 g Paraformaldehyd und 500 cc Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 30 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen, mit eiskalter Sodalösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,3}$: $97-98^\circ$, Ausbeute: 121 g (73% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 223 m\mu$, $\log \epsilon = 4,04$, IR-Carbonylbande $1708 cm^{-1}$ (NaCl), IR-C=C-Bande $1635 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_{10}H_{14}O_3$: (166) Ber. C, 72,26; H, 8,49; Gef. C, 71,64; H, 8,50%)

α -(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-propionsäure-lacton (IXa). 100 g VIIIa, 8 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 80° und 95 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert (Dauer etwa 5 Std). Dann wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das restliche Produkt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,001}$: $81-82^\circ$, Ausbeute: 85 g (84% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,2$, IR-Carbonylbande: $1736 cm^{-1}$ (CCl_4). ($C_{10}H_{16}O_3$: (168) Ber. C, 71,39; H, 9,59; Gef. C, 71,58; H, 9,56%).

α -(4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyliden)-propionsäure-lacton. (VIIIb). 96 g 4-Methyl-cyclo-Hexen- α -propionsäure, 20 g Paraformaldehyd und 250 ccm Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Std. lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 15 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen.

Die ätherische Lösung wird mit eiskalter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers wird das Reaktionsprodukt i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: 88° , Ausbeute: 72 g (70% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 223 m\mu$, $\log \epsilon = 4,04$, IR-Carbonylbande: 1707 cm^{-1} (NaCl), 1716 cm^{-1} (CCl_4) IR-C=C-Bande: 1635 cm^{-1} (NaCl). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: (180,2) Ber. C, 73,30; H, 8,95; Gef. C, 72,81; H, 9,10%.

α (4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-propionsäure-lacton (IXb). 41 g VIIIb, 5 g Raney-Nickel und 500 ccm Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bis zur Druckkonstanz bei 95° und 100 atm. H_2 -Druck hydriert. Danach wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,2}$: 92° , Ausbeute: 40 g (96% d. Th.) UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande: 1735 cm^{-1} (NaCl), 1736 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (182,3) Ber. C, 72,49; H, 9,96; Gef. C, 72,44; H, 10,07%.

Gemisch aus α (3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyliden)-propionsäure-lacton und α (5-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyliden)-propionsäure-lacton (VIII c, d). 70 g des Isomergemisches aus 3-Methyl-cyclohexen- α -propionsäure und 5-Methyl-cyclohexen- α -propionsäure, 15 g Paraformaldehyd und 185 ccm Eisessig-Schwefelsäure (100:1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 11 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen, mit eiskalter Sodalösung und anschliessend mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Aethers verbleibende Produkt wird i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: $91-92^\circ$, Ausbeute: 56 g (74% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 223 m\mu$, $\log \epsilon = 4,03$, IR-Carbonylbande 1716 cm^{-1} (CCl_4), 1707 cm^{-1} (NaCl), IR-C=C-Bande: 1635 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: (180,2) Ber. C, 73,30; H, 8,95; Gef. C, 72,67; H, 9,04%.

Isomergemisch aus α (3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-propionsäure-lacton und α (5-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-propionsäure-lacton (IX c, d). 35 g VIII c, d, 5 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 95° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,3}$: $101-102^\circ$, Ausbeute: 27 g (77% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande 1736 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (182,3) Ber. C, 72,49; H, 9,96; Gef. C, 72,35; H, 10,23%.

α (2-Hydroxymethyl-cyclopentyliden)-propionsäure-lacton (XVI). 80 g cyclopenten- α -propionsäure, 20 g Paraformaldehyd und 250 cc Eisessig-Schwefelsäure (100:1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 15 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen und mit eiskalter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether abdestilliert und das Reaktionsprodukt i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,05}$: $84-85^\circ$, Ausbeute: 59,5 g (68,5% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 223 m\mu$, $\log \epsilon = 4,01$, IR-Carbonylbande 1704 cm^{-1} (NaCl), 1709 cm^{-1} (CCl_4), IR-C=C-Bande 1635 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$: (152) Ber. C, 71,02; H, 7,95; Gef. C, 71,17; H, 8,08%.

α (2-Hydroxymethyl-cyclopentyl)-propionsäure-lacton (XVII). 50 g XVI, 5 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 95° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt im Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,01}$: $71-72^\circ$, Ausbeute: 39,5 g (78% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande 1753 cm^{-1} (CCl_4), 1740 cm^{-1} . (NaCl) ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: (154) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 70,20; H, 9,33%.

3-Methyl-cyclopentan-1-(α -propionsäureäthylester)-1 (XVIII). 120 g α -Brompropionsäureäthylester, 43 g 3-Methyl-cyclopentan-1-ol und 5 g Zinkspäne werden in 300 cc abs. Benzol unter Rühren auf 80° erwärmt. Sobald die Reaktion einsetzt, wird die Wärmezufuhr unterbrochen. Innerhalb von 45 Minuten werden weitere 35 g Zink portionsweise zugegeben und nach Beendigung der stürmischen Reaktion noch 3 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird unter Rühren bis zur sauren Reaktion mit 20% iger H_2SO_4 versetzt. Anschliessend wird die Benzolschicht abgetrennt und die wässrige Schicht mehrfach mit Benzol ausgeschüttelt.

Die vereinigten Benzollösungen werden über CaCl_2 getrocknet, das Benzol abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Sdp_{30} : 122–124°, Ausbeute: 68 g (84% d. Th.).

Das Reaktionsprodukt enthält nach dem IR-Spektrum bereits etwas ungesättigten Ester. Es wird ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet.

Isomergemisch aus α -(3-Methyl-cyclopenten-(1)-yl)-propionsäureäthylester, α -(4-Methyl-cyclopenten-(1)-yl)-propionsäureäthylester und α -(3-Methyl-cyclopentyliden)-propionsäureäthylester (XIX, XX, XXI). 65 g XVIII, 18 g POCl_3 und 150 cc abs. Benzol werden bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluss zum Sieden erhitzt (Dauer etwa 4 Stunden). Nach dem Erkalten wird die benzolische Lösung mit Eiswasser und eiskalter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und über CaCl_2 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird das Produkt im Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, Sdp_8 : 97–99°, Ausbeute: 54 g (91% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}_1} = 227 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,71$, $\lambda_{\text{max}_2} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,27$, IR-Carbonylbanden 1707 cm^{-1} und 1735 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (182,3) Ber. C, 72,49; H, 9,96; Gef. C, 72,21; H, 10,25%).

Nach den UV-Spektren besteht das Produkt zu 37% aus dem α - β -ungesättigten Ester XXI und zu 63% aus den β - γ -ungesättigten Estern XIX und XX.

Isomergemisch aus α -(3-Methyl-cyclopenten-(1)-yl)propionsäure, α -(4-Methyl-cyclopenten-(1)-yl)-propionsäure und α -(3-Methyl-cyclopentyliden)-propionsäure (XXII, XXIII, XXIV). 51 g des Gemisches XIX, XX, XXI, 120 cc Aethanol und 30 cc 50%iger KOH werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird in einen Liter Wasser eingegossen und zur Entfernung der Verunreinigungen mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherschicht wird verworfen. Die wässrige Schicht wird mit 20%iger HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Aether abdestilliert, und das Produkt i. Vak. fraktioniert destilliert. Dabei kann—wie die UV-Spektren zeigen—die α - β -ungesättigte Säure XXIV quantitativ abgetrennt werden.

1. *Fraktion (XXII, XXIII):* Farbloses Oel, $\text{Sdp}_{0,02}$: 70–71°, Ausbeute: 26 g (60,5% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$, IR-Carbonylbande 1705 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 70,04; H, 9,28%).

2. *Fraktion (XXIV):* Kristalle, Schmp. 56°, $\text{Sdp}_{0,02}$: 75–76°, Ausbeute: 14 g (32,6% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,02$, IR-Carbonylbande 1675 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 69,72; H, 9,26%).

Isomergemisch aus α -(3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyliden)-propionsäure-lacton und α -(4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyliden)-propionsäure-lacton (XXV, XXVI). 23 g XXII, XXIII, 6,5 g Paraformaldehyd und 80 cc Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 5 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen und mit eiskalter wässriger Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether abdestilliert. Farbloses Oel, $\text{Sdp}_{0,02}$: 70°, Ausbeute: 17 g (69% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} = 223 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,0$, IR-Carbonylbande 1710 cm^{-1} , IR-C=C-Bande 1635 cm^{-1} (NaCl) ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: (166,2) Ber. C, 72,26; H, 8,49; Gef. C, 72,16; H, 8,55%).

D,L-Iridomyrmecin (Ia). 9 g XXV, XXVI, 3 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 100° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. (Dauer etwa zwei Stunden). Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i. Vak. fraktioniert destilliert. $\text{Sdp}_{0,3}$: 82°, Ausbeute: 7,5 g (83% d. Th.).

Aus dem farblosen Oel kristallisieren nach Zugabe eines Impfkristalles (Prof. M. Pavan) im Kühlschrank bei –3° 3,5 g Iridomyrmecin aus. Die Kristalle werden viermal aus Petroläther umkristallisiert. Lange Nadeln, Schmp: 59°, UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande 1753 cm^{-1} (CCl_4), die Substanz ist optisch inaktiv. ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: (168,2) Ber. C, 71,39; H, 9,59; O, 19,02; MW, 168,2; Gef. C, 71,18; H, 9,75; O, 19,25; MW, 181).

Lactontitration: $n/10$ HCl Ber. 8,1 cc; Gef. 8,1 cc.

α -(2-Hydroxymethyl-cyclohexen-(1)-yl)-isobuttersäure-lacton (XXIX). 37 g cycloHexen- α -isobuttersäure, 8 g Paraformaldehyd und 100 cc Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 6 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Aether aufgenommen, mit eiskalter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers wird das Reaktionsprodukt im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: 82–83°, Ausbeute: 31 g (82% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 209,5 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,2$, IR-Carbonylbande: 1735 cm^{-1} (NaCl), 1736 cm^{-1} (CS_2), 1740 cm^{-1} (CCl_4), IR-C=C-Bande: 1657 cm^{-1} (NaCl), 1655 cm^{-1} (CS_2), 1655 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: (180,2) Ber. C, 73,30; H, 8,95; Gef. C, 73,34; H, 9,16%).

α (2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-isobuttersäure-lacton (XXX). 20 g XXIX, 4 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 95° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert (Dauer etwa 3 Stunden). Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: 85°, Ausbeute: 19 g (94% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande: 1736 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (182,3) Ber. C, 72,49; H, 9,96; O, 17,56; MW, 182,3; Gef. C, 72,74; H, 10,21; O, 17,29; MW, 184).

α (2-Hydroxymethyl-cyclopenten-1-yl)-isobuttersäure-lacton (XXXII). 52 g cycloPenten- α -isobuttersäure, 12,5 g Paraformaldehyd und 150 cc Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 10 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit Aether aufgenommen, mit eiskalter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: 58–60°, Ausbeute: 45 g (80% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$, IR-Carbonylbande 1735 cm^{-1} (NaCl), 1738 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: (166,2) Ber. C, 72,26; H, 8,49; Gef. C, 71,80; H, 8,65%).

α (2-Hydroxymethyl-cyclopentyl)-isobuttersäure-lacton (XXXIII). 23 g XXXII, 3 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 95° und 100 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,1}$: 81–82°, Ausbeute: 20 g (80% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande 1736 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: (168,2) Ber. C, 71,39; H, 9,59; Gef. C, 71,07; H, 9,47%).

cycloHeptanol-1-(α -isobuttersäureäthylester)-1 (XXXIV). 250 g α -Bromisobuttersäureäthylester, 128 g cycloHeptanon, 8 g Zinkspäne und eine Spur Jod werden in 600 cc abs. Benzol unter Rühren auf 80° erwärmt. Sobald die Reaktion einsetzt, wird die Wärmezufuhr unterbrochen. Innerhalb einer Stunde werden noch weitere 75 g Zinkspäne portionsweise zugegeben. Nach Beendigung der stürmischen Reaktion wird unter Rühren noch 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird bis zur sauren Reaktion unter Rühren mit eiskalter 20%iger Schwefelsäure versetzt. Anschliessend wird die Benzolschicht abgetrennt und die wässrige Schicht mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolschichten werden über CaCl_2 getrocknet, das Benzol abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Sdp_0 : 132–133°, Ausbeute 189 g (83% d. Th.). Das Reaktionsprodukt enthält nach den I.R.-Spektren bereits etwas ungesättigten Ester XXXV. Es wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

α (cycloHepten-1-yl)-isobuttersäureäthylester (XXXV). 145 g XXXIV werden zusammen mit 300 g KHSO_4 3 Stunden lang unter Rückfluss auf 130–140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt bis zur völligen Lösung des KHSO_4 mit Wasser versetzt. Das abgeschiedene Oel wird in Aether aufgenommen und die wässrige Schicht mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Aether abdestilliert und das verbleibende Produkt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, Sdp_{10} : 121–122°, Ausbeute: 111 g (86,5% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$, IR-Carbonylbande 1725 cm^{-1} (NaCl). ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: (210,3) Ber. C, 74,24; H, 10,54; Gef. C, 74,40; H, 10,33%).

α (cycloHepten-1-yl)-isobuttersäure (XXXVI). 100 g XXXV, 200 cc Aethanol und 50 cc 50%ige KOH werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird in 1,5 l Wasser eingegossen und zur Entfernung der Verunreinigungen mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherschicht wird verworfen. Die wässrige Schicht wird bis zur sauren Reaktion mit 20%iger HCl versetzt, und mit Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Aether abdestilliert und das zurückbleibende kristalline Produkt aus Petroläther umkristallisiert. Blättchen, Schmp: 82°, Ausbeute: 78 g (82,1% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$, IR-Carbonylbande 1700 cm^{-1} (CCl_4). ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (182,3) Ber. C, 72,49; H, 9,96; O, 17,56; Gef. C, 72,23; H, 10,23; O, 17,49%).

α (2-Hydroxymethyl-cyclohepten-1-yl)-isobuttersäure-lacton (XXXVII). 35 g XXXVI, 7 g

Paraformaldehyd und 100 cc Eisessig-Schwefelsäure (100 : 1,5) werden 6 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 6 g Natriumacetat zugegeben und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen und mit eiskalter Soda-lösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, Sdp_{0,1}: 90–91°, Ausbeute: 29 g (79% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,3$, IR-Carbonylbande 1735 cm⁻¹ (NaCl). (C₁₂H₁₈O₂: (194,3) Ber. C, 74,19; H, 9,34; Gef. C, 73,78; H, 9,62%).

α -(2-Hydroxymethyl-cycloheptyl)-isobuttersäure-lacton (XXXVIII). 21 g XXXVII, 4 g Raney-Nickel und 500 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 95° und 100 atm H₂-Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, Sdp_{0,05}: 80°, Ausbeute: 20 g (94,5% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande 1736 cm⁻¹ (NaCl), 1740 cm⁻¹ (CCl₄). (C₁₂H₂₀O₂: (196,3) Ber. C, 73,43; H, 10,27; Gef. C, 73,33; H, 10,51%).

Versuche zur Michael-Addition

Methyl-(2-formyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester (XXXIX). Zu 200 cc abs. Alkohol werden 0,04 g Natrium gegeben. Dazu tropft man 63 g frisch destillierten Methylmalonsäurediäthylester. Man kühlt die Mischung auf 0° und gibt unter Rühren 37 g *cyclo*Pentaldehyd zu. Es wird noch 2 Stunden gerührt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Nach Neutralisation mit Eisessig wird der Alkohol i.Vak. abdestilliert, mit 200 cc Benzol aufgenommen und mit 2 mal 50 cc Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels wird i. Hochvak. fraktioniert. Farbloses Oel vom Sdp_{0,2}: 102°, Ausbeute: 24% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 211 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,44$, IR-Carbonylbande 1725 cm⁻¹ (NaCl). (C₁₄H₂₂O₆: (270,3) Ber. C, 62,20; H, 8,20; Gef. C, 62,44; H, 8,59%).

Das 2:4-Dinitrophenylhydrazon hat einem Schmp = 104,5–105,5°, umkristallisiert aus Aethanol, gelbe Nadelchen. (C₂₀H₂₆O₈N₄: (450,4) Ber. C, 53,33; H, 5,82; N, 12,44; Gef. C, 53,63; H, 5,85; N, 12,23%).

Methyl-(2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester (XL). 66 g XXXIX werden in 300 cc abs. Alkohol mit 15 g Raney-Nickel unter Zusatz einer kleinen Menge NaOH im Rührautoklaven bei 150° und 125 atm H₂-Druck 6 Stunden lang hydriert. Die Fraktionierung liefert XL als farbloses Oel mit einem Sdp_{0,4} = 125°, Ausbeute: 59% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 211 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,37$, IR-Carbonylbande bei 1725 cm⁻¹ (NaCl), IR-OH-Bande bei 3420 cm⁻¹ (NaCl). (C₁₄H₂₄O₆: (272,3) Ber. C, 61,74; H, 8,88; Gef. C, 61,37; H, 8,60%).

α -(2-Hydroxymethyl-cyclopentyl)-propionsäure-lacton (XVII). 25 g XL werden mit 30 g KOH in 105 cc Methanol 7 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und anschliessend noch 10 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird der grösste Teil des Methanols abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Aether zur Beseitigung von noch nicht verseiftem Ester ausgeschüttelt, mit HCl unter Kühlung angesäuert und erneut mit Aether ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestillieren des Aethers verbleibende Oel wird mit 20 cc 2 N H₂SO₄ 3 Stunden lang in einem Oelbad auf 115° erhitzt, ausgeäthert, getrocknet und fraktioniert. Farbloses Oel vom Sdp_{0,2} = 70–71°, Ausbeute: 35% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 210 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,12$, IR-Carbonylbande bei 1753 cm⁻¹ (CCl₄), 1735 cm⁻¹ (NaCl). (C₉H₁₄O₂: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 69,81; H, 9,23%).

5-Methyl-cyclopenten-(1)-aldehyd-1 und 4-Methyl-cyclopenten-(1)-aldehyd-1 als Isomerenmischung (XLIII) und (XLIV). In 1,8 l. Wasser werden 150 g NaJO₄ suspendiert, 35 cc konz. HNO₃ zugefügt und bis zum Lösen gerührt. Mit wässriger NaOH wird die Lösung auf pH 4 gebracht. Dann werden 80 g 4-Methyl-1:2 *cyclohexandiol* langsam zugegeben. Dabei steigt die Temperatur von 18° auf 30°. Es wird 20 Minuten gerührt und auf 25° abgekühlt. Dann gibt man 250 cc Aether hinzu und 210 cc einer 20%igen KOH-Lösung. Es wird noch 30 Minuten stark gerührt, die Aetherschicht abgetrennt, die wässrige Phase mit fünfmal 200 cc Aether ausgeschüttelt und die vereinigten Aetherauszüge über Na₂SO₄ getrocknet. Bei der Destillation erhält man XLIII und XLIV als farbloses Flüssigkeitsgemisch von benzaldehydartigem Geruch. Sdp₁₂ = 49–51°, Ausbeute: 60% d. Th. UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,02$, IR-Carbonylbande bei 1680 cm⁻¹ (NaCl), IR-C=C-Bande bei 1614 cm⁻¹ (NaCl). (C₇H₁₀O: (110,2) Ber. C, 76,32; H, 9,15; Gef. C, 75,17; H, 9,02%).

Das 2:4-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus Aethanol in orange-gelben Nadelchen. Schmp.

160–165°. ($C_{13}H_{14}O_4N_4$: (290,27) Ber. C, 53,79; H, 4,86; N, 19,30; Gef. C, 53,12; H, 4,75; N, 19,77%).

Isomerengemisch aus Methyl-(3-Methyl-2-formyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester) und Methyl-(4-Methyl-2-formyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester (XLV). Die Darstellung erfolgt analog der von XXXIX. Ausgehend von 40 g des Gemisches XLIII und XLIV und 65 g Methylmalonsäurediäthylester erhält man bei der Aufarbeitung (XLV) als farbloses Oel vom $Sdp_{0,3} = 106^\circ$. Ausbeute 24% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{max} = 211 m\mu$, $\log \epsilon = 2,48$, IR-Carbonylbande bei $1725 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_{15}H_{24}O_6$: (284,3) Ber. C, 63,36; H, 8,15; Gef. C, 62,55; H, 8,74%).

Das 2:4-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert in goldgelben Nadelchen und hat einen Schmp = 145,5–146,5°. Umkristallisiert aus Aethanol. ($C_{21}H_{28}O_8N_4$: (467,5) Ber. C, 54,30; H, 6,08; N, 12,06; Gef. C, 53,49; H, 5,93; N, 12,31%).

Isomerengemisch aus Methyl-(3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester und Methyl-(4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-malonsäurediäthylester. (XLVI). Die Darstellung erfolgt analog der von XL. Das durch Hydrierung von (XLV) erhaltene Isomerengemisch ist ein farbloses Oel und hat einem $Sdp_{0,2} = 114^\circ$. Ausbeute: 56% d. Th., UV-Absorption $\lambda_{max} = 211 m\mu$, $\log \epsilon = 2,43$, IR-Carbonylbande bei $1725 cm^{-1}$ (NaCl), IR-OH-Bande bei $3400 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_{15}H_{26}O_6$: (286,4) Ber. C, 62,91; H, 9,15; Gef. C, 63,85; H, 10,33%).

Bei der Destillation erfolgt teilweise Alkoholabspaltung zum Lacton.

Gemisch aus α -(3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-propionsäure-lacton (Ia) und α -(4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-propionsäure-lacton (XXVII). Die Darstellung erfolgt im wesentlichen analog der von (XVII). Nach der Verseifung von (XLVI) mit methanolischer KOH wird die Decarboxylierung ohne Zusatz von Säure durch vierstündiges Erhitzen auf 120° durchgeführt. Bei der Fraktionierung erhält man ein farbloses Oel vom $Sdp_{0,1} = 71-73^\circ$. Ausbeute: 42% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 m\mu$, $\log \epsilon = 2,14$, IR-Carbonylbande bei $1753 cm^{-1}$ (CCl_4), $1740 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_{19}H_{16}O_2$: (168,2) Ber. C, 71,39; H, 9,59; Gef. C, 71,11; H, 9,84%).

Versuche zur Diels-Alder Addition

3-Methoxy-3:4:4a:5:6:7-hexahydro-cyclopenta (c) pyran (XLVII). 63 g Methylvinyläther, 80 g cyclopentenaldehyd und 0,2 g Hydrochinon werden im Autoklaven 12 Stunden lang bei 160° unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum fraktioniert und liefert XLVII als farblose Flüssigkeit, die sich beim längeren Stehen verfärbt. $Sdp_{12} = 83-86^\circ$, Ausbeute: 59% der Theorie, UV-Absorption: $\lambda_{max} = 211 m\mu$, $\log \epsilon = 3,65$, IR-C=C-Bande bei $1677 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_9H_{14}O_2$: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 70,85; H, 9,41%).

3-Methoxy-octahydro-cyclopenta (c) pyran (XLVIII). 16 g XLVII werden in 300 cc abs. Alkohol mit 10 g Raney-Nickel 3 Stunden lang im Autoklaven bei 125° und 85 atm H_2 -Druck hydriert. Die Fraktionierung ergibt XLVIII als farblose Flüssigkeit mit einem $Sdp_{10} = 78^\circ$. Ausbeute: 58% der Theorie. Die Substanz zeigt keine UV-Absorption zwischen 180 und 360 $m\mu$. ($C_9H_{16}O_2$: (156,2) Ber. C, 69,19; H, 10,32; Gef. C, 68,92; H, 10,39%).

(2-Hydroxymethyl-cyclopentyl)-essigsäure-lacton (L). 7 g XLVIII werden mit 10 cc 2 N H_2SO_4 und 5 cc Wasser 6 Stunden lang bei 50° gerührt. Dann wird mit $NaHCO_3$ auf pH 6 gebracht. Nach Rühren über Nacht gibt man 12 cc 15%iges H_2O_2 hinzu und erwärmt 4 Stunden lang auf 50° . Nach Ausäthern und Trocknen des Aethers erhält man L bei der Fraktionierung mit einem Sdp_{10} von $134-136^\circ$ in 28%iger Ausbeute. UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210,5 m\mu$, $\log \epsilon = 2,02$, IR-Carbonylbande bei $1753 cm^{-1}$ (CCl_4), $1740 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_8H_{12}O_2$: (140,2) Ber. C, 68,54; H, 8,63; Gef. C, 68,16; H, 8,85%).

Gemisch aus 6-Methyl-3-methoxy-3:4:4a:5:6:7-hexahydro-cyclopenta (c)-pyran und 7-Methyl-3-methoxy-3:4:4a:5:6:7-hexahydrocyclopenta (c)-pyran. (LI). 140 g des Gemisches XLIII und XLIV sowie 116 g Methylvinyläther werden unter Zusatz von 0,2 g Hydrochinon 12 Stunden lang im Rührautoklaven bei 175° unter 20 atm N_2 -Druck gehalten. Durch Fraktionierung i.Vak. erhält man das Isomerengemisch (LI) als farblose Flüssigkeit vom $Sdp_{10} = 83^\circ$. Ausbeute: 33% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{max} = 211 m\mu$, $\log \epsilon = 3,67$, IR-C=C-Bande bei $1677 cm^{-1}$ (NaCl). ($C_{10}H_{16}O_2$: (168,2) Ber. C, 71,39; H, 9,59; Gef. C, 70,61; H, 9,74%).

Gemisch aus 6-Methyl-3-methoxy-octahydro-cyclopenta-(c)-pyran und 7-Methyl-3-methoxy-octahydro-cyclopenta (c) pyran. (LII). 24 g (LI) werden im Rührautoklaven mit 10 g Raney-Nickel in abs. Alkohol bei 125° und 85 atm H_2 -Druck 3 Stunden lang hydriert. Die fraktionierte Destillation ergibt das Isomerengemisch (LII). $Sdp_{10} = 83-85^\circ$, Ausbeute: 67% d. Th., Die Substanz zeigt

keine UV-Absorption zwischen 180 und 360 μ . ($C_{10}H_{18}O_3$: (170,2) Ber. C, 70,54; H, 10,66; Gef. C, 70,88; H, 10,75%).

Isomerengemisch aus (3-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-essigsäure-lacton (LIII) und (4-Methyl-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-essigsäure-lacton (LIV). 17 g des Isomerengemisches (LII) werden in 50 cc Eisessig gelöst und mit 10 g CrO_3 in 500 cc Eisessig versetzt. Es tritt Erwärmung und Farbumschlag nach grün ein. Nach 3 Stunden wird der Eisessig i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Aether dreimal ausgeschüttelt. Der Aether wird zweimal mit 2 N H_2SO_4 und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das Lactongemisch siedet bei einem $Sdp_{10} = 137-140^\circ$. Ausbeute: 23% d. Th., UV-Absorption: $\lambda_{max} = 210 \mu$, $\log \epsilon = 2,1$, IR-Carbonylbande bei 1753 cm^{-1} (CCl_4), 1743 cm^{-1} (NaCl). ($C_9H_{14}O_2$: (154,2) Ber. C, 70,10; H, 9,15; Gef. C, 69,61; H, 9,03%).

Versuche zur Malonester synthese

2-Oxo-3-methyl-cyclohexan-(methylmalonsäure)-(1)-diäthylester (LVI). 23 g Natrium werden in 250 cc abs. Aethanol gelöst und das überschüssige Aethanol i.Vak. abdestilliert. Dann werden zuerst 100 g Diäthylcarbonat und darauf 174 g Methylmalonsäurediäthylester zugetropft. Nach zweistündigem Erwärmen auf 80° wird das gebildete Aethanol i.Vak. abdestilliert. Dann werden langsam 150 g Chlormethylcyclohexanon (LV) in 200 cc Diäthylcarbonat zugetropft, wobei sich der Kolbeninhalt stark erwärmt und NaCl ausfällt. Es wird noch 5 Stunden lang auf 90° erwärmt und dann in Eiswasser eingegossen. Nach dem Lösen des NaCl werden die beiden auftretenden Schichten getrennt und die wässrige Schicht mit Aether ausgeschüttelt. Die mit dem Oel vereinigten Aetherschichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Aether und das Diäthylcarbonat abdestilliert und das Produkt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,05} = 116-120^\circ$, Ausbeute: 145 g (51,1% d. Th.), IR-Carbonylbande 1745 cm^{-1} (NaCl). ($C_{15}H_{22}O_5$: (284,3) Ber. C, 63,36; H, 8,51; Gef. C, 63,44; H, 8,38%).

2-Oxo-3-methyl-cyclohexan-(α -propionsäure)-(1) (LVII). 100 g KOH, 120 cc H_2O und 142 g LVII werden unter Rühren 5 Stunden lang am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann werden 200 cc H_2O zugegeben und der gebildete Alkohol abdestilliert. Unter Eiskühlung werden dann langsam 190 g konz. H_2SO_4 in 200 cc H_2O zugetropft. Es wird bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung auf 100° erwärmt (Dauer etwa 3 Stunden). Das gebildete Oel wird in Aether aufgenommen und die wässrige Schicht mit Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherlösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Aether abdestilliert und das Reaktionsprodukt im Vakuum fraktioniert destilliert. Hochviskoses Oel, $Sdp_{0,05} = 111-113^\circ$, Ausbeute: 74 g (78,4% d. Th.). ($C_{10}H_{18}O_3$: (184,2) Ber. C, 65,19; H, 8,75; Gef. C, 65,18; H, 8,74%).

Lacton der 2-Methyl-cyclohexanol-1-(α -propionsäure)-6 (IVa). 184 g LVII, 20 g Raney-Nickel und 300 cc Aethanol werden in einen Druckrührautoklaven gebracht. Es wird bei 120° und 130 atm H_2 -Druck bis zur Druckkonstanz hydriert. Anschliessend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, und das Reaktionsprodukt i.Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses Oel, $Sdp_{0,05} = 77-78^\circ$, Ausbeute: 128 g (76,2% d. Th.), UV-Absorption: $\lambda_{max} = 211 \mu$, $\log \epsilon = 2,4$, IR-Carbonylbande 1772 cm^{-1} . (NaCl). ($C_{10}H_{18}O_2$: (168,2) Ber. C, 71,39; H, 9,59; Gef. C, 71,06; H, 9,54%).

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Modell 21 gemessen, entweder gelöst in organischen Lösungsmitteln gegen diese Lösungsmittel (CCl_4) und (CS_2) oder als Oel zwischen NaCl-Scheiben gegen Luft (NaCl). Alle UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman DK1 gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.