

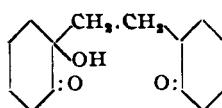
74. C. Mannich: Über die Umlagerung des „dimeren *o*-Methylen-cyclohexanon“ durch Säuren.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

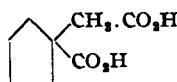
(Eingegangen am 6. März 1941.)

Wenn man das „dimere *o*-Methylen-cyclohexanon“ (s. die vorangehende Abhandlung) oder den durch Wasseraufnahme daraus leicht entstehenden Diketoalkohol I einige Stunden mit verd. Mineralsäuren kocht, so erhält man ein Öl der Formel $C_{14}H_{20}O_2$, das mit dem „dimeren *o*-Methylen-cyclohexanon“ isomer ist. Die Untersuchung der Funktion der beiden Sauerstoffatome hat ergeben, daß es sich um ein Diketon handelt. Zwar liefert die neue Verbindung nur ein Monoxim und ein Monoacetylverbindung liefert. Durch Verseifung der letztgenannten, ausnahmsweise auch direkt bei der Hydrierung, erhält man Ketoalkohole, von denen zwei Isomere beobachtet worden sind. Fast stets tritt zunächst ein flüssiger Ketoalkohol auf, der ein Monoxim und eine Monoacetylverbindung liefert. Durch Verseifung der letztgenannten, ausnahmsweise auch direkt bei der Hydrierung des Diketons erhält man einen festen Ketoalkohol, der ein Oxim gibt, das von dem des flüssigen Ketoalkohols verschieden ist. Die Art der Isomerie ist nicht geklärt worden. Beide Ketoalkohole gehen durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in dasselbe krystallisierbare Glykol über, welches durch eine schön krystallisierte Diacetylverbindung gekennzeichnet ist. Durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure entsteht aus beiden Ketoalkoholen und auch aus dem Glykol wieder das Diketon. Das Glykol, $C_{14}H_{22}(OH)_2$, wird durch Bleitetraacetat nicht verändert, es ist mithin kein 1.2-Glykol, und das Ausgangsmaterial folglich kein 1.2-Diketon. Aus der Brutto-Formel ist zu schließen, daß im Molekül 3 Ringe vorhanden sind.

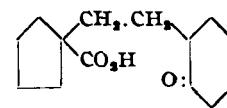
Oxydationsversuche haben zur Aufklärung der Struktur des Diketons nicht beigetragen. Zwar erhält man daraus mit Wasserstoffperoxyd recht leicht in vortrefflicher Ausbeute eine schön krystallisierte Dicarbonsäure; aber trotz des sehr glatten Verlaufs ist die Oxydation doch ein komplizierter Vorgang. Es wird später darüber berichtet werden.



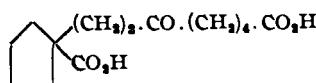
I.



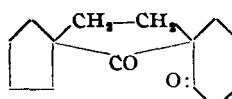
II.



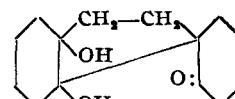
III.



IV.



V.



VI.

Zum Erfolge führte das Studium der Einwirkung von Alkalien auf das Diketon. Wenn man dieses mit Kalilauge kocht (langsam auch schon beim Schütteln in der Kälte), so geht es in Lösung. Aus der Lösung fällen Mineralsäuren eine Ketosäure aus, die durch Aufnahme eines Moleküls Wasser aus dem Diketon entstanden ist. Letzteres ist durch dieses Verhalten als

cyclisches 1.3-Diketon gekennzeichnet; da eine Enolisierung nicht zu beobachten ist, so trägt das zwischen den beiden Ketogruppen sitzende Kohlenstoffatom zwei Substituenten. Aus der Bruttoformel der Ketosäure, $C_{14}H_{22}O_3$, ergibt sich, daß sie nur noch zwei Ringe enthält, der dritte Ring des Diketons ist mithin durch Hydrolyse geöffnet worden. Durch Phosphorpentooxyd wird die Ketosäure in das 1.3-Diketon zurückverwandelt. Die Ketosäure gibt ein Semicarbazone und mit Benzaldehyd eine Benzylidenverbindung; neben der Ketogruppe befindet sich mithin eine CH_2 -Gruppe. Bei der Oxydation mit wenig Kaliumpermanganat entsteht aus der Ketosäure eine Ketodicarbonsäure (IV), $C_{14}H_{22}O_5$, welche gemäß dieser Formel nur noch einen Ring enthält. Es ist mithin bei der Oxydation ein Ring aufgesprengt worden, die Ketogruppe der Ketomonocarbonsäure steht also in einem Ring. Oxydiert man letztere mit viel Kaliumpermanganat, so erhält man ein Gemisch zweibasischer Säuren; einbasische, flüchtige Säuren treten nicht auf. Es sind folgende Dicarbonsäuren aufgefunden worden: Oxalsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Cyclopentan-essigsäure-(1)-carbonsäure-(1) (II), Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.1). Aus dem Auftreten der beiden letztgenannten Säuren ergibt sich, daß die Ketomonocarbonsäure einen Cyclopentan-Ring enthalten muß. Die Formel III erklärt alle Tatsachen, die bei dem Studium der Ketosäure beobachtet worden sind. Für die Ketodicarbonsäure folgt dann die Formel IV und für das 1.3-Diketon die Formel V; sie ist bemerkenswert durch den 2-mal vorhandenen Spirancharakter.

Es ist auf den ersten Blick nicht einzusehen, wie das Diketon V aus dem Diketoalkohol I hervorgeht, insbesondere wie der Übergang des Sechsringes in den Fünfring erfolgt. Es läßt sich aber eine befriedigende Erklärung finden. Der Diketoalkohol I hat den Charakter eines 1.6-Diketons. Diese können leicht in cyclische Pentanolone übergehen. Nimmt man diese Umformung mit der Verbindung I vor, so erhält man eine Verbindung der Formel VI, ein ditertiäres 1.2-Glykol. Dieses (nicht isolierte) Zwischenprodukt geht durch eine normale Pinakolin-Umlagerung in das 1.3-Diketon V über.

Beschreibung der Versuche.

1.3-Diketon, $C_{14}H_{20}O_2$ (V).

Man kocht das „dimere o-Methylen-cyclohexanon“¹⁾ oder das daraus durch Wasseranlagerung entstehende Oxydiketon I mit der 18-fachen Menge 20-proz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß. Das mittels Äther abgetrennte dunkle Öl wird 2-mal im Vak. destilliert, wodurch man in einer Ausbeute von 50% das kaum gelblich gefärbte Diketon erhält; Sdp.₁₀ 155° bis 156°.

0.1367 g Sbst.: 0.3812 g CO_2 , 0.1084 g H_2O 0.1402 g Sbst.: 0.3927 g CO_2 , 0.1150 g H_2O .

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.16). Ber. C 76.28, H 8.98. Gef. C 76.1, 76.4, H 8.9, 9.2.

Die Substanz läßt sich nicht acylieren; Brom und Permanganat werden nur langsam von ihr entfärbt. Sie gibt leicht ein Monoxim vom Schmp. 156—157°, das in Prismen aus Essigester krystallisiert.

0.1278 g Sbst.: 6.6 ccm N (21°, 773 mm).

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235.18). Ber. N 5.96. Gef. N 6.1.

¹⁾ S. die vorangehende Abhandlung.

Auch ein Monosemicarbazon ist gut zu erhalten; aus Methanol kry stallisiert es mit dem Schmp. 157—158°.

0.1347 g Sbst.: 17.5 ccm N (21°, 770 mm).

$C_{15}H_{23}ON_2$ (277.12). Ber. N 15.17. Gef. N 15.3.

Ketoalkohole, $C_{14}H_{22}O_2$.

Eine Mischung von 5 g Diketon V und 30 ccm Alkohol hydriert man mit 0.1 g Platinoxyd (nach Adams). Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasser stoff ist die Hydrierung beendet; Dauer etwa 4 Stunden. Als Reaktionsprodukt wird meist der flüssige Ketoalkohol erhalten, ein farbloses, ziemlich dick flüssiges Öl vom Sdp.₁₂ 162—163°.

0.1328 g Sbst.: 0.3687 g CO_2 , 0.1161 g H_2O .

$C_{14}H_{22}O_2$ (222.18). Ber. C 75.62, H 9.98. Gef. C 75.7, H 9.8.

Das Oxim des flüssigen Ketoalkohols erhält man, wenn man 4.4 g mit 10 ccm Pyridin auf dem Wasserbade erwärmt und im Verlauf von 8 Stdn. allmählich 6 g salzaures Hydroxylamin hinzufügt. Aus der inhomogenen Flüssigkeit kry stallisiert über Nacht das Oxim aus. Man erhält es aus Essig ester in schönen Säulen vom Schmp. 198—199°.

0.1316 g Sbst.: 0.3428 g CO_2 , 0.1152 g H_2O . — 0.1340 g Sbst.: 6.8 ccm N (19°, 753 mm).

$C_{14}H_{23}O_2N$ (237.19). Ber. C 71.04, H 9.77, N 5.91. Gef. C 70.8, H 9.8, N 5.9.

Durch 3-stdg. Kochen des flüssigen Ketoalkohols mit der 7-fachen Menge Essigsäureanhydrid entsteht eine Monoacetylverbindung vom Sdp. 171° bis 172° in einer Ausbeute von 75%.

0.1237 g Sbst.: 0.3297 g CO_2 , 0.1000 g H_2O . — 0.2481 g Sbst.: 1.89 ccm $n/2$ -KOH zur Verseifung.

$C_{16}H_{24}O_3$ (264.2). Ber. C 72.68, H 9.16, 1CH₃.CO 16.29.

Gef. „, 72.7, „, 9.1, „, 16.4.

Der isomere feste Ketoalkohol entsteht nur ausnahmsweise direkt bei der Hydrierung des 1.3-Diketons. Man erhält ihn, wenn man die aus dem flüssigen Isomeren bereitete Acetylverbindung durch 2-stdg. Kochen mit überschüssiger alkohol. *n*-Kalilauge verseift, dann mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, den Alkohol verdunstet und den Rückstand ausäthert. Beim Verdunsten des Äthers verbleibt der feste Ketoalkohol. Schmp. nach dem Umlösen aus Petroläther 94—95°.

0.1278 g Sbst.: 0.3549 g CO_2 , 0.1132 g H_2O .

$C_{14}H_{22}O_2$ (222.19). Ber. C 75.62, H 9.98. Gef. C 75.5, H 9.9.

Nach demselben Verfahren wie bei dem flüssigen Ketoalkohol erhält man, wenn auch schwerer, aus dem festen Isomeren ein Oxim. Es kry stallisiert aus Essigester mit dem Schmp. 149—150°. Mischschmp. mit dem Oxim des flüssigen Ketoalkohols gegen 138°.

0.1102 g Sbst.: 5.6 ccm N (20°, 745 mm).

$C_{14}H_{23}O_2N$ (237.19). Ber. N 5.91. Gef. N 5.8.

Glykol, $C_{14}H_{24}O_2$.

Man trägt in eine Mischung von 10 g eines der beiden Ketoalkohole und 125 ccm Alkohol schnell 10 g Natrium ein. Nach beendeter Reaktion

neutralisiert man mit 50-proz. Schwefelsäure und saugt das Natriumsulfat ab. Aus dem Filtrat krystallisiert allmählich das Glykol aus in einer Menge von 65% d. Theorie. Durch Umlösen aus Essigester erhält man feine Nadeln vom Schmp. 169—170°.

0.1314 g Sbst.: 0.3609 g CO₂, 0.1260 g H₂O.

C₁₄H₂₄O₂ (224.2). Ber. C 74.93, H 10.79. Gef. C 74.9, H 10.7.

Durch 3-stdg. Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entsteht eine Diacetylverbindung. Aus wenig Petroläther scheidet sie sich in feinen Krystallen vom Schmp. 73° ab. Bei der Verseifung erhält man das Glykol zurück.

0.1274 g Sbst.: 0.3287 g CO₂, 0.1017 g H₂O. — 0.3560 g Sbst.: 4.66 ccm n₁₂-alkohol. Kalilauge zur Verseifung.

C₁₈H₂₈O₄ (308.22). Ber. C 70.08, H 9.16, 2CH₃CO 27.92.
Gef. „ 70.4, „ 8.9, „ 28.2.

Ketosäure, C₁₄H₂₂O₃ (III).

75 g Diketon V kocht man mit 500 ccm 10-proz. Kalilauge 1/2 Stde.; dabei geht die Hauptmenge in Lösung. Aus der durch Ausäthern geklärten Lösung fällt Salzsäure die Säure zunächst ölig aus. Allmählich scheiden sich 40 g Krystalle ab, die nach dem Umlösen aus Petroläther bei 84° schmelzen. Auch durch längeres Schütteln mit kalter Kalilauge oder durch Kochen mit 50-proz. Schwefelsäure entsteht aus dem Diketon V die Ketosäure.

2.858 mg Sbst.: 7.375 mg CO₂, 2.345 mg H₂O. — 0.2918 g Sbst.: 12.16 ccm n₁₀-KOH.

C₁₄H₂₂O₃ (238.18). Ber. C 70.54, H 9.31, Äquiv.-Gew. 238.2.
Gef. „ 70.4, „ 9.2, „ „ 240.

Zur Rückverwandlung der Ketosäure in das Diketon V erwärmt man 4 g mit 4 g Phosphorpentoxid auf 105°. Nach kurzer Zeit tritt heftige Reaktion ein. Man löst in 30 ccm Wasser, macht mit Natronlauge alkalisch, nimmt das entstandene Öl mit Äther auf, destilliert es im Vak. und erhält so etwa 3 g des Diketons V.

Das Semicarbazone der Ketosäure ist leicht zu erhalten. Es schmilzt (aus Alkohol) bei 198°.

0.1200 g Sbst.: 14.8 ccm N (19°, 748 mm).

C₁₆H₂₈O₃N₂ (295.20). Ber. N 14.23. Gef. N 14.2.

Das p-Nitro-phenylhydrazon entsteht beim Zusammenbringen der Ketosäure mit p-Nitro-phenylhydrazin in verd. Essigsäure. Aus Methanol erhält man es in gelben Prismen, welche Krystallalkohol enthalten und gegen 95° unter Zers. schmelzen. Aus Äther-Petroläther scheidet es sich in gelben Nadeln ab vom Schmp. 156° unter Zersetzung.

5.020 mg Sbst.: 11.860 mg CO₂, 3.230 mg H₂O.

C₂₀H₂₇O₄N₃ (373.24). Ber. C 64.30, H 7.29. Gef. C 64.4, H 7.2.

Zur Gewinnung der Benzylidenverbindung kocht man eine Lösung von 0.5 g Ketosäure in 4 ccm 50-proz. Alkohol mit 1 ccm Kalilauge (15%) und 0.25 g Benzaldehyd 6 Stdn., bläst Alkohol und überschüssigen Benzaldehyd mit Wasserdampf ab, säuert an und äthert aus. Der feste Äther-

rückstand liefert beim Umlösen aus Alkohol kaum gelblich gefärbte Krystalle vom Schmp. 126°.

3.500 mg Sbst.: 9.870 mg CO₂, 2.505 mg H₂O.

C₂₁H₂₆O₃ (326.2). Ber. C 77.25, H 8.04. Gef. C 76.9, H 8.0.

Ketodicarbonsäure, C₁₄H₂₂O₅ (IV).

Eine Lösung von 0.5 g Ketosäure III in wenig Kalilauge oxydert man mit 10 ccm 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung. Wenn nach 12 Stdn. Entfärbung erfolgt ist, säuert man das Filtrat an und nimmt die ausgeschiedene Säure in Äther auf; sie wird allmählich fest. Man krystallisiert um, indem man in wenig Eisessig löst und vorsichtig Wasser zufügt. Schmp. 83° (aus Wasser).

3.199 mg Sbst.: 7.280 mg CO₂, 2.365 mg H₂O. — 0.0660 g Sbst.: 4.78 ccm *n*₁₀-KOH.

C₁₄H₂₂O₅ (270.18). Ber. C 62.18, H 8.21, Äquiv.-Gew. 135. Gef. „ 62.1, „ 8.3, „ „ 138.

Das Semicarbazon erhält man in alkohol. Lösung mit essigsaurem Semicarbazid; durch vorsichtigen Zusatz von Wasser scheidet es sich in Krystallen ab, die (aus Methanol) bei 171° unter Zersetzung schmelzen.

23.10 mg Sbst.: 2.56 ccm N (19°, 765 mm).

C₁₅H₂₆O₅N₂ (327.2). Ber. N 12.84. Gef. N 13.0.

Oxydation der Ketosäure, C₁₄H₂₂O₃ (III).

60 g Ketosäure III löst man in 190 ccm Kalilauge von 15% und setzt, im Anfang unter Kühlung, portionsweise 4-proz. Kaliumpermanganat-Lösung hinzu. Zunächst erfolgt ziemlich rasch Entfärbung. Wenn im Verlauf von 2—3 Tagen 5 l Lösung (200 g KMnO₄) verbraucht sind, dampft man das Filtrat auf etwa 250 ccm ein. Über Nacht scheidet sich ein Salz aus (20 g). Es besteht entweder nur aus Kaliumoxalat oder es ist daneben das Salz der Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.1)²) vorhanden. Die Mutterlauge des Kaliumsalzes macht man mit 50-proz. Schwefelsäure (etwa 75 ccm) kongo-sauer. Ohne das Kaliumsulfat zu entfernen, äthert man erschöpfend aus; der Äther hinterläßt etwa 70 g gelbes, dickflüssiges Öl, das im Eisschrank zu krystallisieren anfängt. (Der ausgeätherten wäßr. Flüssigkeit lassen sich durch Behandeln mit Äther, neben etwas Oxalsäure, 2—3 g Bernsteinsäure entziehen.) Wenn nach 2 Wochen die Krystallisation beendet ist, trennt man die Krystalle (20 g) ab und wäscht sie mit stark gekühltem Äther nach. Durch mühsame Krystallisation aus Wasser oder Chloroform erhält man 2 reine Säuren; die in Wasser leichter und in Chloroform schwerer lösliche Säure ist Adipinsäure.

4.385 mg Sbst.: 7.890 mg CO₂, 2.810 mg H₂O.

C₆H₁₀O₄ (146.1). Ber. C 49.30, H 6.90. Gef. C 49.1, H 7.2.

Die in Wasser schwerer und in Chloroform leichter lösliche Säure ist 1-Carboxy-cyclopentan-essigsäure-(1) (II)³). Sie krystallisiert aus

²⁾ Haworth u. Perkin, Journ. chem. Soc. London **65**, 96 [1894]; Staub, B. **27**, 1229 [1894].

³⁾ Vogel, Journ. chem. Soc. London **1928** II, 2022; **119**, 1208 [1921].

Wasser in derben Prismen, aus Chloroform in langen feinen Nadeln. Schmp. 158°.

4.472 mg Sbst.: 9.155 mg CO₂, 2.805 mg H₂O.

C₈H₁₂O₄ (172.1). Ber. C 55.78, H 7.03. Gef. C 55.8, H 7.0.

Weit einfacher gelingt die Trennung, wenn man das Säuregemisch im Vak. erhitzt. Bei 137° und 11 mm destilliert das Anhydrid der Cyclopentan-essigsäure-(1)-carbonsäure-(1)³) über, die Adipinsäure bleibt im Rückstand. Das Anhydrid erstarrt in Eis und lässt sich aus Petroläther umkristallisieren, Schmp. 32°.

3.762 mg Sbst.: 8.565 mg CO₂, 2.245 mg H₂O.

C₈H₁₀O₃ (154.1). Ber. C 62.35, H 6.50. Gef. C 62.1, H 6.7.

Das Anhydrid liefert in Benzol mit Anilin leicht die Anilidsäure vom Schmp. 168°³).

Die von den krystallisierenden Säuren abgetrennten, etwa 50 g flüssigen Säuren werden mit äther. Diazomethan-Lösung in die Methylester verwandelt und diese im Vakuum fraktioniert. Die Hälfte siedet sehr hoch (Sdp._{0.5} über 150°). Hierin ist der Ester der Ketodicarbonsäure IV nachgewiesen worden. Aus den niedriger siedenden Anteilen lässt sich eine Fraktion von Sdp.₇₆₀ 212—218° (6 g) herausdestillieren. Nach Verseifung mit alkohol. Kalilauge, Abdunsten des Alkohols, Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und gründlichem Ausäthern erhält man ein zunächst flüssiges Säuregemisch, welches mit wenig Benzol zur Krystallisation gebracht wird. Durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol erhält man 2 Säuren. Die schwerer lösliche wird rein erhalten, indem man ihre Lösung in wenig Äther mit Petroläther überschichtet. Sie bildet lange Nadeln vom Schmp. 188—189° unter Zersetzung. Es ist die Cyclopentan-dicarbonsäure-(1,1)²).

4.306 mg Sbst.: 8.365 mg CO₂, 2.550 mg H₂O. — 4.835 mg Sbst.: 9.450 mg CO₂, 2.810 mg H₂O.

C₇H₁₀O₄ (158.1). Ber. C 53.14, H 6.38. Gef. C 53.0, 53.3, H 6.6, 6.5.

Durch Decarboxylierung (bei 190°) erhält man daraus die bei 218° siedende Cyclopentancarbonsäure⁴). Das daraus hergestellte Säureamid (über das mittels Thionylchlorids gewonnene Säurechlorid) schmilzt bei 177°⁵).

Die in Benzol leichter lösliche Säure ist nach wiederholtem Umlösen aus Wasser reine Glutarsäure. Schmp. u. Mischschmp. 95—96.5°.

4.625 mg Sbst.: 7.745 mg CO₂, 2.600 mg H₂O.

C₅H₈O₄ (132.1). Ber. C 45.43, H 6.11. Gef. C 45.7, H 6.3.

Für fleißige und geschickte Unterstützung bin ich den Hrn. Dr. K. Schulte und Dr. W. Kuhn zu Dank verpflichtet.

¹) Haworth u. Perkin, Journ. chem. Soc. London **65**, 98 [1894].

²) Zelinsky, B. **41**, 2627 [1908].