

163. Heinz Hunsdiecker: Beiträge zur Kenntnis makrocyclischer Ringsysteme, I. Mitteil.: Herstellung und Cyclisierung von [ω -Halogenacyl]-essigestern.

[Aus d. Laborat. d. Chem. Fabrik Dr. Vogt & Co., Köln-Braunsfeld.]
(Eingegangen am 27. August 1942.)

Vergleicht man die Kondensationsmethoden, die zur Bearbeitung von Aufgaben der „linearen“ Chemie, wie der Chémie der 5- und 6-gliedrigen Ringsysteme zur Verfügung stehen, mit den Verkettungsreaktionen, die zu makrocyclischen Ringsystemen führen, so bietet dieser Vergleich etwa folgendes Bild: Während im ersten Falle zahlreiche und in vielen Einzelfällen bewährte Reaktionen verfügbar sind, kennt man zur Synthese vielgliedriger Ringe nur einige wenige, mit guten oder auch nur erträglichen Ausbeuten arbeitende Verfahren. Als Ursache für diesen Unterschied wird man in erster Linie die geringe Bildungsleichtigkeit großer Ringe verantwortlich machen müssen, die die Durchführung glatter Ringschlüsse erheblich erschwert. Zwar scheint in dem von P. Ruggli¹⁾, K. Ziegler²⁾ und W. Carrothers³⁾ angegebenen „Verdünnungsprinzip“ (V. Pr.) ein allgemein gangbarer Weg für den Aufbau vielgliedriger Ringe zur Verfügung zu stehen. Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch, daß die meisten „klassischen“ Kondensationsmethoden auf Synthesen mit Hilfe des V. Pr. nicht anwendbar sind oder doch nur eine unerwartet magere Ausbeute an cyclischen Verbindungen liefern.

So ganz unerwartet sind derartige unbefriedigende Ergebnisse meist nicht. Bekanntlich isoliert das V. Pr. bei monomolekularen Reaktionen bewußt das einzelne Molekül des Ausgangsmaterials, um ihm — bei der geringen Bildungsgeschwindigkeit der Makrocyclen — genügend Zeit zur Selbstkondensation zu geben, bevor eine intermolekulare Kollision und damit Reaktionsmöglichkeit mit seinesgleichen in Frage kommt. Diese Isolation stellt jedoch erhebliche Anforderungen an die Versuchsbedingungen, die für eine erfolgreiche Cyclisierung einzuhalten sind. Die lange Zeitdauer der meisten Ringschlußansätze zusammen mit der im Vergleich zur Lösungsmittelmenge recht kleinen, eingesetzten Substanzmenge erhöht nämlich die Empfindlichkeit des Ausgangsmaterials gegenüber dem Reaktionsmedium und anderen Einflüssen, die beim Arbeiten in konzentrierten Systemen kaum in Erscheinung treten. Hier ist zunächst an manchmal kaum vermeidbare, ursprünglich vorhandene oder während der Reaktionsdauer sich bildende geringe Verunreinigungen des Reaktionsmediums gedacht, Verunreinigungen, die dem Ausgangsmaterial Gelegenheit zu Neben- und Ausweichreaktionen bieten, während es für die Cyclisierung selbst verloren geht. In gleicher Weise wirken sich häufig auch durch die hohe Verdünnung bedingte solvolytische Vorgänge aus, z. B. Alkoholyse bei der Cyclisierung von Salzen, Metallenolaten u. dergl.

Es ist nach alledem also verständlich, daß man in der Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen sehr beschränkt ist und in vielen Fällen neue Kondensationsreaktionen auszuarbeiten bzw. bereits bekannte weitgehend den besonderen Verhältnissen bei der Herstellung makrocyclischer Ringsysteme

¹⁾ A. **392**, 92 [1912].

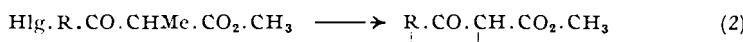
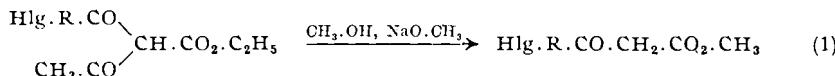
²⁾ A. **504**, 94 [1933].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 2551 [1929].

anzupassen hat⁴⁾). Der Hinweis von M. Stoll und A. Rouvé⁵⁾, daß die Bildung höherer cyclischer Ketone zunächst nur deshalb mit schlechten Ausbeuten möglich war, weil es eben an einer geeigneten Ketondarstellungsmethode, auf die das V. Pr. anwendbar ist, fehlte, wurde also grundsätzlich durchaus zu recht gemacht.

Gut durchgearbeitet im Sinne dieser Ausführungen sind bis heute nur wenige Ringschlußreaktionen, so z. B. die Synthese cyclischer Ketone nach K. Ziegler, H. Eberle und H. Ohlinger²⁾ und die von M. Stoll und A. Rouvé⁶⁾ ausgearbeitete Lactonisierung der ω -Oxy-säuren.

Die Erfahrungen, die ich vor einigen Jahren bei der Spaltung der Diacyl-essigester⁶⁾ sammeln konnte, veranlaßten mich seinerzeit dazu, die Spaltungsversuche auch auf Halogenacyl-acetessigester auszudehnen. Wenn es hierbei gelang, ω -halogenierte Acylessigester herzustellen (Gleichung 1), so wäre damit die Möglichkeit zu einer Synthese der Ring-Homologen des Cyclopentanon- α -carbonsäureesters gegeben (Gleichung 2):



Zudem stand im halbseitigen Salzabbau der Dicarbonsäuren eine bequeme Methode zur Gewinnung der als Ausgangsmaterial wesentlichen ω -Halogenfettsäuren zur Verfügung.

Tatsächlich verliefen, wie vorweggenommen werden soll, alle Reaktionen in der gewünschten Weise, so daß nunmehr auch cyclische β -Ketosäureester mit höherer Ringgliederzahl für synthetische Arbeiten verfügbar sind. Die Schlußphase, also die Cyclisierung selbst, ergab bei 14—17-gliedrigen Ringen Ausbeuten von 40—75 % der Theorie.

Im Zuge der sich an diese Versuche anschließenden Arbeiten wurde eine Synthese des *racem.* Muscons wie auch des bisher noch nicht synthetisierten Zibetons gefunden. Die Veröffentlichung der bisher erzielten Ergebnisse war ursprünglich für einen späteren Termin vorgesehen⁷⁾. Vor kurzem haben jedoch L. Ruzicka und Mitarbeiter⁸⁾ mitgeteilt, daß sie ihre Versuche zur Synthese des Zibetons erneut aufgegriffen haben, so daß ich mich zur Mitteilung der Ergebnisse meiner Arbeiten entschlossen habe, obwohl die Versuche zu diesem Thema noch nicht abgeschlossen sind.

Für die Umsetzung der Halogenacyl-acetessigester in absolut-methylalkoholischer Lösung mit Natriummethylat ließen sich in erster und zweiter Phase im wesentlichen folgende Möglichkeiten voraussehen:

⁴⁾ M. Stoll u. A. Rouvé, *Helv. chim. Acta* **18**, 1106, Anm. [1935].

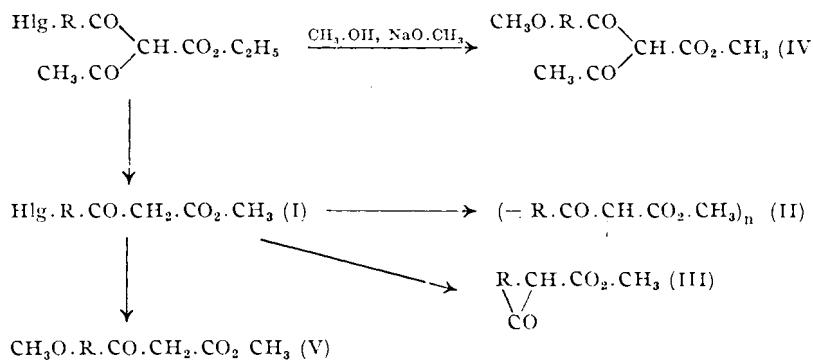
⁵⁾ *Helv. chim. Acta* **17**, 1284 [1934].

⁶⁾ H. Hunsdiecker, B. **75**, 450 [1942].

⁷⁾ Der Inhalt dieser und der folgenden Mitteilungen ist Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen.

⁸⁾ *Helv. chim. Acta* **25**, 604 [1942].

- 1) Spaltung unter Bildung von Halogenacyl-essigestern (I) und der hierbei zu erwartenden normalen Nebenprodukte,
 - 2) im Anschluß hieran intermolekulare Acetessigester-Kondensation (II) oder Bildung von Ringketon- α -carbonsäureestern (III),
 - 3) Bildung von Methoxyacyl-acetessigestern (IV)
- oder nach erfolgter Spaltung gemäß 1
- 4) Bildung von Methoxyacyl-essigestern (V)⁹⁾.



Eine Bestimmung der Geschwindigkeit der Reaktionstypen 1--4 mußte nun entscheiden, ob Aussicht auf eine präparative Gewinnung der Halogenacyl-essigester bestand bzw. mit welchen Nebenprodukten zu rechnen war.

An folgenden Beispielen wurden die Geschwindigkeiten gemessen:

- 1) Spaltung des Capronyl-acetessigesters,
- 2) Kondensation von *n*-Hexylbromid mit Natrium-acetessigester,
- 3) und 4) Ätherbildung aus Natriummethylat und Butylbromid.

Geschwindigkeit der Diacyl-essigesterspaltung (Reaktionstyp 1).

Da weder für das Ausgangsmaterial, Capronyl-acetessigester, noch für seine Spaltungsprodukte eine einfache Bestimmungsmethode zur Verfügung stand, mußte ich mich mit der präparativen Aufarbeitung einiger gleichartiger, zu verschiedenen Zeiten abgebrochener Spaltungsansätze begnügen. Ich erhielt so natürlich nur ein qualitatives, aber für Vergleichszwecke ausreichendes Bild über die Reaktionsgeschwindigkeit der Spaltung von Diacyl-essigestern mit Natriummethylat. Die Ergebnisse sind aus Tafel 1 zu entnehmen.

Die Reaktion ist also nach 90 Min. sicher beendet und nach 30 Min. zu etwa 80% abgelaufen, wie das Ausbeuteverhältnis zeigt. Die Geschwindig-

⁹⁾ Die Reaktion 3 ist an sich wenig wahrscheinlich, da die starke Acidität der Diacyl-essigester eine nennenswerte Alkoholyse ausschließt. Bei den nur schwach sauren Mono-acyl-essigestern liegen die Verhältnisse jedoch anders. Eine Voraussage über die Lage des Alkoholysegleichgewichts ist jedoch so lange unmöglich, als nicht die Aciditäten der Reaktionspartner in methylalkohol. Lösung bekannt sind, so daß also über die Möglichkeit einer Ätherbildung nur experimentell entschieden werden kann.

Tafel 1.

100 g (0.439 Mole) Ester + 300 ccm CH_3OH + 10.3 g (0.447 Mole) Na, Temp. 20°, nach t Min. abgebrochen durch Zusatz von 1.5 l H_2O + 30 g H_2SO_4 .

Versuch	t	Ausbeute		
		Acetessigester g	Capronyl-essigester g	unverändertes Ausgangsmaterial g
1.	30	14	40.9	21.6
2.	90	17.9	52.1	—
3.	180	20	49	—
4.	300	16.2	48.2	—

keitskonstante lässt sich danach größtenteils bei monomolekularem Verlauf zu rd. 5×10^{-2} (Zeit in Min.) abschätzen¹⁰⁾.

Geschwindigkeit der Alkyl-acetessigestersynthese (Reaktionstyp 2).

Die Umsetzung von Alkylhalogenid mit Natrium-acetessigester verläuft nicht ganz einheitlich unter ausschließlicher Bildung von monosubstituierten Acylessigestern. Nebenreaktionen und mehr noch eine erneute Alkylierung bereits substituierter Produkte machen sich im Laufe der Reaktion immer stärker bemerkbar. Die kinetische Analyse kann also nur in den Anfangsstadien der Reaktion ein annähernd richtiges Bild von der Geschwindigkeit der Acetessigesterkondensation geben.

Die Umsetzung wurde in methylalkoholischer Lösung durchgeführt, die im Liter je 1 Mol *n*-Hexylbromid, Natriummethylat und Acetessigester enthielt. Die quantitative Bestimmung der Zunahme des ionogen gebundenen Broms diente als Maßzahl für das Fortschreiten der Reaktion. Die Ergebnisse sind aus Tafel 2 zu entnehmen.

Tafel 2.

1-*n*. Lösung von *n*-Hexylbromid und Na-Acetessigester in CH_3OH , Temp. 20°.

Zeit in Min.	ionog. Br/l = umges. Menge (g-Atome)	vorhandene Menge/l (Mole)	$k \times 10^5$
16	0.002	0.998	12.5
69	0.007	0.993	10.6
300	0.025	0.975	8.48
990	0.067	0.933	7.25
1290	0.083	0.917	7.04
1530	0.096	0.904	6.91
2430	0.143	0.857	6.88
2850	0.159	0.841	6.63
2985	0.165	0.835	6.62
3885	0.200	0.800	6.44
5325	0.278	0.722	7.23

¹⁰⁾ Der Reaktionsmechanismus ist wohl noch nicht genauer untersucht worden. Ob die Eiisolat-Bildung für die Spaltung allein maßgeblich ist, erscheint fraglich. Der Diacyl-essigester ist erheblich saurer als der Monoacyl-essigester. Also ist auch bei Anwendung von weniger als 1 Äquivalent Natrium stets mit bevorzugter Bildung des Natriumensolats der Diacyl-Verbindung zu rechnen. Handversuche zeigten jedoch, daß die Reaktion dann nicht quantitativ verläuft.

Für die Geschwindigkeitskonstante folgt hieraus ein Mittelwert von 6.87×10^{-5} , wenn man die ersten Messungen, bei denen die Versuchsfehler zu sehr ins Gewicht fallen, unberücksichtigt läßt.

Geschwindigkeit der Ätherbildung aus Natriummethylat und Alkylbromid (Reaktionstyp 3 und 4).

Die Ätherbildung wurde am Beispiel des Butylbromids untersucht, wobei im übrigen ähnlich wie bei der Geschwindigkeitsbestimmung der Alkyl-acetessigestersynthese vorgegangen wurde. Aus äußeren Gründen mußte hier eine Reaktionstemperatur von 25° gewählt werden. Die Ergebnisse sind aus Tafel 3 zu entnehmen.

Tafel 3.

0.5-n. Lösung von *n*-Butylbromid und NaO.CH₃ in CH₃.OH, Temp. 25°.

Zeit in Min.	ionog. Br/l = umges. Menge (g-Atome)	vorhandene Menge/l (Mole)	$k \times 10^4$
115	0.0127	0.4873	4.52
215	0.0260	0.4740	5.10
325	0.0407	0.4593	5.45
440	0.0538	0.4462	5.48
495	0.0604	0.4396	5.56
1475	0.1497	0.3503	5.79
1765	0.1646	0.3334	5.56
3235	0.2324	0.2676	5.37
5895	0.3077	0.1923	5.43

Die Geschwindigkeitskonstante errechnet sich also im Mittel zu 5.39×10^{-4} .

Wenn auch diese Messungen rein orientierenden Charakter haben, so ergibt sich aus ihnen doch eindeutig, daß die Spaltungsgeschwindigkeitskonstante der Diacyl-essigester etwa drei Zehnerpotenzen größer ist als die der Alkyl-acetessigestersynthese bzw. zwei Zehnerpotenzen größer als die der Ätherbildung aus Natriummethylat und Alkylbromiden. Nach einer Reaktionsdauer von 1½ Stdn. ist die Reaktion 1 als sicher beendet anzusehen, wohingegen in der gleichen Zeit die Reaktion 2 nur zu etwa 1%, die Reaktion 3 zu etwa 3% fortgeschritten ist.

In Übereinstimmung hiermit verlief die Spaltung der Halogenacylacetessigester in den bisher untersuchten Fällen völlig glatt, ohne daß, von der Bildung normaler Nebenprodukte, also Halogenfettsäureester, Essigester und Acetessigester, abgesehen, irgendwelche störenden Neben- oder Folgereaktionen in Erscheinung treten.

Eine Ausnahme muß allerdings erwähnt werden. Die Spaltung des [5-Brom-valery]-acetessigesters ergab ein völlig anderes Bild. Zwar wurde hierbei zunächst wohl der entsprechende ω -Halogen-acyl-essigester bzw. dessen Natriumverbindung gebildet. Diese setzte sich jedoch weiter um, wobei Cyclohexanon- α -carbonsäureester entstand.

Dieses Verhalten kommt nicht unerwartet, ist doch die Bildungsneigung des 5—6gliedrigen Ringes so außergewöhnlich groß, daß nicht nur die Cyclisationsgeschwindigkeit homologer Ringschlußreaktionen, sondern auch die Geschwindigkeit entsprechender

linearer also dimolekularer Reaktionen oft erheblich übertroffen werden. Bekannt ist neben vielen anderen das Beispiel der γ -Oxy-buttersäure, die so leicht ein Lacton bildet, daß ihre Reindarstellung auf Schwierigkeiten stößt¹¹⁾. Ähnlich leicht verlaufende dimolekulare Veresterungen sind dagegen kaum zu finden. Man hat fast den Eindruck, als ob in derartigen bifunktionellen Verbindungen der Ring im Ausgangsmaterial quasi präformiert ist, etwa durch Assoziation oder Attraktion der Molekülen, so daß es nur eines geringen Anstoßes bedarf, um den Ringschluß zu vollenden. Die auch bei gestreckter Form große räumliche Nähe der funktionellen Gruppen im Zusammenhang mit der Spannungsfreiheit der zu erwartenden Ringe, ferner Dipolmomente und u. U. Ionisierung werden diese Präformierung begünstigen. Andererseits darf nicht übersehen werden, daß auch bei dimolekularen Reaktionen Konzentrationsverhältnisse sich herstellen lassen, bei denen die reaktionsfähigen Gruppen der Partner einander sehr nahe sind. Ein Gemisch von Essigsäure und Methanol enthält in der Volumeneinheit sicher ebenso viele OH- bzw. CO_2H -Gruppen wie die γ -Oxy-buttersäure, und trotzdem verläuft die Veresterung langsamer als die Lactonisierung. Eine befriedigende Erklärung hierfür steht jedenfalls noch aus.

Die Ausbeuten an Halogen-acyl-essigestern sind im allgemeinen recht gut. Eine Trennung der Spaltungsprodukte durch Destillation oder Krystallisation ist meist leicht durchführbar. Man erhält 60% und mehr der Theorie an reinem Produkt, wobei häufig noch der nebenher gebildete Halogenfettsäureester zu einem erheblichen Teil wiedergewonnen werden kann. Die Kupferverbindungen eignen sich ebenfalls gut zur Trennung der Reaktionsprodukte.

Die Cyclisierung der Metallverbindungen der Halogen-acyl-essigester wurde unter Anlehnung an ein bereits bei anderer Gelegenheit¹²⁾ bewährtes Verfahren durchgeführt, nämlich durch allmähliches Eintragen der Ester in eine siedende Aufschämmung von Kaliumcarbonat in Methyl-äthyl-keton. Die für die Acetessigestersynthese sonst übliche Verwendung von Alkohol als Lösungsmittel läßt bei der geringen Acidität der Acylessigester und der notwendigen Verdünnung eine starke Alkoholyse und damit einen abweichenden Reaktionsverlauf erwarten.

Ob und inwieweit die primären Cyclisationsprodukte, also die Ringketon- α -carbonsäureester, unter den Reaktionsbedingungen einer weiteren Substitution zugängig sind, bleibt einer späteren Untersuchung vorbehalten. Aus den cyclischen Estern lassen sich die Ringketone durch Behandeln mit 80-proz. Schwefelsäure gewinnen.

Beschreibung der Versuche.

15-Brom-pentadecanon-(3)-säure-(1)-methylester.

145 g (0.495 Mole) 13-Brom-tridecansäure¹³⁾ wurden mit 75 g SOCl_2 bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt und anschließend der Überschuß an SOCl_2 im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung mit 75 g Acetessigester und 13 g Natrium (von beiden 11% Überschuß) in 750 ccm Äther umgesetzt. Nach Zugabe von angesäuertem Eiswasser wurde die Ätherschicht abgetrennt, getrocknet,

¹¹⁾ M. Stoll u. A. Rouvé, Helv. chim. Acta 18, 1089 [1935]; vergl. auch W. Carothers, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 2553 [1929].

¹²⁾ H. Hunsdiecker, H. Erlbach u. E. Vogt, Franz. Pat. 839188 (C. 1939 II, 2481).

¹³⁾ Herstellung vergl. H. u. Cl. Hunsdiecker, B. 75, 291 [1942].

der Äther abdestilliert und zum Schluß der überschüssige Acetessigester im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 130° entfernt. Der Kolbenrückstand (191 g statt 201 g) wurde bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 11.5 g (0.5 Grammatome) Natrium in 300 g trocknem Methanol gespalten. Nach 4 Stdn. wurden durch Zugabe von viel Eiswasser und überschüssiger Schwefelsäure die sofort krystallisierenden Spaltungsprodukte abgeschieden. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen des Krystallbreis ergaben sich 163 g eines im wesentlichen aus 13-Brom-tridecansäuremethylester und dem gewünschten Brom-ketoester bestehenden Gemisches. Aus Methanol krystallisierten 87.5 g der letztgenannten Verbindung (67% d. Th., ber. auf die Ausgangssäure). Schmp. 47°.

0.6396 g Sbst.: 40 ccm 0.1-*n*. AgNO₃, 49.04 ccm 0.04378-*n*. KCNS.
 $C_{16}H_{29}O_3Br$. Ber. Br 22.90. Gef. Br 23.20.

Die Jodverbindung schmilzt bei 56.5° und bildet wie die Bromverbindung weiße Blättchen, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind.

In ähnlicher Weise konnten noch weitere ω -Brom- bzw. ω -Jodacyl-essigester gewonnen werden, z. B.

11-Brom-undecanon-(3)-säure-(1)-methylester: Sdp.₁ 158°. Erstarrt beim Abkühlen unter 0°.

Cu-Verbindung: Schmp. 126°.

0.3286 g Sbst.: 0.0634 g CuCNS.
 $(C_{12}H_{20}O_3Br)_2Cu$. Ber. Cu 9.88. Gef. Cu 10.08.

13-Brom-tridecanon-(3)-säure-(1)-methylester: Sdp.₄ 185°.
 Schmp. 34.5°.

Jodverbindung: Schmp. 46°.

Die Spaltung des [5-Brom-valeryl]-acetessigesters führte nicht zum erwarteten β -Ketosäureester, sondern lieferte ein Estergennisch vom Sdp.₅ 78—87°, das der Analyse nach etwa 40% 5-Brom-valeriansäureester enthielt. Der Rest bestand im wesentlichen aus Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester, der über die Kupferverbindung isoliert wurde.

Cyclotetradecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester.

4 *l* techn., 2-mal fraktioniertes Methyl-äthyl-keton wurden zusammen mit 500 g wasserfreiem gekörntem Kaliumcarbonat zum Sieden erhitzt und 23.3 g 15-Jod-pentadecanon-(3)-säure-(1)-methylester innerhalb 50 Stdn. eingetragen und dann noch drei weitere Tage zur Beendigung der Umsetzung gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Kaliumcarbonats und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen und destilliert. Neben einem im wesentlichen aus Kondensationsprodukten des Methyl-äthyl-ketons bestehenden Vorlauf vom Sdp.₁₂ 85—95° wurde eine Hauptfraktion von 6.8 g erhalten, die aus nicht ganz reinem Cyclisierungsprodukt bestand. Sdp.₆ 175—181°. Die angegebene Menge entspricht einer Ausbeute von 43.3%. Ein anderer Versuch ergab 56% Ausbeute. Die Beschaffenheit des Lösungsmittels scheint eine gewisse Rolle zu spielen, da bei gleichen Ansätzen die Ausbeuten innerhalb 10—20% schwanken.

Der 2-mal destillierte, fast reine Cycloester hat folgende Kennzahlen: Sdp._{1.5} 145°; d₄²⁰ 1.013. Semicarbazone: Schmp. 186—188°.

4.120 mg Sbst.: 11.000 mg CO₂, 3.905 mg H₂O.

C₁₆H₂₈O₃. Ber. C 71.60, H 10.52. Gef. C 72.86, H 10.60.

Cyclotetradecanon.

2 g Cycloester vom Sdp.₆ 175—181° werden in 10 ccm 80-proz. Schwefelsäure gelöst und einige Tage unter gelegentlichem Umschütteln sich selbst überlassen. Sobald die CO₂-Entwicklung als sicher beendet gelten kann, wird das Cyclotetradecanon mit Wasserdampf destilliert und das Destillat ausgeäthert. Ausb. 1.1—1.4 g. Schmp. 52°. Semicarbazone: Schimp. 198°.

3.955 mg Sbst.: 11.630 mg CO₂, 4.410 mg H₂O.

C₁₄H₂₆O. Ber. C 79.93, H 12.47. Gef. C 80.20, H 12.47.

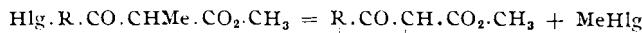
164. Heinz Hunsdiecker: Beiträge zur Kenntnis makrocyclischer Ringsysteme, II. Mitteil.: Eine neue Synthese des *racem.* Muscons.

[Aus d. Laborat. d. Chem. Fabrik Dr. Vogt & Co., Köln-Braunsfeld.]

(Eingegangen am 27. August 1942.)

Das Muscon, der Geruchsträger des tierischen Moschus, ist von L. Ruzicka¹⁾ als ein 3-Methyl-cyclopentadecanon-(1) erkannt worden. Die Synthese dieses wichtigen Riechstoffes scheiterte jedoch zunächst daran, daß sich das von Ruzicka entwickelte Verfahren zur Gewinnung vielgliedriger Ringketone auf die als Ausgangsmaterial in Frage kommende 3-Methyl-hexadecan-disäure-(1.16) nicht anwenden ließ²⁾. Erst K. Ziegler und K. Weber³⁾ gelang es, aus dem Nitril dieser Säure ein Muscon zu erhalten, das sich vom Naturprodukt nur durch die mangelnde optische Drehung unterschied. L. Ruzicka⁴⁾ hat dann später zusammen mit M. Stoll ebenfalls eine Muscon-Synthese verwirklichen können, die in ihrer Endstufe der Zieglerschen Synthese gleicht.

In der vorangehenden I. Mitteil.⁵⁾ konnte ich zeigen, daß man durch intramolekulare Kondensation von [ω-Halogen-acyl]-essigestern ohne Schwierigkeiten zu vielgliedrigen Ringketon-α-carbonsäureestern kommt, wobei die Cyclisierung wie folgt verläuft:



Mit Hilfe dieses Verfahrens ließen sich bisher 14—17-gliedrige Ringsysteme mit guten Ausbeuten herstellen. Das Verfahren gestattete ebenfalls, das *racem.* Muscon zu synthetisieren, wie im folgenden geschildert werden soll.

Aus Crotonsäure (I) ließ sich durch Kondensation mit Malonester der β-Methyl-glutarester⁶⁾ (II) gewinnen. Andererseits konnte, von

¹⁾ Helv. chim. Acta **9**, 1013 [1926].

²⁾ L. Ruzicka, H. Schinz u. M. Pfeiffer, Helv. chim. Acta **11**, 687 [1928].

³⁾ A. **512**, 164 [1934].

⁴⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1317 [1934].

⁵⁾ H. Hunsdiecker, B. **75**, 1190 [1942].

⁶⁾ K. Auwers, E. Köbner u. F. v. Meyenburg, B. **24**, 2888 [1891].