

283. Rudolf Grewe, Arno Heinke und Christian Sommer: Darstellung und Konfiguration einiger 3,4-disubstituierter Cyclohexancarbonsäuren

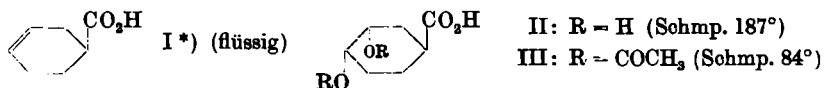
[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 1. Juni 1956)

Es werden verschiedene Cyclohexancarbonsäuren beschrieben, die in 3- und 4-Stellung Hydroxylgruppen bzw. Halogenatome tragen. In dieser Stoffklasse sind die Brom- bzw. Jodlactone besonders leicht präparativ darstellbar.

Die Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure (I) ist seit langer Zeit bekannt¹⁾ und heute durch Diensynthese aus Butadien und Acrylsäure leicht zugänglich²⁾. Sie besitzt eine reaktionsfähige Doppelbindung und ist deshalb zur Darstellung verschiedener 3,4-disubstituierter Cyclohexancarbonsäuren geeignet. Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Gebiete der Chinasäure³⁾ haben wir die Anlagerung zweier Hydroxygruppen sowie von halogenhaltigen Resten an die Doppelbindung genauer untersucht. Je nach der Anordnung der neuen Substituenten in *cis*- oder in *trans*-Stellung zur bereits vorhandenen Carboxylgruppe sind verschiedene diastereomere Reaktionsprodukte zu erwarten. Andererseits muß man aber auch damit rechnen, daß die Carboxylgruppe einen richtenden Einfluß auf den Additionsvorgang ausübt und daß deshalb je nach den Reaktionsbedingungen bestimmte räumliche Formen bevorzugt entstehen. Aus der Fülle der möglichen Umsetzungen werden im folgenden diejenigen beschrieben, die bisher zu wohldefinierten, kristallinen Reaktionsprodukten geführt haben.

Behandelt man die Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure (I) mit überschüssiger, verdünnter Permanganat-Lösung⁴⁾, so ist das Reaktionsprodukt die Dihydroxysäure II, welche durch ein Diacetat (III) charakterisiert wird.



Die gleiche Säure II wird erhalten, wenn man in Anlehnung an das Verfahren von N. A. Milas und S. Sussman⁵⁾ mit Wasserstoffperoxyd bei Gegenwart von Osmiumtetroxyd in *tert*.-Butanol oxydiert. In der neuen Dihydroxy-

¹⁾ W. H. Perkin jr., J. chem. Soc. [London] 85, 431 [1904]; W. H. Perkin jr. u. G. Tattersall, ebenda 91, 490 [1907].

²⁾ F. X. Werber, J. E. Jansen u. T. L. Gresham, J. Amer. chem. Soc. 74, 534 [1952].

³⁾ R. Grewe, W. Lorenzen u. L. Vining, Chem. Ber. 87, 793 [1954].

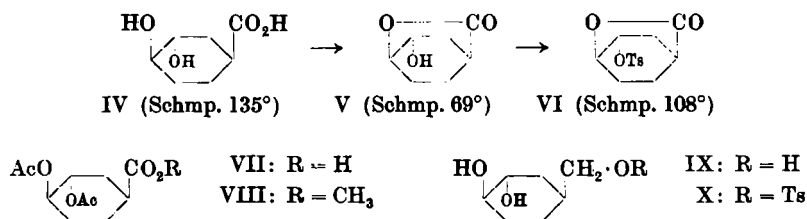
⁴⁾ A. Lapworth u. E. N. Mottram, J. chem. Soc. [London] 127, 1628 [1925]; Ch. Dorée u. A. C. Pepper, ebenda 1942, 481.

*) Die Formel I gibt nur den einen Antipoden der racem. Ausgangsverbindung wieder; sie muß dementsprechend durch ihr Spiegelbild ergänzt werden. Das gleiche gilt für alle anderen Formeln. Der besseren Übersicht wegen wird die Carboxylgruppe als Bezugssystem gewählt und stets nach „oben“ geschrieben.

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 2345 [1937].

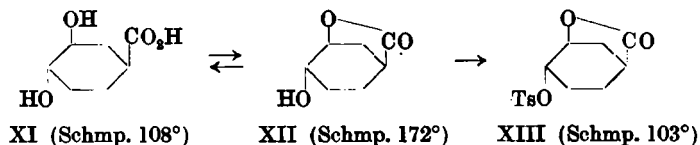
säure⁶⁾ müssen die beiden Hydroxygruppen *cis*-ständig zueinander angeordnet sein. Unsere bisherigen Versuche, die Säure zu lactonisieren, sind fehlgeschlagen. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt wird kein Wasser abgespalten; unter verschärften Reaktionsbedingungen tritt Verharzung ein. Wir folgern daraus, daß Hydroxygruppen und Carboxylgruppe einander gegenüberstehen und daß somit unsere 3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure die Konfiguration II besitzt.

Die *trans*-Anlagerung zweier Hydroxygruppen an eine Doppelbindung läßt sich präparativ am bequemsten durch Perameisensäure erreichen⁷⁾. Aus der Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure erhält man auf diese Weise ein Gemisch zweier Säuren, aus dem die höherschmelzende Säure IV leicht und in relativ guter Ausbeute



abgetrennt werden kann. Diese neue Verbindung gibt beim Erhitzen ein Lacton (V), welches durch das Tosylat VI charakterisiert wird. Die Säure liefert ferner die kristallinen Derivate VII und VIII sowie durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das ölige Triol IX, aus dem ein kristallines Monotosylat X gewonnen werden kann.

Das bei der Perameisensäure-Reaktion entstehende Nebenprodukt läßt sich nur auf einem Umwege in reiner Form gewinnen. Nachdem das Hauptprodukt IV abgetrennt ist, wird der ölige Rückstand erhitzt. Man erhält auf diese Weise ein Lactongemisch, aus welchem ein neues Lacton (XII) in etwa 7-proz. Ausbeute, bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial, abgetrennt werden kann. Bei der alkalischen Verseifung geht das Lacton in die zugehörige

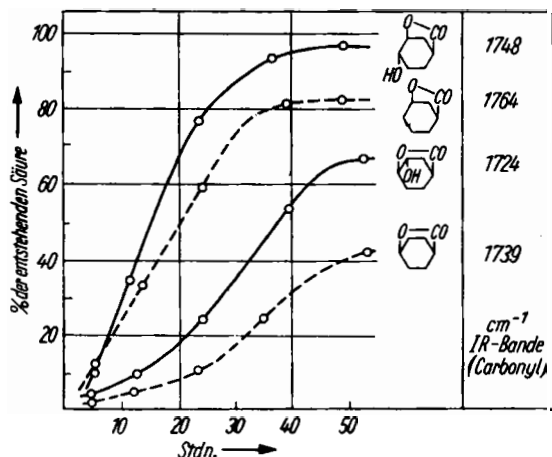


Säure XI über, die durch einfaches Erhitzen wieder lactonisierbar ist. Zur Charakterisierung des Lactons ist das Tosylat XIII geeignet.

Die beiden isomeren Lactone V und XII unterscheiden sich durch die Verseifungsgeschwindigkeit. Hierauf gründet sich der Konstitutionsbeweis (Abbild.).

⁶⁾ Die Verbindung II wurde in unserem Institut erstmalig dargestellt durch H. Springer (Diplomarbeit, Kiel 1954).

⁷⁾ D. Swern, G. N. Billen, T. W. Findley u. J. T. Scanlan, J. Amer. chem. Soc. 67, 1786 [1945].



Hydrolysegeschwindigkeit der Lactone in Wasser bei 100° nebst Carbonylschwingungen der Lactone im IR-Spektrum

Als Modellsubstanzen dienen die Lactone der *cis*-3- bzw. *cis*-4-Hydroxycyclohexancarbonsäure⁸⁾. Man erkennt, daß der δ -Lacton-Typ wesentlich schwerer hydrolysierbar ist als der γ -Lacton-Typ (gestrichelte Kurven). Unsere beiden Hydroxy-lactone mit den Schmelzpunkten 69° und 172° zeigen das gleiche charakteristische Verhalten (ausgezogene Kurven), so daß das erste ein δ -, das zweite ein γ -Lacton sein muß. Andererseits müssen nach den Bedingungen ihrer Darstellung in beiden Verbindungen die Sauerstoffgruppen am Ring *trans*-ständig angeordnet sein, woraus sich die Zuordnung V und XII in der bereits angegebenen Weise ergibt.

Die gleiche Zuordnung der Lactone ergibt sich aus dem Vergleich der Carbonylschwingungen im IR-Spektrum⁹⁾ (vergl. Abbild.). Erwartungsgemäß zeigen die Schwingungen der δ -Lactone die kleineren Wellenzahlen.

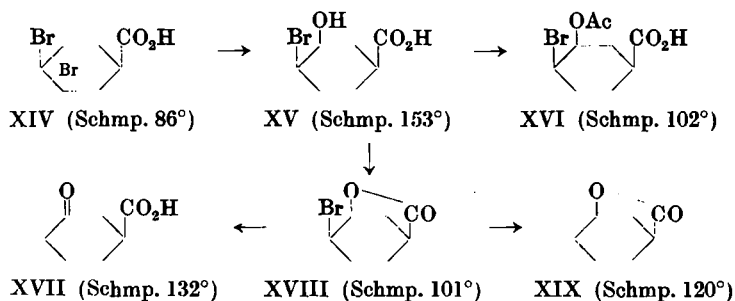
Aus den bisherigen Befunden kann man schließen, daß die *trans*-Anlagerung zweier Hydroxygruppen an die Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure (I) mittels Perameisensäure bevorzugt zu einem 4-*cis*-,3-*trans*-Glykol führt (Formel IV). Die gleiche Orientierung der Substituenten tritt ein, wenn man Brom addiert. Das in 90-proz. Ausbeute entstehende Dibromid ist einheitlich und besitzt die Formel XIV, wie sich auf folgendem Wege beweisen läßt.

Löst man das Bromierungsprodukt XIV in Natriumcarbonatlösung und erwärmt vorsichtig auf etwa 50°, so wird ein Bromatom durch eine Hydroxygruppe ersetzt, und man erhält eine bromhaltige Hydroxysäure (XV), welche durch die Acetylverbindung XVI charakterisierbar ist. Die 3 Substituenten der Säure XV müssen auf der gleichen Seite des Cyclohexanrings stehen. Die

⁸⁾ E. J. Boorman u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1935, 258; M. Kilpatrick u. J. G. Morse, J. Amer. chem. Soc. 75, 1846 [1953].

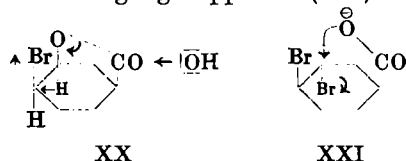
⁹⁾ R. S. Rasmussen u. R. R. Brattain, J. Amer. chem. Soc. 71, 1073 [1949]; G. S. Skinner u. R. de V. Huber, ebenda 73, 3321 [1951]; E. E. van Tamelen u. M. Shamma, ebenda 76, 2315 [1954].

Säure liefert nämlich beim Erhitzen ein Lacton XVIII. Aus diesem kann man das Brom durch vorsichtige katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in absol. Äther bei Gegenwart von Diäthylamin entfernen¹⁰⁾, wobei der Lactonring erhalten bleibt¹¹⁾. Man erhält dann die bekannte Verbindung XIX⁸⁾, woraus folgt, daß auch der Bromkörper XVIII ein γ -Lacton sein muß. Erhitzt man dieses Bromlacton mit Natronlauge, so verwandelt es sich nahezu



quantitativ in die schon lange bekannte 3-Oxo-cyclohexancarbonsäure XVII. Dieser Befund ist nur mit der Formel XVIII für das Bromlacton vereinbar, in der das Bromatom ebenfalls nach „oben“ steht.

Es ist bekannt, daß *cis*-Halogenhydrine durch Alkali in Ketone umgewandelt werden, während *trans*-Halogenhydrine in Epoxyde und anschließend in *trans*-Glykole übergehen. Nach E. R. Alexander¹²⁾ beruht die Ketonbildung auf einer Hydrid-Verschiebung, die in unserem Falle möglicherweise mit der Öffnung des Lactonringes gekoppelt ist (XX).



Aus der nunmehr für das Lacton sichergestellten Formel XVIII folgt für die zugehörige Säure die Formel XV, die ihrerseits nur aus einer Dibromverbindung von der Formel XIV hervorgegangen sein kann, denn die partielle Hydrolyse durch wäßr. Natriumcarbonat wird von einer Waldenschen Umkehrung begleitet. An dieser Hydrolyse dürfte die Carboxylgruppe, die in der alkalischen Lösung als Carboxylat-Anion vorliegt, beteiligt sein. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß man aus der alkalischen Lösung des Dibromids XIV direkt das Lacton XVIII in relativ beträchtlichen Mengen (6%) durch Extrahieren mit Äther abfangen kann. Das Lacton ist demnach das Primärprodukt der alkalischen Verseifung, und nicht die Säure XV, denn letztere liegt in alkali-

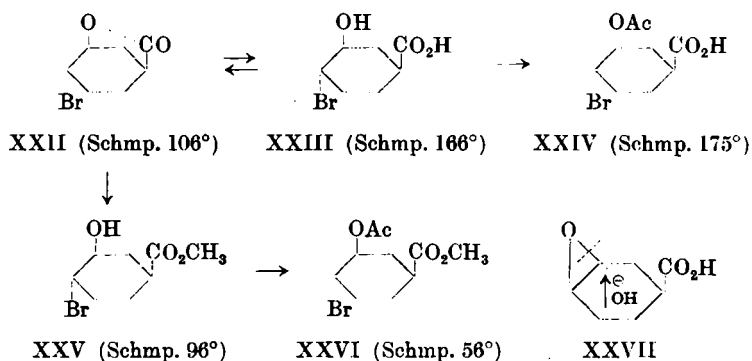
¹⁰⁾ W. T. Haskins, R. M. Hann u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **68**, 628 [1946].

¹¹⁾ Die Versuche wurden ausgeführt von H. Gössel (Diplomarbeit, Kiel 1956).

¹²⁾ Principles of Ionic Organic Reactions, J. Wiley & Sons, New York 1950, vergl. S. 96.

scher Lösung als Natriumsalz vor und kann sich somit nicht nachträglich in das Lacton umwandeln. Der Reaktionsmechanismus läßt sich durch die Übergangsformel XXI deuten, womit gleichzeitig auch die große Leichtigkeit erklärt ist, mit der das eine der beiden Bromatome hydrolysiert wird.

Die Waldensche Umkehrung von der beschriebenen Art ist nur am fertigen Dibromid möglich, also nur dann, wenn die Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure zuerst mit Brom und anschließend mit Natriumcarbonatlösung behandelt wird. Kehrt man die Reihenfolge der Reagenzien um, löst man also die Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure zuerst in Natriumcarbonatlösung, gibt dann Brom hinzu und extrahiert alsbald mit Äther, so ist das Reaktionsprodukt zwar ebenfalls ein Lacton, und die Ausbeute beträgt sogar 50 % d.Th., aber dieses Lacton ist mit dem oben erhaltenen XVIII nicht identisch.

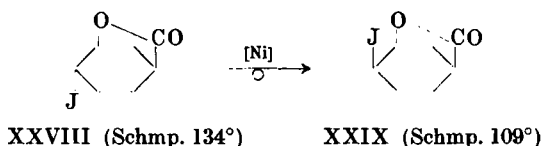


Das neue Bromlacton muß die Formel XXII haben. Bei der sauren Hydrolyse geht es in die entsprechende Säure XXIII über, welche zu XXIV acetylierbar ist. Andererseits läßt sich die Säure XXIII durch Erhitzen in das Bromlacton XXII zurückverwandeln. Durch Methanolyse entsteht aus dem Bromlacton der Ester XXV, der eine Acetylverbindung XXVI liefert.

Entfernt man das Brom aus dem Bromlacton XXII katalytisch nach der oben beschriebenen Methode, welche den Lactonring unberührt läßt, so erhält man das Lacton der *cis*-3-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure (XIX)⁸⁾. Das neue Bromlacton muß demnach ebenfalls ein γ -Lacton sein. Für das Bromatom bleibt nur die 4-Stellung, und zwar *trans*-ständig übrig, denn der Stoff ist von der *cis*-Bromverbindung XVIII verschieden. Entsprechend gibt das neue Bromlacton XXII beim Erhitzen mit Alkali keine Ketosäure, sondern eine Dihydroxysäure, wie man es bei einem *trans*-Halogenhydrin zu erwarten hat. Das Hydrolysenprodukt ist mit der eingangs beschriebenen Säure IV identisch, so daß während der Hydrolyse beide Substituenten an den Kohlenstoffatomen 3 und 4 herumgeklappt sein müssen. Dieser Befund ist nicht so sehr überraschend, wenn man bedenkt, daß intermediär ein Epoxyd XXVII entstehen muß, dessen weitere Hydrolyse von zwei Seiten her erfolgen kann. Offenbar ist im vorliegenden Fall die Öffnung des Epoxydringes in der durch die Formel XXVII angegebenen Richtung bevorzugt.

Der Bromierungsmechanismus, der aus dem Natriumsalz der Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure das Bromlacton XXII entstehen läßt, ist teilweise durch den polarisierenden Einfluß zu erklären, den das Carboxylat-Anion auf die Doppelbindung ausübt, indem es sich der 3-Stellung nähert. Dadurch ist der Eintritt eines Broms in 4-Stellung und gleichzeitig die Lactonbildung erleichtert. Indessen spielen sich offensichtlich auch noch ganz andere Vorgänge in der Lösung ab. Mit dem Bromlacton XXII, das als Neutralkörper durch Ausäthern abgetrennt wird, ist nämlich nur die Hälfte der Reaktionsprodukte erfaßt. Der in der alkalischen Lösung verbleibende Rest erweist sich als ein Gemisch zweier Säuren $C_7H_{12}O_3Br$ mit den Schmelzpunkten 122° und 136° , die von den beiden bereits bekannten Brom-hydroxysäuren XV und XXIII verschieden sind¹³⁾. Wahrscheinlich sind in den beiden neuen Säuren Hydroxy- und Carboxylgruppe *trans*-ständig angeordnet.

Die Umsetzung des Natriumsalzes der Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure mit Jod¹³⁾ verläuft der Bromierung ganz analog¹⁴⁾; sie hat jedoch den präparativen Vorteil, daß die sauren Nebenprodukte weitgehend zurücktreten zugunsten des Jodlactons XXVIII, welches in fast 80-proz. Ausbeute aus der schwach



alkalischen Lösung isoliert wird. Bemerkenswert ist der Einfluß, den frisch bereitetes Raney-Nickel auf das Jodlacton in absol. Benzollösung ausübt, wenn eine organische Base nicht anwesend ist. Unter diesen Bedingungen tritt keine Reduktion ein, sondern eine Umlagerung, wobei sich das Jod aus der *trans*-Stellung in die *cis*-Stellung begibt. Es ist uns bisher nicht gelungen, diese merkwürdige Umlagerung von XXVIII in XXIX auf einem anderen als auf dem angegebenen Wege zu erzielen.

Die Konstitution der Jodlactone wird ermittelt, indem man aus ihnen durch katalytische Reduktion bei Gegenwart von Diäthylamin das Jod entfernt, wobei in beiden Fällen das gleiche Lacton der *cis*-3-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure (XIX) resultiert. Damit geben sich beide Jodverbindungen als γ -Lactone zu erkennen, und es folgt daraus, daß das Jodatome die 4-Stellung einnimmt. Über die räumliche Anordnung des Jods gibt das Ergebnis der Alkali-Behandlung Auskunft. Dabei liefert die Verbindung XXVIII entsprechend ihrer *trans*-Halogenhydrin-Natur eine Dihydroxysäure, die mit IV identisch ist, während XXIX in die Ketosäure XVII übergeht, wie es einem *cis*-Halogenhydrin zukommt.

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse kann man sagen, daß bei der Überführung der Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure in Halogenlactone bevorzugt γ -Lacto-

¹³⁾ J. Bougault, Ann. Chim. Physique 14, 145 [1908]; 15, 296 [1908]; R. P. Linstead u. C. J. May, J. chem. Soc. [London] 1927, 2565; R. T. Arnold u. K. L. Lindsay, J. Amer. chem. Soc. 75, 1048 [1953]; E. E. van Tamelen u. M. Shamma, l.c.⁹⁾

¹⁴⁾ Die Versuche wurden durchgeführt von S. Pietzsch (Diplomarbeit, Kiel 1955).

ne entstehen, wenn man in schwach alkalischem Milieu arbeitet. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, als die bicyclischen γ -Lactone der Cyclohexanreihe eine größere Ringspannung besitzen als die δ -Lactone. Die lange bekannten Erfahrungen bei aliphatischen Olefincarbonsäuren stimmen hiermit überein; aus ihnen lassen sich auf ähnliche Weise sogar β -Lactone gewinnen¹⁵⁾.

Wir danken dem Fonds der Chemie für die finanzielle Unterstützung der Arbeit sowie Hrn. Prof. Dr. R. Mecke, Freiburg i. Br., für die Aufnahme und Deutung der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (II)

a) Die Suspension von 1.09 g Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure (I) in 1 l Wasser wird solange mit 1 *N* KOH versetzt, bis sich die Säure vollständig aufgelöst hat. Zu dieser schwach alkalischen Lösung fügt man innerhalb von 10 Min. unter kräftigem Rühren und Eiskühlung eine kalte Lösung von 0.91 g Kaliumpermanganat in 200 ccm Wasser, die sogleich unter Bildung von Mangandioxyd-hydrat verbraucht wird. Anschließend behandelt man das Reaktionsgemisch mit einem kräftigen Strom von Schwefeldioxyd, bis das ausgeschiedene Mangandioxyd-hydrat in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird mit 2 *N* KOH genau neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Man zieht den krist. Rückstand dreimal mit 50 ccm eines Gemisches aus gleichen Teilen Essigester und absol. Äthanol aus und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, die Lösung durch einen Kationen-Austauscher (Amberlite IR-120) gegeben und eingengt. Aus dem zurückbleibenden Sirup lassen sich durch Anreiben mit Essigester 0.4 g (29% d. Th.) kristalline 3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) gewinnen.

b) 4.7 g Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure werden unter Eiskühlung mit 18 ccm einer 7-proz. Lösung von Wasserstoffperoxyd in *tert*-Butanol und 1 ccm einer 0.5-proz. Osmiumtetroxyd-Lösung in *tert*-Butanol versetzt. Das Gemisch wird drei Tage, zuerst unter Eiskühlung und dann bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft, der Rückstand mit 25 ccm Wasser aufgenommen und zur Abtrennung nicht umgesetzter Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure dreimal ausgeäthert. Man erhält auf diese Weise 2.1 g Ausgangsmaterial (I) zurück. Nach dem Eindampfen der wäßrigen Lösung hinterbleibt ein kristalliner Brei, aus dem sich mit wenig Aceton 0.8 g 3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) isolieren lassen. Ausb. 25% d. Theorie. Das nach a) oder b) gewonnene Produkt schmilzt bei 187° und ist in Wasser, Alkohol und Aceton leicht löslich, mäßig löslich in Essigester und unlöslich in Äther, Petroläther und Chloroform.

$C_7H_{12}O_4$ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.40 H 7.47

3.4-Diacetoxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (III): 350 mg II werden mit 1 ccm Acetanhydrid und 5 ccm Pyridin versetzt und über Nacht stehengelassen. Dann wird die Hauptmenge Acetanhydrid und Pyridin i. Vak. verdampft, der Rückstand kurze Zeit mit 5 ccm Wasser und einigen Tropfen Pyridin erwärmt und mit 10 ccm Chloroform ausgezogen. Man wäscht die Chloroform-Lösung mehrmals mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Der ölige Rückstand (430 mg) wird i. Vak. bei 100–110°/0.03 Torr destilliert. Das krist. Destillationsprodukt schmilzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther bei 84°.

$C_{11}H_{16}O_6$ (244.2) Ber. C 54.09 H 6.60 Gef. C 54.21 H 6.52

3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (IV): 50.5 g Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure (I) läßt man unter Eiskühlung innerhalb von 60 Min. in die energisch gerührte Lösung von 30 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 200 ccm 85-proz. Ameisensäure

¹⁵⁾ D. S. Tarbell u. P. D. Bartlett, J. Amer. chem. Soc. 59, 407 [1937].

eintropfen, erwärmt die Lösung noch etwa 1 Stde. auf 40° und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. (Badtemperatur nicht höher als 40°) hinterbleibt ein hellgelbes zähes Öl, das in 400 ccm Wasser gelöst und anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird. Man dampft wiederum zur Trockne. Das Reaktionsprodukt kristallisiert nach Anreiben mit Essigester und wird aus Essigester unter Zusatz von etwas Methanol umkristallisiert. Die reine Dihydroxysäure schmilzt bei 135° und ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Eisessig und Essigester in der Wärme löslich. Ausb. 32.1 g (51% d. Th.).

$C_7H_{12}O_4$ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.79 H 7.38

Methylester: Durch 3stdg. Erhitzen mit 0.5-proz. absol. methanolischer Salzsäure, Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin erhält man den entsprechenden Methylester vom Schmp. 88°, Ausb. 75% d. Theorie.

$C_8H_{14}O_4$ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10 Gef. C 55.32 H 7.96

3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (V): 12.5 g 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (IV) werden in einer Retorte 20 Stdn. im Ölbad auf 185° erhitzt (abgespaltenes Wasser destilliert dabei ab). Der zähflüssige braune Rückstand wird daraufhin direkt aus der Retorte bei 160–180°/0.06 Torr destilliert. Das Destillat erstarrt in der Vorlage zu einer glasigen Masse, die sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther reinigen läßt. Schmp. 69°; Ausb. 10 g (92% d. Th.).

$C_7H_{10}O_3$ (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.01 H 7.23

Tosylat des 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lactons (VI): Die Lösung von 10 g des Lactons V in 30 ccm Pyridin versetzt man unter Eiskühlung mit 19.5 g *p*-Toluolsulfochlorid in 30 ccm Pyridin, läßt 1 Tag bei Zimmertemperatur stehen und entfernt das Pyridin weitgehend durch Eindampfen i. Vakuum. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, dieses nacheinander mit verd. Natriumcarbonatlösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückbleibende Tosylat läßt sich aus Essigester-Petroläther umkristallisieren. Schmp. 108°. Ausb. 13 g (62% d. Th.).

$C_{14}H_{16}O_6S$ (296.3) Ber. C 56.75 H 5.44 S 10.80 Gef. C 56.84 H 5.76 S 11.26

3,4-Diacetoxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (VII): Man läßt 1.33 g der Säure IV in 25 ccm absol. Pyridin und 15 ccm Acetanhydrid gelöst, über Nacht stehen, dampft das überschüssige Acetylierungsmittel i. Vak. ab und nimmt das zurückbleibende Öl in Äther auf. Diesen wäscht man nacheinander mit 2*N* HCl und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Abdampfen des Äthers destilliert man das zurückbleibende Öl bei 170–180°/0.03 Torr. Das Destillat wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.33 g (66% d. Th.). Farblose Nadeln vom Schmp. 110°.

$C_{11}H_{18}O_6$ (244.2) Ber. C 54.09 H 6.60 Gef. C 54.20 H 6.63

3,4-Diacetoxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester (VIII): Eine Lösung von 2 g 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester in 15 ccm absol. Pyridin wird unter Kühlung mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in Äther auf, wäscht diesen nacheinander mit 2*N* HCl, Wasser, Natriumcarbonatlösung und wieder mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Verdampfen des Äthers wird der Rückstand i. Vak. bei 130–135°/0.06 Torr destilliert. Man erhält 2.17 g (73% d. Th.) eines farblosen, dünnflüssigen Öls, das nach dem Anreiben mit Äthanol kristallisiert. Umkristallisation aus Wasser liefert ein reines Produkt vom Schmp. 61°.

$C_{12}H_{18}O_6$ (258.3) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.90 H 7.01

3,4-Dihydroxy-cyclohexyl-carbinol (IX): In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter ausgestattet ist, werden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 4 g $LiAlH_4$ in 170 ccm absol. Äther 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Unter ständigem Rühren läßt man dazu 6 g 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester, in 350 ccm absol. Äther gelöst, innerhalb 1 Stde. eintropfen und kocht

zur Vervollständigung der Reduktion noch weitere 3 Stdn. unter Rückfluß. Die erkaltete Lösung wird nacheinander mit 4 ccm Wasser, 4 ccm 15-proz. Natronlauge und wieder mit 12 ccm Wasser versetzt. Durch wiederholtes Extrahieren des abfiltrierten Niederschlages mit kaltem Wasser und Eindampfen der wäßr. Lösung gewinnt man ein helles, zähflüssiges Öl. Sdp._{0.06} 160–170°. Ausb. 4.2 g (84% d. Th.).

Primäres Tosylat des 3.4-Dihydroxy-cyclohexyl-carbinols (X): Die auf 40° vorgekühlten Lösungen von 1 g IX in 20 ccm absol. Pyridin und 1.3 g *p*-Toluolsulfochlorid in 20 ccm Chloroform werden in einer geschlossenen Apparatur¹⁶⁾ gemischt und 3 Tage bei –20° aufbewahrt. Anschließend wird die Lösung mit Chloroform verdünnt und nacheinander mit verd. Natriumcarbonatlösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und erhält 1.47 g (71% d. Th.) farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 116–117° (aus Essigester).

C₁₄H₂₀O₅S (300.3) Ber. C 55.99 H 6.71 S 10.66 Gef. C 56.17 H 6.76 S 11.29

3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XII): Die nach der Abtrennung der Dihydroxysäure IV bei der Darstellung aus Δ³-Tetrahydrobenzoesäure zurückbleibende Mutterlauge wird i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand bei 0.06 Torr destilliert. Bei etwa 90° geht zunächst nicht umgesetzte Δ³-Tetrahydrobenzoesäure über (10.1 g = 20% Ausgangsmaterial), ab 130° destilliert ein zähflüssiges Öl, das sich im Retortenhals teilweise kristallin abscheidet. Durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther erhält man nach Abtrennung eines anfangs auskristallisierenden tiefer schmelzenden Materials das reine Lacton XII vom Schmp. 172°. Ausb. 3.21 g (7%, bezogen auf umgesetzte Δ³-Tetrahydrobenzoesäure).

C₇H₁₀O₃ (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.39 H 7.33

3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (XI): Die Lösung von 1.14 g des Lactons XII in 15 ccm 20-proz. Natronlauge läßt man 12 Stdn. stehen, gibt sie anschließend durch einen Kationen-Austauscher, dampft ein und erhält 1.26 g 3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (XI), die nach Umkristallisieren aus Essigester bei 107 bis 108° schmilzt (Ausb. fast quantitativ).

C₇H₁₂O₄ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.52 H 7.65

Tosylat des 3.4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lactons (XIII): Behandelt man das Lacton XII in Pyridin mit *p*-Toluolsulfochlorid bei Zimmertemperatur, wie beim Lacton V beschrieben, so erhält man in 53-proz. Ausb. das Tosylat XIII vom Schmp. 103° (weiche filzige Nadeln).

C₁₄H₁₆O₅S (296.3) Ber. C 56.75 H 5.44 S 10.80 Gef. C 57.03 H 5.51 S 10.84

3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1) (XV): Zu 115-proz. Natriumcarbonatlösung gibt man möglichst schnell und unter kräftigem Rühren 50 g 3.4-Dibrom-cyclohexancarbonsäure-(1)¹⁾, rührt 2 Stdn. bei 50°, kühlt ab und extrahiert mit Äther (oder Chloroform). Aus der äther. Phase, die mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft wird, gewinnt man 2.0 g (5.6% d. Th.) 3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XVIII). Schmp. 101°.

Die natriumcarbonatalkalische Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und i. Vak. eingengt. Die ausfallenden Kristalle der 3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1) (XV) werden abfiltriert und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 153°. Ausb. 30 g (77% d. Th.).

C₇H₁₁O₃Br (223.1) Ber. C 37.68 H 4.97 Br 35.82 Gef. C 37.98 H 5.03 Br 35.55

3-Acetoxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1) (XVI): Eine Lösung von 0.56 g der Säure XV in 5 ccm absol. Pyridin wird unter Kühlung mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt und 12 Stdn. stengelassen. Nach Eindampfen der Lösung und Ansäuern mit 2*n*HCl nimmt man das Reaktionsprodukt in Chloroform auf, wäscht dieses mit Wasser und destilliert das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Na₂SO₄ ab. Der Rückstand, aus Äthanol umkristallisiert, schmilzt bei 102°. Ausb. 0.48 g (72% d. Th.).

C₉H₁₃O₄Br (265.1) Ber. C 40.77 H 4.94 Gef. C 40.97 H 4.26

¹⁶⁾ R. Grewe u. E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. 575, 11 [1952].

3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XVIII): 5.0 g der Säure XV werden in einer Retorte im Ölbad 25 Min. auf 170–180° erhitzt (Wasserabspaltung!). Anschließend destilliert man den Rückstand bei 140–160°/0.03 Torr, Ausb. 2.9 g (63% d. Th.). Man kristallisiert aus Äthanol um: Schmp. 101°.

$C_7H_9O_2Br$ (205.1) Ber. C 40.99 H 4.42 Br 38.97 Gef. C 41.13 H 4.31 Br 39.50

3-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XIX): Ein Gemisch aus 1.012 g Bromlacton XVIII, 150 ccm absol. Äther und 0.7 ccm Diäthylamin nimmt in Gegenwart von etwa 0.8 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel in etwa 1 Stde. 1.1 Moll. Wasserstoff auf. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels extrahiert man mit *n*-Hexan und kühlt den Extrakt auf –40° ab, worauf das Lacton XIX in wachsartigen Nadeln auskristallisiert. Schmp. 120°. Ausb. 0.352 g (57% d. Th.).

Die Verbindung gibt mit authent. 3-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton XIX⁸⁾ vom Schmp. 120° keine Schmp.-Depression; doch ist damit die Identität noch nicht eindeutig erwiesen, weil auch der Misch-Schmp. mit dem isomeren 4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton vom Schmp. 128° keine erkennbare Depression zeigt. Zur sicheren Unterscheidung müssen die beiden Lactone verseift werden. Die Schmp. der entsprechenden *cis*-3- bzw. -4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäuren liegen genügend weit auseinander (132° bzw. 152°); auch zeigt das Gemisch der freien Hydroxysäuren eine starke Schmp.-Depression.

3-Oxo-cyclohexancarbonsäure-(1) (XVII): 500 mg Bromlacton XVIII werden mit 12.5 ccm 0.5 *n* NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure an, sättigt die Lösung mit Ammoniumsulfat und extrahiert wiederholt mit Äther. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhält man 312 mg (90% d. Th.) Ketosäure XVII, die, aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, bei 73° schmilzt. Der Misch-Schmp. mit authent. 3-Oxo-cyclohexancarbonsäure-(1) vom Schmp. 73° ist ohne Depression.

3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XXII): Zu einer Lösung von 10.8 g Natriumcarbonat in der ausreichenden Menge Wasser werden unter ständigem Rühren tropfenweise 25.2 g Δ^3 -Tetrahydrobenzoesäure gegeben, so daß eine klare Lösung entsteht, in die man unter Eiskühlung und Rühren langsam 32 g Brom eintropfen läßt. Das ausfallende Bromlacton XXII wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung wiederholt mit verd. Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Strahlenförmige Büschel vom Schmp. 106° (aus Petroläther). Ausb. 23.0 g (57% d. Th.).

$C_{10}H_{11}O_2Br$ (205.1) Ber. C 40.99 H 4.42 Br 38.97 Gef. C 41.10 H 4.40 Br 38.86

Wird die Verbindung mit 0.5 *n* NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, so erhält man nach dem Ansäuern, Sättigen mit Ammoniumsulfat und Extrahieren mit Äther in etwa 20-proz. Ausb. die 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1) (IV) vom Schmp. 135°. Reduziert man das Bromlacton XXII bei Gegenwart von Diäthylamin in absol. Äther und mit frisch vorbereitetem Raney-Nickel, so erhält man in etwa 40-proz. Ausbeute die Verbindung XIX vom Schmp. 120°.

3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1) (XXIII): 1.0 g vorstehendes Bromlacton XXII wird in 40 ccm 0.1 *n* H_2SO_4 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rühren erhitzt und 12 Stdn. bei 0° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 166°, Ausb. 0.95 g (88% d. Th.). Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Äther läßt sich eine nahezu quantitative Ausb. erreichen.

$C_{10}H_{11}O_2Br$ (223.1) Ber. C 37.68 H 4.97 Br 35.82 Gef. C 37.49 H 5.01 Br 37.70

Beim Erhitzen auf 180° bildet sich das Lacton XXII vom Schmp. 106° zurück, welches aus der Schmelze in etwa 60-proz. Ausb. isoliert werden kann.

3-Acetoxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1) (XXIV): Eine Lösung von 200 mg Bromhydroxysäure XXIII in 3 ccm absol. Pyridin wird mit 6 ccm Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 12 Stdn. stehengelassen. Nach Eindampfen zur Trockne wird der Rückstand mit 2 *n* HCl angesäuert und mit Äther extrahiert, die äther. Phase in der üblichen Weise gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand wird i. Hochvak. bei 170° sublimiert. Ausb. 168 mg (71% d. Th.); Schmp. 175°.

$C_9H_{13}O_4Br$ (265.1) Ber. C 40.77 H 4.94 Gef. C 41.03 H 4.83

3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester (XXV): 1.0 g 3-Hydroxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XXII) wird in 30 ccm 2-proz. methanolischer Salzsäure gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung gewinnt man 0.85 g (77% d. Th.) des krist. Methylesters XXV, der bei 96° schmilzt (aus Essigester-Ligroin).

$C_8H_{13}O_3Br$ (237.1) Ber. C 40.52 H 5.53 Gef. C 40.78 H 5.69

3-Acetoxy-4-brom-cyclohexancarbonsäure-(1)-methylester (XXVI): Eine Lösung von 300 mg XXV in 4 ccm absol. Pyridin, die mit 8 ccm Acetanhydrid versetzt wird, läßt man 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das auf die übliche Weise gewonnene Reaktionsprodukt wird aus Essigester-Ligroin umkristallisiert. Schmp. 56°, Ausb. 60% d. Theorie.

$C_{10}H_{15}O_4Br$ (279.1) Ber. C 43.03 H 5.42 Gef. C 43.19 H 5.42

3-Hydroxy-4-jod-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XXVIII): Die Lösung von 18.9 g Δ^2 -Tetrahydrobenzoesäure in 900 ccm 0.5 n $NaHCO_3$ wird mit einer Lösung von 38.1 g Jod und 149.4 g Kaliumjodid in 450 ccm Wasser 24 Stdn. in der Dunkelheit aufbewahrt. Der hellbraune Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Chloroform gelöst. Die violette Lösung wird bis zur Entfärbung mit 1 n $Na_2S_2O_3$ geschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 28.9 g (76% d. Th.) Lacton, welches sich aus Äthanol-Petroläther (1:3) umkristallisieren läßt. Farblose Kristalle vom Schmp. 134° (Zers.).

$C_7H_9O_2J$ (252.1) Ber. C 33.35 H 3.60 J 50.36 Gef. C 33.46 H 3.65 J 51.96

Eine Lösung von 2.52 g XXVIII in 60 ccm 0.5 n NaOH liefert nach 2stdg. Erhitzen, anschließendem Ansäuern, Eindampfen bis zur Bildung eines krist. Niederschlages und Extraktion mit Äther die oben beschriebene Dihydroxysäure IV vom Schmp. 135°. Die Reduktion mit Raney-Nickel bei Gegenwart von Diäthylamin in der oben beschriebenen Weise liefert das Lacton XIX vom Schmp. 120°.

3-Hydroxy-4-jod-cyclohexancarbonsäure-(1)-lacton (XXIX): Eine Lösung von 13.23 g des Jodlactons XXVIII in 320 ccm absol. Benzol wird mit 22 g frisch bereitetem Raney-Nickel 15 Stdn. geschüttelt. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit absol. Benzol und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der krist. Rückstand wird in Benzol gelöst und mit der doppelten Menge Petroläther gefällt. Schmp. 109° (Zers.); Ausb. 4.23 g (32% d. Th.).

$C_7H_9O_2J$ (252.1) Ber. C 33.35 H 3.60 J 50.36 Gef. C 33.54 H 3.66 J 50.55

Wird das Lacton mit 0.5 n NaOH erhitzt und wie unter XVII aufgearbeitet, so erhält man die 3-Oxo-cyclohexancarbonsäure-(1) vom Schmp. 73° in 60-proz. Ausbeute. Wird das Lacton mit Raney-Nickel in Gegenwart von Diäthylamin hydriert, so entsteht die Verbindung XIX vom Schmp. 120°.