

ALBERT MONDON, HANS-UDO MENZ¹⁾ und JÜRGEN ZANDER²⁾

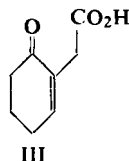
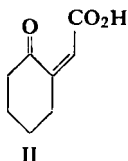
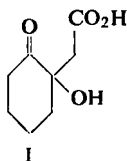
Neue Abkömmlinge der Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 28. September 1962)

Die Säuren I, II und III wurden dargestellt und ihre Eigenschaften untersucht. Während II nur in der Lactolform existiert, kann I in der offenen und in der cyclischen Form auftreten.

Zur Synthese von Erythrinan-Derivaten interessierten die in der Literatur nur unvollständig oder gar nicht beschriebenen Verbindungen I, II und III, zu deren Darstellung die Umsetzung eines Cyclohexan-dion-monoenoläthers nach REFORMATSKY und anschließende Wasserabspaltung dienen konnte.



Cyclohexan-dion-(1.2) ist nach dem neuen Verfahren von H. C. GODT JR. und F. J. QUINN⁴⁾ leicht zugänglich; es wird durch gemäßigte Oxydation von Cyclohexanol mit verdünnter Salpetersäure erhalten, bei der zunächst das kristallisierte dimere Halbhydrat IV entsteht⁵⁾, aus dem durch Hydrolyse das Diketon gewonnen wird. Zur Synthese der Monoenoläther ist schon das Zwischenprodukt IV vorzüglich geeignet, das in Benzol mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart eines sauren Ionenaustauscherharzes bis zur beendeten Wasserabscheidung erhitzt wird. Mit Isobutylalkohol erhält man z. B. den Monoisobutyläther V in einer Ausbeute von 85 % d. Th.⁶⁾

Das Mono-äthylenketal VI⁷⁾ ließ sich aus IV nur in schlechter Ausbeute gewinnen. Unter den Reaktionsprodukten ist die kristalline Verbindung VII zu nennen, die in wesentlich höherer Ausbeute entsteht als bisher⁷⁾. Eine kristalline Verbindung C₁₄H₁₈O₄ ist in der Struktur noch nicht aufgeklärt.

¹⁾ Diplomarb. Univ. Kiel 1959; vgl. auch Dissertat. Univ. Kiel 1961.

²⁾ Dissertat. Univ. Kiel 1958.

³⁾ Vgl. A. MONDON, J. ZANDER, H.-U. MENZ und K. BÖTTCHER, Angew. Chem. **73**, 31 [1961].

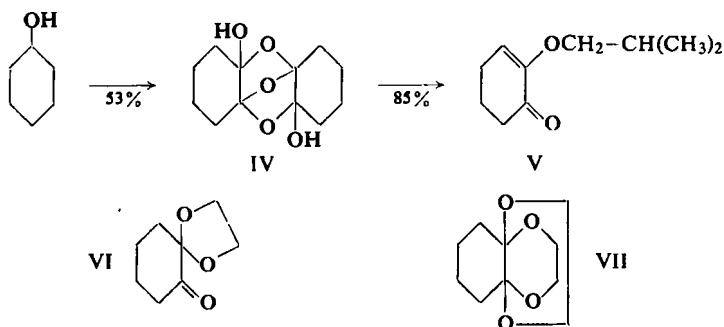
⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 1461 [1956].

⁵⁾ Unsere Ausb. liegt über 50 % d. Th. gegenüber 40 % der Literaturvorschrift; vgl. Versuchsteil.

⁶⁾ Beim Arbeiten mit den Verbindungen IV und V ist Vorsicht geboten, da hartnäckige Entzündungen an den Händen und im Gesicht beobachtet wurden.

⁷⁾ R. H. JAEGER und H. SMITH, J. chem. Soc. [London] **1955**, 160.

Bei der Darstellung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons von VI⁷⁾ wurden die *syn*- und *anti*-Formen gewonnen; sie unterscheiden sich im UV-Spektrum in der Lage der Maxima um 6 mμ.



DARSTELLUNG DER HYDROXY-KETOSÄURE I²⁾

Zur REFORMATSKY-Synthese wird der Monoisobutyläther V verwendet, der mit Bromessigester und Zink lebhaft unter schnellem Verbrauch des Metalls reagiert. Beim Aufarbeiten ist starke Schwefelsäure erforderlich, um den Zinkkomplex vollständig zu zerlegen⁸⁾; eine Wasserabspaltung wird dabei nicht beobachtet. Durch Destillation gewinnt man den Hydroxy-ketoester VIII in guter Ausbeute⁹⁾; mit BRADYS Reagenz¹⁰⁾ fällt ein hellgelbes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Der Ester VIII wird bei 20° mit starkem Alkali vollständig zu einer in Wasser leicht löslichen Säure verseift, deren Reinigung durch Destillation und Kristallisation zur Hydroxy-pseudosäure Ia vom Schmp. 80° oder zur Hydroxy-ketosäure I vom Schmp. 120° führt.

Die Pseudosäure ist instabil und lagert sich leicht in die Ketosäure um. Dies geschieht fast immer bei der Herstellung der KBr-Preßlinge für die IR-Messung; auch Zerreiben der Kristalle in Nujol zwischen NaCl-Platten führt zur teilweisen Veränderung. Schon beim Aufbewahren läßt sich die freiwillige Umwandlung der Kristalle durch den ansteigenden Schmelzpunkt verfolgen. Alle Präparate der Pseudosäure sind im Verlauf eines Jahres mit Sicherheit umgelagert.

In seltsamem Widerspruch hierzu steht die Tatsache, daß wir zu Beginn der Arbeiten nur die Pseudosäure kannten und diese wiederholt isoliert haben. Ihr instabiler Charakter gab sich erst viel später zu erkennen, als die hochschmelzende Säure I bei einer sauren Verseifung des Esters VIII anfiel. Nachdem das Laboratorium mit den neuen Impfkristallen infiziert war, gelang es nicht mehr, die labile Säure zu fassen¹¹⁾.

Bei der Charakterisierung geben die Säuren I und Ia identische 2,4-Dinitro-phenylhydrazone.

Ein Zufallsprodukt¹²⁾ war zuerst der gut kristallisierende Pseudosäure-methylester X vom Schmp. 110°, eine stabile Verbindung, die durch Säure zu I verseift wird. Man

⁸⁾ Vgl. R. GREWE, E. NOLTE und R. H. ROTZOLL, Chem. Ber. **89**, 600 [1956].

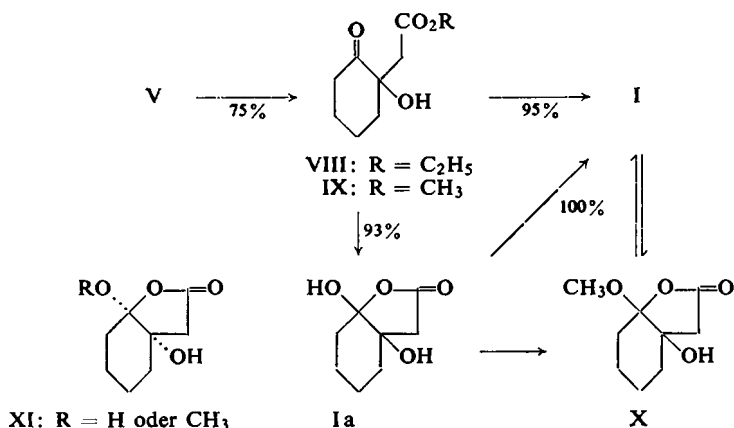
⁹⁾ G. WEIGEL, Diplomarb. Univ. Kiel 1954, erhielt den Ester in einer Ausb. von 20% d. Th. und durch Verseifung eine ölige Säure.

¹⁰⁾ O. L. BRADY, J. chem. Soc. [London] **1931**, 756.

¹¹⁾ An anderem Ort ist die Pseudosäure auch später erhalten worden.

¹²⁾ Als Nebenprodukt aus dem Präparat eines Literaturpraktikanten isoliert.

kann den Pseudoester leicht von dem isomeren Ketoester IX durch Umsetzung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin unterscheiden, da aus ihm das Derivat der Säure I, aus IX dagegen das normale Esterderivat entsteht.



Die isomeren Säuren und Ester unterscheiden sich auch in ihren optischen Eigenschaften. Im UV-Spektrum haben die Säure I und die Ester VIII und IX deutliche Maxima für die Ketogruppe bei 280 m μ , während der Pseudoester X oberhalb von 205 m μ nicht mehr absorbiert. Die IR-Spektren der cyclischen Formen Ia und X sind durch die kurzwellige Carbonylbande der γ -Lactone bei 5.6 μ ausgezeichnet¹³⁾. Wahrscheinlich liegen diese Verbindungen als *cis*- γ -Lactole XI vor.

Die Keto-Lactol-Tautomerie der gesättigten γ -Ketosäuren ist seit den Untersuchungen zur Struktur der Acetylävlinsäure durch K. AUWERS und A. HEINZE¹⁴⁾ erwiesen. Meist treten die Lactolformen nur als labile Zwischenprodukte auf und lassen sich nicht in Substanz isolieren. Im vorliegenden Fall wird durch die β -ständige Hydroxygruppe die Kristallisation gefördert und durch intramolekulare H-Brücken eine Stabilisierung herbeigeführt.

In Lösungen ist das tautomere Gleichgewicht aus den IR-Spektren ablesbar, es stellt sich von beiden Seiten her sofort ein, da I und Ia identische Spektren liefern. Aus dem Lösungsspektrum in Chloroform läßt sich an der Intensität der Carbonylbanden bei 5.6 und 5.8 μ abschätzen, daß unter diesen Bedingungen die Keto- und Lactol-Form in etwa gleicher Menge vorliegen.

Die Kristallisation der Säuren aus den Lösungen ist von der Art des zuerst gebildeten Kristallkeims abhängig; dabei scheint die Entstehung eines Kristallkeims der Pseudosäure begünstigt. Bleiben sekundäre Störungen aus, so kann es unter ständiger Verschiebung des Lösungsgleichgewichts ausschließlich zur Kristallisation der instabilen Form kommen. Ein Wettbewerb beider Arten Impfkristalle führt stets zur Kristallisation der stabilen Form. So wird es verständlich, daß eine Um-

¹³⁾ J. F. GROVE und H. A. WILLIS, J. chem. Soc. [London] 1951, 877.

¹⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 584 [1919].

wandlung von I in Ia durch die unvermeidliche Gegenwart „stabiler“ Kristallkeime nicht mehr gelingt.

Versuche zur Darstellung des Pseudoesters X schlugen zunächst fehl, da aus der Pseudosäure Ia mit Diazomethan in Äther oder mit absol. Methanol und einer Spur Chlorwasserstoff bei 20° nur der ölige Methylester IX gewonnen wird. Es gelang schließlich, die gesuchte Verbindung durch Erhitzen der Ketosäure I in Benzol und Methanol mit einem sauren Ionenaustauscherharz als Katalysator zu erhalten; man findet ein Gemisch der Ester IX und X im Verhältnis 3 : 2, aus dem der Pseudoester durch Kristallisation leicht abgetrennt werden kann.

DARSTELLUNG DER KETOSÄURE II¹⁾

Die im vorhergehenden Abschnitt durch REFORMATSKY-Synthese erhaltenen Verbindungen sind gegenüber starken Mineralsäuren auffallend beständig; die Säure I wird selbst durch konz. Schwefelsäure bei 20° kaum verändert. Die Ester VIII und IX spalten bei längerem Erhitzen in Benzol in Gegenwart eines sauren Ionenaustauscherharzes kein Wasser ab.

Ein Angriff gelingt aber bei den Säuren durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Natriumacetat nach dem Verfahren von M. S. NEWMAN und C. A. VAN DER WERF¹⁵⁾. Dabei entsteht aus I und Ia das ungesättigte Acetoxylacton XII vom Schmp. 41°. Die Verbindung zeigt das für ungesättigte γ -Lactole charakteristische IR-Spektrum¹⁶⁾ mit einer scharfen Carbonylbande bei 5.68 μ und der Bande für die C=C-Doppelbindung bei 6.01 μ ; eine Hydroxybande im 3 μ -Bereich fehlt. Es ist auffallend, daß die Schwingung des Acetatcarbonyls genau mit der des Lactoncarbonyls zusammenfällt. Das UV-Spektrum von XII hat sein Maximum bei 217 m μ .

Ähnliche Acetoxylactone wurden bei der Synthese des Protoanemonins¹⁷⁾ und des Patulins¹⁸⁾ beschrieben. Hier gelingt die Abspaltung der Acetoxygruppe mit konz. Schwefelsäure als Katalysator¹⁷⁾. Unter denselben Bedingungen wird aus XII das Enollacton XIII gewonnen, dessen UV-Maximum bei 274 m μ mit dem des Desoxypatulins¹⁸⁾ übereinstimmt. Das flüssige Enollacton ist wenig beständig und verändert sich nach der Destillation schnell; es läßt sich aber mit verdünntem Alkali zu einer Säure C₈H₁₀O₃ vom Schmp. 91° verseifen, die aus XII auf kürzerem Weg und in höherer Ausbeute gewonnen wird. Am besten verseift man das aus I erhaltene Rohprodukt von XII direkt und erzielt dann eine Ausbeute von 55% d. Th. über beide Stufen.

Die neue Säure ist sicher identisch mit der von K. W. ROSENMUND, R. GLET und F. POHL¹⁹⁾ beschriebenen „2-Oxo-cyclohexylidenessigsäure Schmp. 89°“, die aus Cyclohexanon durch Kondensation mit Mesoxalsäureester oder Glyoxylsäure dargestellt wurde. In der Arbeit fehlen nähere Angaben zur Konstitution der Säure.

Die Verseifung von XII und XIII muß zu einer „cis-Säure“ führen, die in der offenen Form II oder der cyclischen Form IIa vorliegen kann. Das IR-Spektrum der Säure

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 233 [1945].

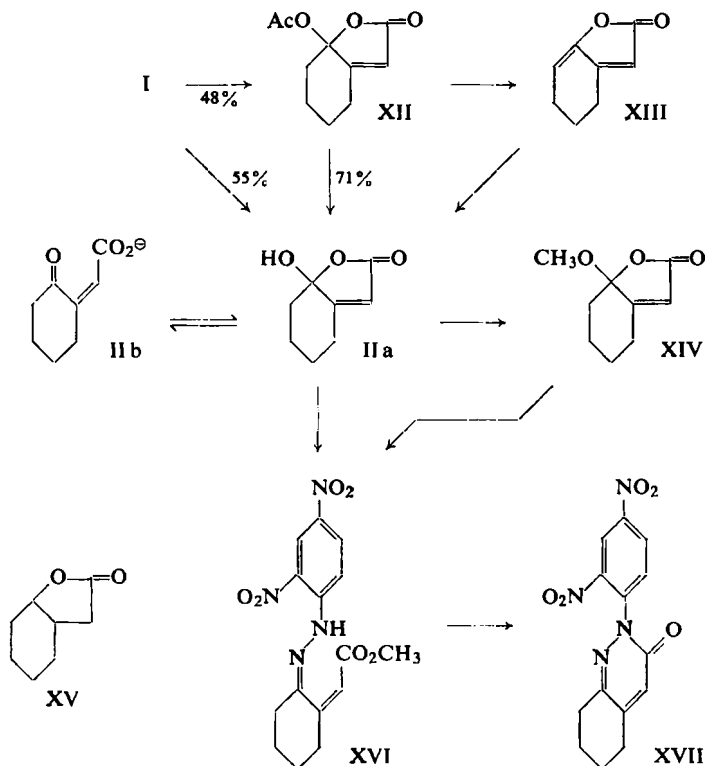
¹⁶⁾ J. H. FORD, A. R. JOHNSON und J. W. HINMAN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4529 [1950].

¹⁷⁾ E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2510 [1946].

¹⁸⁾ R. B. WOODWARD und G. SINGH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1428 [1950].

¹⁹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **287**, 441 [1954].

vom Schmp. 91° zeigt nur eine einzige Carbonylbande bei $5.71\ \mu$, die Vibration einer C=C-Doppelbindung bei $6.02\ \mu$ und die relativ scharfe Bande einer schwach assoziierten Hydroxygruppe bei $2.95\ \mu$. Da diese Banden für α,β -ungesättigte γ -Lactole beweisend sind¹⁶⁾, ist für die Säure die Struktur IIa gesichert. Im Einklang damit hat das UV-Spektrum ein Maximum bei $214\ m\mu$, das durch Zugabe von Alkali nach $249\ m\mu$ verschoben wird und beim Ansäuern wieder in die ursprüngliche Lage zurückkehrt; in alkalischer Lösung liegt demnach das Anion der offenen Form IIb vor²⁰⁾.



Für die cyclische Struktur der Säure spricht auch das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung, die mit Platin in Methanol nicht gelingt, während in Eisessig 2 Moll. Wasserstoff verbraucht werden. Das Hydrierungsprodukt wurde nicht untersucht, doch haben ROSENMUND und Mitarbb.¹⁹⁾ bei der Hydrierung ihrer Säure Hexahydro-isocumaranon (XV) nachgewiesen.

Bei den α,β -ungesättigten γ -Ketosäuren mit *cis*-Struktur ist die Lactolform in der Regel die stabilste. Daher führt die Veresterung von IIa mit Methanol und Chlorwasserstoff bei 20° oder mit Methanol und konz. Schwefelsäure unter Rückfluß zum Pseudoester XIV, dessen cyclische Struktur aus dem IR- und UV-Spektrum hervorgeht.

²⁰⁾ Vgl. N. HELLSTRÖM, Nature [London] 187, 146 [1960].

Besondere Eigenschaften hat das *S*-Benzyl-isothiuroniumsalz, das aus dem Natriumsalz von IIb in der üblichen Weise gewonnen wird. Sein UV-Spektrum hat ein Maximum bei 214 m μ für eine cyclische Struktur, während das IR-Spektrum eine offene Struktur durch die Carbonylbande einer Ketogruppe bei 5.9 μ anzeigt. Der Widerspruch findet eine Deutung im folgenden Versuch.

Es ist bekannt, daß γ -Lactole der Art IIa beim Erwärmen mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Salzsäure keine Carbonylreaktion geben¹³⁾. Wir fanden dagegen, daß IIa mit dem Reagenz in Methanol/Schwefelsäure ein orangefarbenes Derivat bildet, dessen Struktur XVI durch die leichte Umwandlung in das Dihydropyridazinderivat XVII gesichert ist.

Das UV-Spektrum von XVI hat ein Maximum bei 363 m μ im Bereich gesättigter Ketone; ein zweites Maximum höherer Intensität bei 216 m μ ist der ungesättigten Estergruppe zuzuschreiben. Die anomale Lichtabsorption von XVI macht die Eigenschaften des *S*-Benzyl-isothiuroniumsalzes besser verständlich. Durch die Einführung großer Reste an der Carbonyl- oder Carboxyl-Gruppe der Säure II wird das Molekül so verzerrt, daß es zur völligen Aufhebung der Resonanz zwischen der C=O- oder C=N-Gruppe und der exocyclischen Doppelbindung kommt.

Es wäre in diesem Zusammenhang wertvoll, die UV-Absorption einfacher Ester der Ketosäure II zu kennen. Wir haben eine Möglichkeit zu ihrer Synthese geprüft, bei der in Anlehnung an das Verfahren von R. SCHWYZER, B. ISELIN und M. FEURER²¹⁾ das Trimethylammoniumsalz von IIb mit Methyljodid umgesetzt wurde. Das isolierte Produkt hatte ein UV-Maximum bei 232 m μ , war jedoch ein Gemisch, das vorwiegend den Ester XXIII (CH₃ statt C₂H₅) enthielt, der im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Da die Doppelbindung wandert, ist das Verfahren nicht zur Synthese der gesuchten Ester geeignet.

DARSTELLUNG DER KETOSÄURE III¹⁾

Ein anderer Weg zu den Säuren I, II und III geht vom Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-ester (XVIII) aus, der durch Chlorierung mit einem geringen Überschuß an Sulfurylchlorid²²⁾ ein Gemisch aus 60–65% Monochlor-ketoester XIX und 15 bis 20% Dichlor-ketoester XX, neben Ausgangsmaterial, liefert. Dieses läßt sich bei gewöhnlicher Destillation von XIX nur unvollständig abtrennen, doch erhält man durch saure Verseifung leicht die reine Chlorketosäure XXI. Die Stellung des Chloratoms ergibt sich aus der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge, die zur Hydroxy-ketosäure I führt. Die Struktur XX für das dichlorierte Produkt wird durch die Umwandlung in *o*-Hydroxy-phenylessigsäure bewiesen.

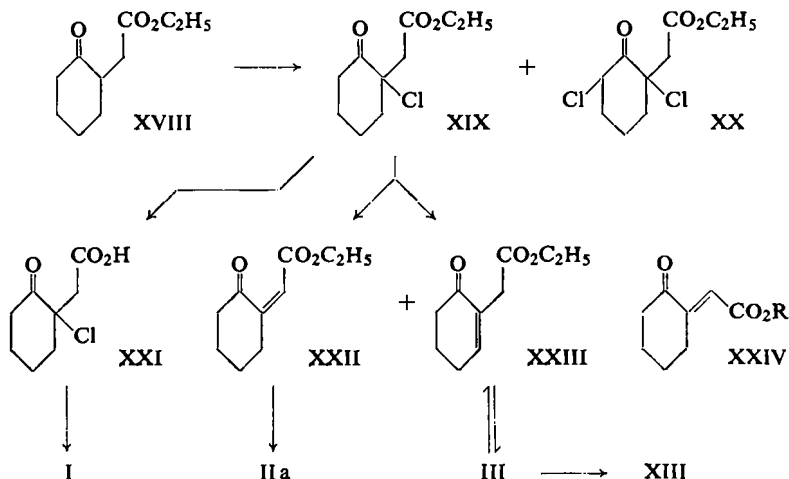
Der Ester XIX geht beim Erhitzen mit Kollidin in ein Gemisch chlorfreier Ester über, das nach der Destillation mit konz. Salzsäure verseift wurde; bei diesen Stufen betrugen die Ausbeuten 67 und 80% d. Th.

Aus dem verseiften Material wurden drei kristalline Stoffe isoliert: zuerst eine unbekannte Säure C₈H₁₀O₃ vom Schmp. 103–104°, die 40–50% des gesamten Materials ausmachen kann, danach die Pseudosäure IIa zu etwa 20% und zuletzt eine

21) Helv. chim. Acta 38, 69 [1955].

22) Vgl. E. W. WARNOFF und W. S. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 75, 494 [1953].

kleine Menge Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2), die dem Ausgangsmaterial entstammt. Zurück bleibt ein Rest öligler Säuren, der nicht mehr kristallisiert.



Die Säure vom Schmp. 103–104° hat die Struktur III, wie aus ihren optischen und chemischen Eigenschaften eindeutig hervorgeht. Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 232 m μ für ein α,β -ungesättigtes Keton, das mit dem berechneten Wert von 235 m μ für ein Cyclohexenonderivat mit α -Verzweigung befriedigend übereinstimmt²³⁾. Das IR-Spektrum hat Banden für eine konjugierte Carbonylgruppe bei 5.90 μ und eine Doppelbindung bei 6.05 μ . Entsprechend liefert die Säure ein rotes 2.4-Dinitro-phenylhydrazon mit einem UV-Maximum hoher Intensität bei 377 m μ . Das Semicarbazon und *S*-Benzyl-isothiuroniumsalz dienen zur weiteren Charakterisierung.

Die Ketosäure III nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Methanol 1 Mol. Wasserstoff auf und geht in Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2) über.

Aus III wurde mit Diazoäthan der reine Äthylester XXIII dargestellt, eine Flüssigkeit, die im UV bei λ_{\max} 232 m μ absorbiert und durch ein rotes 2.4-Dinitro-phenylhydrazon²⁴⁾ gekennzeichnet ist. Bei der Verseifung von XXIII mit konz. Salzsäure wird keine Verschiebung der Doppelbindung beobachtet und ausschließlich die Ausgangssäure zurückgewonnen. Die Säure IIa muß daher aus dem Ester XXII hervorgehen, der damit als Folgeprodukt der Kollidinspaltung gesichert ist.

Beim Erhitzen der Säure III mit Acetanhydrid und Natriumacetat wird unter Verschiebung der Doppelbindung das Enollacton XIII gebildet.

Da bei der HCl-Abspaltung aus XIX auch der *trans*-Ketoester XXIV entstehen konnte, wurde der Rest des ölig verbliebenen Säuregemisches (s. o.) genau untersucht. Die Analyse ergab eine Zusammensetzung von 21% III, 50% IIa und 29%

²³⁾ R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **64**, 76 [1942].

²⁴⁾ Das Derivat wird auch aus dem 2.4-Dinitro-phenylhydrazon des Äthylesters VIII durch Wasserabspaltung mit Dowex-50 erhalten, ein Verfahren, das beim Ester selbst ohne Einwirkung bleibt (s. o.).

Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2) — faßbare Mengen der *trans*-Ketosäure waren nicht nachweisbar.

Bei der Auftrennung des restlichen Säuregemisches fanden wir ein unbekanntes, hellrotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 205°, das sich aber als Molekülverbindung aus den 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen der Säure III und Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2) im Verhältnis 1 : 1 zu erkennen gab. Der Komplex hat ein eigenes UV-Maximum bei 369 m μ , während die Maxima der Komponenten bei 377 und 364 m μ liegen.

SCHLUSSBEMERKUNG

Unsere Arbeiten wurden durch die Synthese der *trans*-Ketosäure XXIV (R = H) von M. M. SCHEMJAKIN, M. N. KOLOSOW, J. A. ARBUSOW und J. A. BERLIN²⁵⁾ ausgezeichnet ergänzt. Die Autoren erhielten die Säure durch Kondensation von Cyclohexanon mit Glyoxylester über mehrere Stufen. Sie schmilzt bei 124–125° und hat im UV das erwartete Maximum bei 239 m μ . Mit Acetanhydrid bildet die Säure kein Enollacton, sondern dimerisiert.

Die Autoren isolierten noch eine zweite Säure vom Schmp. 103–104°, λ_{\max} 233 m μ (log ϵ 3.97), die ein Semicarbazon vom Schmp. 197–198° und mit Acetanhydrid das Enollacton XIII²⁶⁾ liefert. Wegen der Bildung des letzteren haben sie die Säure als „*cis*-Ketosäure II“ formuliert. Tatsächlich wurde die Ketosäure III isoliert, wie aus dem Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften hervorgeht. Auch hier ist die Verschiebung der Doppelbindung durch Trimethylamin verursacht, in der gleichen Weise, wie sie von uns bei der Veresterung des Trimethylammoniumsalzes von IIb festgestellt wurde.

Der RESEARCH CORPORATION, New York, und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE — FONDS DER CHEMIE — danken wir für die finanzielle Hilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²⁷⁾

Oxydation von Cyclohexanol mit Salpetersäure zu IV⁴⁾: In einem Dreihalskolben mit wirksamem Rührer werden 1350 g 50-proz. Salpetersäure (d 1.30) vorgelegt. Die Apparatur befindet sich unter dem Abzug in einem 8-l-Dewar-Gefäß, das mit feingemahlenem Eis gefüllt ist. Unter kräftigem Turbinieren tropft man innerhalb von 90 Min. 360 g Cyclohexanol ein und hält die Reaktionstemp. zwischen 11 und 15°. Um die große Reaktionswärme gleichmäßig abzuführen, muß das Kühlbad dauernd bewegt und mit frischem Eis beschickt werden. Nach beendetem Eintropfen wird bei 0° 3 Stdn. Luft über die Oberfläche der Mischung geblasen.

Man saugt dann die Kristallmasse scharf ab und wäscht mit 200 ccm Äther nach; der Kristallkuchen wird in 500 ccm Äther suspendiert und kräftig durchgeschüttelt, erneut abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach 2stdg. Durchsaugen von Luft sind die Kristalle trocken und schmelzen bei 142–144°; Ausb. 231 g (53% d. Th.).

²⁵⁾ Ber. Akad. Wiss. UdSSR 128, 744 [1959]; C. A. 54, 8754 [1960].

²⁶⁾ Die angegebenen Daten stimmen mit den unsrigen überein.

²⁷⁾ Die Mikroanalysen wurden von Dr. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die UV-Spektren sind mit dem Spektralphotometer Modell RPQ 20 A von C. Zeiss in Methanol gemessen. Die IR-Spektren sind mit dem Infracord-Spektrophotometer-137 von Perkin-Elmer aufgenommen, bei Messungen ohne Angabe wurden die Substanzen in KBr gepreßt.

Cyclohexan-dion-(1.2)-monoenol-isobutyläther (V): 186 g IV werden in 300 ccm Benzol suspendiert und nach Zugabe von 130 g *Isobutylalkohol* und 7 g Dowex-50 24 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Das Filtrat wird nach Abdampfen des Benzols i. Vak. destilliert: gelbgrünes Öl vom Sdp. 80°/0.03 Torr, n_D^{20} 1.4852; Ausb. 203 g (85% d. Th.).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.21 H 9.35

Bis-2.4-dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 235° aus Benzol (Lit.²⁸⁾: Schmp. 233–234°).

Cyclohexan-dion-(1.2)-mono-äthylenketal (VI)⁷⁾ und *1.2;1.2-Bis-äthylendioxy-cyclohexan (VII)⁷⁾*: 12.1 g IV, 6.2 g *Äthylenglykol*, 2.5 g Dowex-50 werden in 50 ccm Benzol 48 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Das Filtrat wird mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert: Sdp. 113–115°/20 Torr 1.1 g VI (Ausb. 7% d. Th.); Sdp. 135 bis 140°/20 Torr 6.5 g z. T. kristallisierendes Öl, aus dem 3.3 g VII vom Schmp. 101° (aus Pentan) isoliert werden (Ausb. 16% d. Th.). Der Destillationsrückstand (3 g) liefert aus Benzol/Petroläther einen Stoff vom Schmp. 189°.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.23 H 7.29

UV-Spektrum: λ_{\max} 274 m μ (log ϵ 3.91).

IR-Spektrum: 5.94 μ (C=O konj.), 6.1 μ (C=C konj.); keine OH-Bande.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von VI⁷⁾: 1 g VI wird nach E. A. BRAUDE und C. J. TIMMONS²⁹⁾ mit *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* in Pyridin umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt wird an Aluminiumoxyd chromatographiert; mit Benzol wird zuerst das Hauptprodukt A, danach das Nebenprodukt B eluiert:

Derivat A: Aus Methanol goldgelbe, derbe Prismen oder lange Nadeln vom Schmp. 160 bis 161°; UV-Spektrum: λ_{\max} 358 m μ (log ϵ 4.41).

$C_{14}H_{16}N_4O_6$ (336.3) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 49.86 H 4.92 N 16.66

Derivat B: Aus Methanol tief orangefarbene Blättchen vom Schmp. 169–170° (Lit.⁷⁾: Schmp. 171°; UV-Spektrum: λ_{\max} 364 m μ (log ϵ 4.30).

2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester (VIII): Eine Mischung von 134 g V, 150 g *Bromessigsäure-äthylester* und 400 ccm absol. Benzol fließt bei einer Badtemp. von 85° innerhalb von 15 Min. auf 65 g Zink, das mit Joddampf aktiviert wurde; zuvor muß die Reaktion mit einer kleinen Menge der obigen Mischung gestartet werden. Man läßt 2 Stdn. reagieren, fügt dann unter Rühren zur heißen Lösung eine Mischung aus 160 ccm konz. Schwefelsäure und 650 g zerstoßenem Eis und trennt die Schichten nach 10 Minuten. Die Benzolschicht wird mit 4n H₂SO₄, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert: Sdp. 80–82°/0.4 Torr, farbloses Öl, n_D^{20} 1.4680; Ausb. 123 g (75% d. Th.). UV-Spektrum: λ_{\max} 282 m μ (log ϵ 1.41); IR-Spektrum: 2.9 μ (OH) und 5.8 μ (C=O Ester und Keton).

$C_{10}H_{16}O_4$ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 60.39 H 8.13

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Hellgelbe, feine Nadeln aus Äthanol oder Benzol vom Schmp. 185°; UV-Spektrum: λ_{\max} 359 m μ (log ϵ 4.34).

$C_{16}H_{20}N_4O_7$ (380.4) Ber. N 14.73 Gef. N 14.54

Versuch zur Wasserabspaltung: 5 g Äthylester VIII werden in 50 ccm Benzol mit 2.5 g Dowex-50 36 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Aus dem Filtrat wird der Ester unverändert zurückgewonnen.

²⁸⁾ N. CAMPBELL und E. B. MCCALL, J. chem. Soc. [London] 1950, 2870.

²⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 3131.

1.1.2-Trihydroxy-cyclohexan-essigsäure-(2)- γ -lacton (Ia): Zu 60 g Äthylester VIII wird bei 0° eine Lösung von 17 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser unter Rühren zugetropft; dabei soll die Temp. 5° nicht überschreiten. Man rührt noch 3–4 Stdn. bei Raumtemp., schüttelt mit Äther aus, kühlt wieder auf 0° ab und versetzt mit einer eiskalten Lösung von 15 ccm konz. Schwefelsäure in 110 ccm Wasser. Aus der mit Kochsalz gesätt. Lösung wird die Säure mit Chloroform ausgeschüttelt. Das ölige Rohprodukt kristallisiert nach Verdünnen mit dem doppelten Vol. absol. Äther in derben Blöcken vom Schmp. 75–76°; Ausb. 48 g (93% d. Th.). Zur Analyse wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 79–80°.

$C_8H_{12}O_4$ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.70 H 7.09

IR-Spektrum: 2.9 und 2.95 μ (OH-Dublett), 5.6 μ (C=O γ -Lactol); das Spektrum ist sehr differenziert und hat weitere starke Banden bei 8.2, 8.53, 9.25, 10.25, 10.75, 10.92, 11.58 und 11.75 μ . Die vorliegende Messung ist die einzige, bei der die Pseudosäure Ia durch Pressen in KBr nicht in die Ketosäure I umgelagert wurde.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schwer lösliche gelbe Nadelchen vom Schmp. 224° aus Benzol.

2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2) (I): a) 5 g Äthylester VIII werden mit 50 ccm 5*n* HCl 24 Stdn. bei 20° gerührt. Die saure Lösung wird zweimal mit 20 ccm Pentan ausgeschüttelt, mit Kochsalz gesättigt und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die rohe Säure geht aus einem Rohr bei 100° (Badtemp.)/0.01 Torr als dickflüssiges, z. T. kristallisierendes Öl über, das in warmem Äther völlig durchkristallisiert, Schmp. 120°; Ausb. 4.1 g (95% d. Th.).

b) 5 g Pseudosäure Ia werden in 100 ccm Äther mehrere Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis zur Abscheidung schwer löslicher Kristalle; man isoliert quantitativ eine Säure vom Schmp. 118–120°. UV-Spektrum: λ_{\max} 280 m μ ($\log \epsilon$ 1.19). IR-Spektrum: 2.9 μ (OH), 3.1–3.6 μ (Carbonsäure) und 5.8 μ (C=O Keton); ferner starke Banden bei 8.5, 9.02, 9.25, 9.56 und 11.29 μ .

IR-Lösungsspektren der Pseudosäure Ia und Ketosäure I: In Chloroform (2-proz. Lösung) 2.8 μ (OH), 5.6 μ (C=O Lactol) und 5.8 μ (C=O Keton).

Veresterung der Säuren Ia und I: a) 0.5 g der Säure Ia werden in eine äther. Diazomethanol-lösung eingetragen. Nach Abklingen der Reaktion wird der Neutralteil isoliert und aus einem Rohr bei 140°/12 Torr destilliert. Das dünnflüss. Öl ist der Methylester IX; UV-Spektrum: λ_{\max} 282 m μ ($\log \epsilon$ 1.42); IR-Spektrum: breite Bande bei 5.8 μ (C=O Ester und Keton).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Nadeln vom Schmp. 209–210° aus Methanol.

b) Eine Lösung von 2 g Säure Ia in 20 ccm absol. Methanol wird mit 0.2 ccm methanol. HCl (gesätt.) gemischt und 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Das destillierte Neutralprodukt ist identisch mit IX.

c) **1.2-Dihydroxy-1-methoxy-cyclohexan-essigsäure-(2)-lacton (X):** Eine Mischung von 5 g Säure I, je 50 ccm absol. Methanol und Benzol und 0.5 g Dowex-50 wird 17 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert aus dem Filtrat das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und isoliert 2.5 g öligen Neutralteil, der beim Animpfen¹²⁾ z. T. kristallisiert. Der ölige Anteil ist der Methylester IX, Ausb. 1.46 g (58% d. Th., ber. auf umgesetzte Säure). Der kristallisierte Anteil wird einmal aus Äther umkristallisiert und schmilzt dann bei 110°, Ausb. 0.95 g (38% d. Th., ber. auf umgesetzte Säure). UV-Spektrum: Keine Absorption oberhalb von 205 m μ . IR-Spektrum: 2.9 μ (OH) und 5.6 μ (C=O γ -Lacton).

$C_9H_{14}O_4$ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.06 H 7.57

Verseifung: 0.3 g X werden mit 5 ccm 4*n* HCl bei 20° verseift. Die isolierte Säure schmilzt bei 120° und ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit I. Wird der Ver-

such in Gegenwart von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin durchgeführt, so fällt sofort das oben beschriebene Derivat der Säure I (oder Ia) vom Schmp. 224° aus.

cis-2-Hydroxy-2-acetoxy-cyclohexyldenessäure- γ -lacton (XII): 22 g der Säure I (oder Ia) werden mit 60 ccm Acetanhydrid und 0.5 g geschmolzenem Natriumacetat 5 Stdn. auf 140–160° erhitzt; dabei wird die gebildete Essigsäure über eine Kolonne langsam abdestilliert. Anschließend wird das überschüss. Acetanhydrid bei 12 Torr entfernt, der Rückstand in Äther gelöst, filtriert und fraktioniert. Das Destillat vom Sdp. 118–120°/0.3 Torr (n_D^{20} 1.4941 bis 1.4951) erstarrt bei 0° und wird bei ca. –30° aus Äther umkristallisiert, Schmp. 41–42°; Ausb. 12 g (48% d. Th.).

C₁₀H₁₂O₄ (196.2) Ber. C 61.21 H 6.17 Gef. C 61.17 H 6.31

UV-Spektrum: λ_{\max} 217 m μ (log ϵ 3.99).

IR-Spektrum: 5.68 μ (C=O γ -Lacton) und 6.01 μ (C=C); keine Bande im 3 μ -Bereich (2-proz. Lösung in Chloroform).

cis-2-Oxo-cyclohexyldenessäure-enollacton (XIII): 5 g Acetoxylacton XII werden mit 10 ccm Acetanhydrid, 20 ccm Eisessig und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure¹⁷⁾ 2 Stdn. auf 135° erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Lösung wird mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Sdp. 108–110°/2 Torr, dünnflüss. Öl (n_D^{20} 1.5645), das nach wenigen Stunden beginnende Verharzung zeigt; Ausb. 2.8 g.

UV-Spektrum: λ_{\max} 213 m μ (log ϵ 3.53) und λ_{\max} 274 m μ (log ϵ 3.78).

IR-Spektrum: 5.7 μ (C=O Lacton), 6.02 und 6.25 μ (C=C).

cis-2,2-Dihydroxy-cyclohexyldenessäure- γ -lacton (IIa): a) 2.78 g Acetoxylacton XII werden mit 50 ccm 1 *n* NaOH 6 Stdn. bei 20° verseift. Die ölige Säure (2.3 g) kristallisiert völlig durch und liefert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther Kristalle vom Schmp. 91°; Ausb. 1.55 g (71% d. Th.).

C₈H₁₀O₃ (154.2) Ber. C 62.33 H 6.54 Gef. C 62.24 H 6.56

UV-Spektrum: λ_{\max} 214 m μ (log ϵ 3.98); in $n/1000$, $n/100$ und 2 *n* NaOH wird übereinstimmend der Wert λ_{\max} 249 m μ (log ϵ 3.61) gemessen. Die Verschiebung des Maximums in alkalischer Lösung erfolgt sofort und wird durch Ansäuern rückgängig gemacht.

IR-Spektrum: 2.95 μ (OH), 5.71 μ (C=O ungesätt. γ -Lacton) und 6.02 μ (C=C), gemessen in Chloroform (2-proz. Lösung).

b) 10 g Ketosäure I werden mit 30 ccm Acetanhydrid und 0.2 g geschmolzenem Natriumacetat umgesetzt, wie bei der Darstellung des Acetoxylactons XII beschrieben ist. Das nach dem Abdestillieren des Acetanhydrids gewonnene Rohprodukt (9.06 g) wird mit 100 ccm 2 *n* NaOH 2 Stdn. bei 20° verseift. Man gewinnt nach einmaligem Umkristallisieren 4.93 g Säure vom Schmp. 88° (Ausb. 55% d. Th.).

c) 0.52 g Enollacton XIII werden mit 6 ccm 1 *n* NaOH bei 20° verseift. Die ölige Säure kristallisiert beim Anreiben mit Äther und schmilzt bei 89–90°.

Mikrohydrierung: 3.4 mg IIa nehmen in Eisessig mit Platin in 1 Stde. 1 Mol. und in 6 Stdn. 2 Moll. Wasserstoff auf (gef. 1.02 ccm, ber. 1.04 ccm).

S-Benzyl-isothiuroniumsalz: Glänzende Blättchen vom Schmp. 134–135°. UV-Spektrum: λ_{\max} 214 m μ (log ϵ 4.36). IR-Spektrum: 5.85 μ (C=O Keton).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon (XVI): Die Säure IIa wird in einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol/Schwefelsäure wenige Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Beim

Abkühlen fallen langsam orangefarbene Prismen, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 189° schmelzen.

$C_{15}H_{16}N_4O_6$ (348.3) Ber. C 51.72 H 4.63 N 16.09 Gef. C 51.82 H 4.74 N 16.03

UV-Spektrum: λ_{\max} 216 m μ (log ϵ 4.29) und λ_{\max} 363 m μ (log ϵ 4.03).

IR-Spektrum: 5.82 μ (C=O Ester ungesätt.).

2-[2,4-Dinitro-phenyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro-cinnolin-on-(3) (XVII): Das Derivat XVI wird durch Kochen in Methanol in ein hellgefärbtes Produkt umgewandelt, das durch präparative Dünnschichtchromatographie auf einer Kieselgelplatte (750 μ) vom Ausgangsmaterial abgetrennt wird (Laufmittel Benzol mit 4% Methanol). Aus Methanol blaßgelbe Täfelchen vom Schmp. 143°.

$C_{14}H_{12}N_4O_5$ (316.3) Ber. C 53.16 H 3.82 N 17.72 Gef. C 53.19 H 3.94 N 17.95

UV-Spektrum: λ_{\max} 213 m μ (log ϵ 4.45) und λ_{\max} 337 m μ (log ϵ 3.69).

IR-Spektrum: 5.98 μ (C=O Lactam).

cis-2-Hydroxy-2-methoxy-cyclohexyldenessigsäure- γ -lacton (XIV): 0.75 g der Säure IIa werden in 50 ccm absol. Methanol mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Ester wird wie üblich isoliert und aus einem Rohr bei 110° (Badtemp.)/3 Torr destilliert, bewegliche Flüssigkeit (n_D^{20} 1.4937); Ausb. 0.7 g.

$C_9H_{12}O_3$ (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 63.79 H 7.09

UV-Spektrum: λ_{\max} 214.5 m μ (log ϵ 3.99).

IR-Spektrum: 5.68 μ (C=O ungesätt. γ -Lacton) und 6.01 μ (C=C), in Chloroform (2-proz. Lösung).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Orangefarbene Kristalle vom Schmp. 189°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit XVI.

2-Chlor-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester (XIX): Zu einer Lösung von 91 g Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester (XVIII) in 300 ccm trockenem CCl_4 wird unter Rühren eine Lösung von 69 g Sulfurylchlorid in 160 ccm CCl_4 bei 15° innerhalb 1 Stde. eingetropft. Über Nacht wird Stickstoff eingeleitet und gerührt, bis keine HCl-Nebel mehr austreten. Es wird mehrmals mit Wasser und gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, um überschüss. Sulfurylchlorid zu entfernen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand bei 1 Torr destilliert: 1. Frakt. 95–99°, n_D^{20} 1.4715, 68 g; 2. Frakt. 107–123°, n_D^{20} 1.4837, 25 g.

Die 1. Frakt. besteht im wesentlichen aus dem Monochlor-ketoester XIX (Ausb. 63% d. Th.).

Verseifung: a) 3 g XIX (1. Frakt.) werden mit 10 ccm konz. Salzsäure 12 Stdn. bei 20° verseift. Die rohe Säure wird aus Äther umkristallisiert und liefert die reine 2-Chlor-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2) (XXI) vom Schmp. 143°.

$C_8H_{11}ClO_3$ (190.6) Ber. C 50.40 H 5.82 Cl 18.60 Gef. C 50.35 H 5.96 Cl 18.71

b) 1 g XIX (1. Frakt.) wird mit 10 ccm alkohol. Kalilauge 3 Stdn. bei 20° verseift. Die rohe Säure wird aus einem Rohr destilliert (100°/0.01 Torr) und aus Äther kristallisiert, Schmp. 119–120°. Die Identität mit der Säure I ist durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum erwiesen.

2,6-Dichlor-cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)-äthylester (XX): Die bei der Chlorierung mit Sulfurylchlorid gewonnene 2. Fraktion vom Sdp. 107–123°/1 Torr wird redestilliert und eine konstant siedende Fraktion bei 121–122°/0.5 Torr abgetrennt, gelbliches Öl (n_D^{20} 1.4910); Ausb. 9.9 g.

$C_{10}H_{14}Cl_2O_3$ (253.1) Ber. Cl 28.02 Gef. Cl 25.59

0.77 g der Analysenfraktion werden mit 1.1 g Kollidin 30 Min. auf 130–170° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther verdünnt, das Kollidin-hydrochlorid abgesaugt und das Filtrat mit Benzol bis zur klaren Lösung versetzt. Man schüttelt mit 4 *n* HCl, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet und destilliert den Rückstand (0.44 g) i. Vak. Das Destillat (0.3 g) liefert nach alkalischer Verseifung eine Säure vom Schmp. 146–147°, die nach dem Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit *o*-Hydroxy-phenylessigsäure³⁰⁾ identisch ist.

HCl-Abspaltung aus dem Monochlor-ketoester XIX: 71 g Ester XIX werden unter Stickstoff mit 60 g Kollidin 40 Min. auf 170–190° erhitzt. Nach Erkalten wird mit Äther versetzt, das gebildete Kollidin-hydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen; die Auswägung beträgt 44 g (86% d. Th.). Das Filtrat wird mit 4 *n* HCl, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Kochsalzlösung geschüttelt, getrocknet und der Äther abgedampft. Man fraktioniert den Rückstand bei 0.5 Torr und isoliert Fraktionen vom Sdp. 80–90° (n_D^{20} 1.477 bis 1.487); die Hauptmenge geht bei 88–90° (n_D^{20} 1.4812) über. Ausb. 40 g (67% d. Th.). UV-Spektrum: λ_{\max} 230 m μ (log ϵ 3.6–3.9).

Verseifung des Estergemisches XXII + XXIII: Verschiedene Fraktionen ungesätt. Ester aus der HCl-Abspaltung mit Kollidin werden mit der fünffachen Menge konz. Salzsäure versetzt und 3 Tage bei 40° stehengelassen. Dann wird mit 30-proz. Natronlauge unter Eiskühlung alkalisch gemacht, zur Entfernung des Neutralteils ausgeäthert und wieder mit 6 *n* H₂SO₄ angesäuert; man sättigt mit Kochsalz, äthert erschöpfend aus und isoliert nach Abdampfen der getrockneten Ätherlösung ein helles Öl; Ausb. 75–84% d. Th. Der Neutralteil enthält 11–15% der eingesetzten Estermenge.

a) **Cyclohexen-(2)-on-(1)-essigsäure-(2) (III):** Das Gemisch öligler Säuren aus der vorstehenden Verseifung wird in wenig Äther gelöst und nach Kühlen auf –30 bis –40° angeimpft (manchmal erfolgt die Kristallisation auch spontan). Es lassen sich insgesamt 40 bis 50% des Säuregemisches zur Kristallisation bringen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther schmilzt die Säure bei 103–104°.

$C_8H_{10}O_3$ (154.2) Ber. C 62.33 H 6.54 Gef. C 62.41 H 6.33

UV-Spektrum: λ_{\max} 232 m μ (log ϵ 4.01).

IR-Spektrum: 5.9 μ (C=O konj.) und 6.05 μ (C=C konj.).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Rote glänzende Blättchen vom Schmp. 229–230° aus Benzol; UV-Spektrum: λ_{\max} 377 m μ (log ϵ 4.36).

Semicarbazon: Aus Äthanol Schmp. 198–200° (Zers.); UV-Spektrum: λ_{\max} 262 m μ (log ϵ 4.34).

S-Benzyl-isothiuroniumsalz: Glänzende Blättchen vom Schmp. 151–152°.

Mikrohydrierung: 11.1 mg der Säure III nehmen mit Platin in Methanol innerhalb von 30 Min. 1.93 ccm Wasserstoff auf (ber. 1.76 ccm). Aus dem Filtrat wird nach Abdampfen des Methanols ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 203° gewonnen, das mit dem entsprechenden Derivat aus Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)³¹⁾ identisch ist.

b) Aus den Mutterlaugen der vorstehenden Kristallisation der Säure III scheidet sich bei tiefen Temperaturen nach Animpfen die Pseudosäure IIa vom Schmp. 91° ab; die Menge entspricht 15–20% des ursprünglichen Säuregemisches.

c) Die Mutterlaugen der vorstehenden Kristallisation werden bei 80–90° (Badtemp.)/0.02 Torr redestilliert. Aus dem Destillat scheidet sich nach mehrtägigem Stehenlassen eine

³⁰⁾ P. PFEIFFER und K. BAUER, Chem. Ber. 80, 7 [1947].

³¹⁾ A. SEGRE, R. VITERBO und G. PARISI, J. Amer. chem. Soc. 79, 3503 [1957].

kleine Menge Kristalle ab, die durch das IR-Spektrum und 2,4-Dinitro-phenylhydrazon als *Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)* erkannt werden.

d) Analyse des Restgemisches: Aus dem UV-Spektrum, der Fällung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und der Ozonisierung des nicht mehr kristallisierbaren Säuregemisches wird seine Zusammensetzung ermittelt³²⁾ und das Ergebnis³³⁾ durch Vergleich der UV- und IR-Spektren mit denen des künstlichen Gemisches bestätigt.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon-Molekülverbindung: Bei der vorstehenden Analyse wurden rote Blättchen vom Schmp. 205° aus Benzol erhalten; UV-Spektrum: λ_{\max} 368 m μ (log ϵ 4.37). Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, das aus einem Gemisch von je 20 mg *Säure III* und *Cyclohexanon-(1)-essigsäure-(2)* in einer Ausb. von 94% d. Th. entstand, war nach Schmp. und Spektren identisch.

Cyclohexen-(2)-on-(1)-essigsäure-(2)-äthylester (XXIII): Der flüssige Ester wird aus der *Säure III* mit äther. *Diazoäthan*-Lösung gewonnen, n_D^{20} 1.4822; UV-Spektrum: λ_{\max} 231.5 m μ (log ϵ 3.97).

Semicarbazon: Blättchen aus Äthanol vom Schmp. 187–188°; UV-Spektrum: λ_{\max} 262 m μ (log ϵ 4.29).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: a) aus XXIII: rote, verfilzte Nadeln vom Schmp. 131–132° (aus Äthanol).

b) 0.5 g des gelben 2,4-Dinitro-phenylhydrazons von VIII werden mit 0.5 g Dowex-50 und 10 ccm Benzol 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der orangerote Rückstand des Filtrats kristallisiert aus Äthanol in hellroten Nadeln vom Schmp. 131–132°. Das Derivat ist nach Schmp. und IR-Spektrum mit dem unter a) gewonnenen identisch.

Verseifung: 150 mg Ester XXIII werden mit 0.5 ccm konz. Salzsäure 2 Tage bei 20° verseift; man findet 13 mg unverseiften Ester und 109 mg kristalline Säure vom Schmp. 103 bis 104° (89% d. Th.), die mit der *Ketosäure III* identisch ist.

Umsetzung des Trimethylammoniumsalzes von IIb mit Methyljodid²¹⁾: Eine Lösung von 195 mg *Pseudosäure IIa* in 20 ccm Methanol wird mit 1.3 ccm 1*n* NaOH und 0.15 g *Trimethylamin-hydrochlorid* versetzt. Man destilliert das Lösungsmittel mehrmals unter Zugabe von frischem Benzol ab, zuletzt bei 12 Torr. Der Rückstand wird mit 10 ccm Essigester und 0.5 ccm *Methyljodid* 4 Stdn. bei 20° gerührt, bis eine weiße Suspension entstanden ist. Der Neutralteil liefert einen öligen Ester (125° Badtemp./12 Torr), UV-Spektrum λ_{\max} 232 m μ (log ϵ 3.84), der ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon in roten Nadeln vom Schmp. 148–150° bildet; UV-Spektrum: λ_{\max} 372.5 m μ (log ϵ 4.44).

$C_{15}H_{16}N_4O_6$ (348.3) Ber. C 51.72 H 4.63 N 16.09 Gef. C 51.77 H 4.75 N 16.25

Das Derivat ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters XXIII (CH₃ statt C₂H₅).

Umwandlung der Säure III in das Enollacton XIII: 0.8 g *Säure III* werden mit 6 ccm Acetanhydrid und etwas geschmolzenem Natriumacetat 4 Stdn. auf 140–160° erhitzt. Es wird, wie oben beschrieben, aufgearbeitet und bei 110° (Badtemp.)/1 Torr ein Destillat vom Brechungsindex n_D^{20} 1.5630 erhalten (0.3 g), dessen UV- und IR-Spektren mit denen des Enollactons XIII identisch sind.

³²⁾ Vgl. hierzu die Originalarbeit I. c. ¹⁾.

³³⁾ s. o. Allgemeiner Teil.