

173. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

51. Mitteilung¹⁾.

Weitere Untersuchungen über die Gültigkeitsgrenzen der *Bredt'schen Regel*. Eine Variante der *Robinson'schen Synthese* von cyclischen ungesättigten Ketonen

von V. Prelog, P. Barman und M. Zimmermann.

(4. V. 49.)

Die 1-(γ -Oxo-butyl)-cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (I), welche durch Kondensation von Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-estern mit den quaternären Basen aus 4-Dimethylamino-butanon-(2) entstehen, geben beim Erhitzen mit Salzsäure in Eisessig unter Verseifung und Decarboxylierung bicyclische α, β -ungesättigte Ketone. Wie in früheren Untersuchungen²⁾ gezeigt werden konnte, besitzen diese letzteren die Konstitution II, wenn das Ausgangsprodukt I einen 6- oder 7-gliedrigen Ring enthält, und die Konstitution III, wenn es sich um eine 9- oder mehrgliedrige Verbindung handelt. Das Ausgangsprodukt I mit einem 8-gliedrigen Ring liefert ein Gemisch der bicyclischen Verbindungen II und III. Diese Ergebnisse sind deshalb interessant, weil die Verbindungen III formell gegen die *Bredt'sche Regel* verstossen, welche eine Doppelbindung am Brückenkopf eines bicyclischen Systems nicht erlaubt. Es liessen sich also auf Grund dieser Versuche gewisse Aussagen über die bisher unbekannten Gültigkeitsgrenzen der *Bredt'schen Regel* machen. Wir wollten nun prüfen, wie weit diese Aussagen von dem angewandten Verfahren abhängig sind.

O. Wichterle und Mitarbeiter³⁾ fanden, dass sich die Verbindungen, welche den γ -Chlor-crotyl-Rest, $\text{CH}_3\text{—CCl—CH—CH}_2\text{—}$, enthalten, durch Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure bei Zimmertemperatur in die γ -Oxo-butyl-Derivate mit dem Rest $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ überführen lassen. Wenn die Molekel geeignete reaktive Gruppen enthält, so finden dabei weitere Reaktionen, z. B. Cyclisierungen unter Wasserabspaltung statt. In Fortsetzung unserer erwähnten Arbeiten über die Cyclisierung der 1-(γ -Oxo-butyl)-cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester haben wir nun untersucht, wie sich die ent-

¹⁾ 50. Mitt., Helv. **32**, 1187 (1949).

²⁾ V. Prelog, M. M. Wirth und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1425 (1946); V. Prelog, L. Ruzicka, P. Barman und L. Frenkiel, Helv. **31**, 92 (1948).

³⁾ O. Wichterle, Collect. Trav. chim. Tchecosl. **12**, 93 (1947); O. Wichterle und M. Hudlický, ibid. **12**, 101, 129 (1947); M. Hudlický, ibid. **13**, 206 (1948); O. Wichterle, J. Procházka und J. Hofman, ibid. **13**, 300 (1948).

sprechenden 1-(γ -Chlor-crotyl)-Derivate IV bei der Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure verhalten. Zu diesem Zwecke wurden diese letzteren bisher unbekannten Verbindungen mit 6-, 7-, 8- und 13-gliedrigem Ring hergestellt, indem man das γ -Chlor-crotylchlorid¹⁾ [1,3-Dichlor-buten-(2)] auf die Natriumsalze der Cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester einwirken liess.

Es mussten dabei bestimmte Reaktionsbedingungen eingehalten werden, da sonst unter dem Einfluss des Natriumäthylates, welches als Kondensationsmittel dient, der Ring in der Verbindung IV unter Bildung von α -(γ -Chlor-crotyl)-dicarbonsäure-ester (V) aufgespalten wird. Ähnliche Ringspaltungen wurden schon von anderen Autoren²⁾ beobachtet. Die α -(γ -Chlor-crotyl)-dicarbonsäuren geben durch Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure die entsprechenden α -(γ -Oxo-butyl)-dicarbonsäuren VI, wie sich am Beispiel der α -(γ -Chlor-crotyl)-pimelinsäure zeigen liess.

Aus den 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-estern (IV) bilden sich durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure erwartungsgemäss chlorfreie, bicyclische Verbindungen. Es findet jedoch dabei keine Decarboxylierung statt, so dass man als Reaktionsprodukte nicht die ungesättigten, bicyclischen Ketone II oder III erhält, sondern es entstehen in diesem Falle ungesättigte, bicyclische β -Keto-carbonsäure-ester bzw. die entsprechenden freien Säuren, deren Konstitution auf Grund folgender Tatsachen ermittelt werden konnte.

Alle erhaltenen β -Keto-carbonsäure-ester geben bei der Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth* etwa 1 Mol Essigsäure. Daraus lässt sich schliessen, dass die Kondensation unabhängig von der Ringgrösse unter Bildung eines Methyl-bicyclo-[1,3,x]-alken-Systems stattfindet und nicht wie bei den analogen (γ -Oxo-butyl)-Derivaten mit einer kleineren Ringgliederzahl Produkte mit Bicyclo-[0,4,x]-alken-Gerüst gibt.

Die niedrigeren Ringhomologen unterscheiden sich jedoch von den höheren durch die Lage der Doppelbindung. Wie die Absorptionsspektren im Ultraviolett mit starken Absorptionsbanden bei 250 m μ zeigen, liegt die Doppelbindung in den Reaktionsprodukten mit 8- und 13-gliedrigem Ring in α , β -Stellung zum Carbonyl (vgl. Fig. 1, Kurve 2). Diese besitzen demnach die Konstitution VIIa. Die Absorptionsspektren der niedrigeren Ringhomologen mit 6- und 7-gliedrigem Ring enthalten dagegen die für die α , β -ungesättigten Ketone

¹⁾ Es wurde das stabilere, niedrigersiedende Isomere verwendet. Vgl. darüber *L. F. Hatch* und *S. G. Ballin*, *Am. Soc.* **71**, 1039 (1949).

²⁾ *D. A. Duff* und *Ch. K. Ingold*, *Soc.* **1934**, 92; *H. M. E. Cardwell*, *Soc.* **1949** (im Druck). Wir danken Dr. *Cardwell* für die lebenswürdige Mitteilung seiner Ergebnisse.

charakteristische Bande nicht (Fig. 1, Kurve 1). Wir schreiben ihnen deshalb die Konstitution VIIIa mit der β,γ -Stellung der Doppelbindung zu.

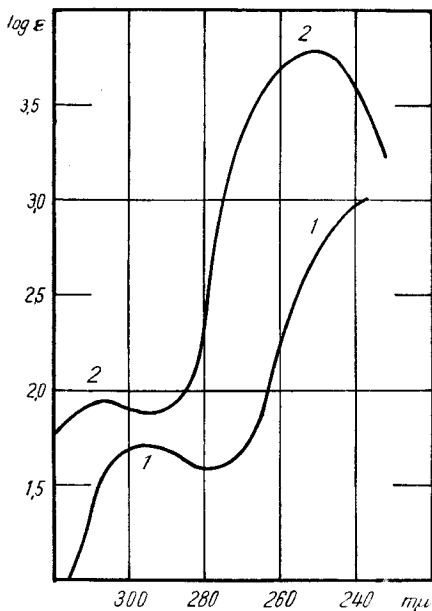


Fig. 1.

Die ungesättigten β -Keto-carbonsäure-ester VIIa und VIIIa lassen sich alkalisch zu den entsprechenden freien β -Keto-carbonsäuren VIIb und VIIIb verseifen. Diese besitzen die Doppelbindung in analoger Lage, wie die Ester (vgl. Fig.: Kurve 1 ($n = 6$), Kurve 2 ($n = 7$) und Kurve 3 ($n = 8$)).

Bemerkenswert ist der Unterschied in der Leichtigkeit, mit welcher die ringhomologen β -Keto-carbonsäuren Kohlendioxyd abspalten. Die Säure mit 13-gliedrigem Ring decarboxyliert schon während der alkalischen Verseifung. Als Reaktionsprodukt wurde das α,β -ungesättigte Keton III ($n = 13$) erhalten, welches auch durch Cyclisierung der entsprechenden (γ -Oxo-butyl)-Verbindung I ($n = 13$) entsteht. Die niedrigeren ringhomologen β -Keto-carbonsäuren lassen sich dagegen isolieren. Während sich die Verbindungen VIIIb mit 7-gliedrigem Ring und VIIb mit 8-gliedrigem Ring glatt durch Erhitzen mit Chinolin auf 240° zu den entsprechenden Ketonen IX ($n = 7$) und III ($n = 8$)¹⁾ decarboxylieren lassen, bleibt die β -Keto-carbonsäure mit 6-gliedrigem Ring VIIIb ($n = 6$) auch bei diesen

¹⁾ Helv. **31**, 95 (1948).

sehr energischen Reaktionsbedingungen praktisch unverändert. Ein ähnliches Verhalten zeigen bekanntlich einige andere bicyclische β -Keto-säuren mit der Carboxylgruppe am Brückenkopf, wie z. B. die Keto-pinsäure und die Camphenon-säure¹⁾. Wenn man annimmt, dass die Abspaltung von Kohlendioxyd zu einem Carbanion führt, welches bei der Decarboxylierung von β -Keto-carbonsäuren durch Mesomerie mit dem Carbonyl stabilisiert wird, so ist es vom Standpunkt der „Transition-state“-Theorie verständlich, dass bei Verbindungen, bei welchen die Stabilisierung durch Mesomerie sterisch gehindert ist, die Decarboxylierung erschwert wird²⁾.

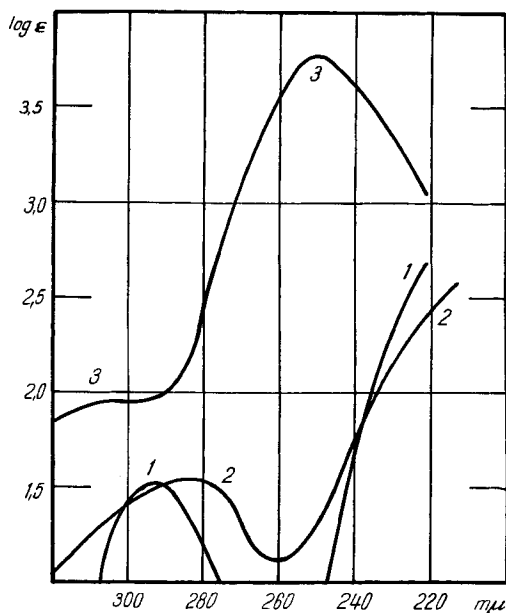


Fig. 2.

Auch bei den durch Decarboxylierung der β -Keto-carbonsäuren VIIIb und VIIb erhaltenen ungesättigten Ketonen liegt die Doppelbindung in derselben Lage wie in den entsprechenden β -Keto-säuren. Auf Grund der Absorptionsspektren im Ultraviolett lässt sich schliessen, dass sie in der Verbindung mit 7-gliedrigem Ring die β,γ -Stellung einnimmt (vgl. Fig. 3, Kurve 1). In den höheren Ringhomologen mit 8- und 13-gliedrigem Ring ist dagegen ein $C=C-C=O$ -System enthalten (vgl. Fig. 3, Kurven 2 und 3), in welchem die Doppelbindung am Brückenkopf liegt und demnach formell der *Bredt'schen* Regel nicht entspricht.

¹⁾ J. Bredt, J. pr. [2], **148**, 221 (1939).

²⁾ Vgl. M. J. S. Dewar, The Electronic Theory of Organic Chemistry, Oxford 1949, S. 108; H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin, Helv. **31**, 514 (1948).

Dadurch konnte aber noch eindringlicher als früher gezeigt werden, dass die *Bredt'sche* Regel ihre Gültigkeit bei Bicyclo-[1,3,x]-alken-Derivaten verliert, wenn der grössere Ring mindestens 8 Ringglieder enthält. Bei den sonst analog gebauten Verbindungen steht, wenn der Ring 8-gliedrig ist, die Doppelbindung in der konjugierten α, β -Stellung. Bei den nächst kleineren Ringhomologen mit 7-gliedrigem Ring dagegen steht sie in der nichtkonjugierten β, γ -Stellung und lässt sich nicht in die konjugierte Lage umlagern.

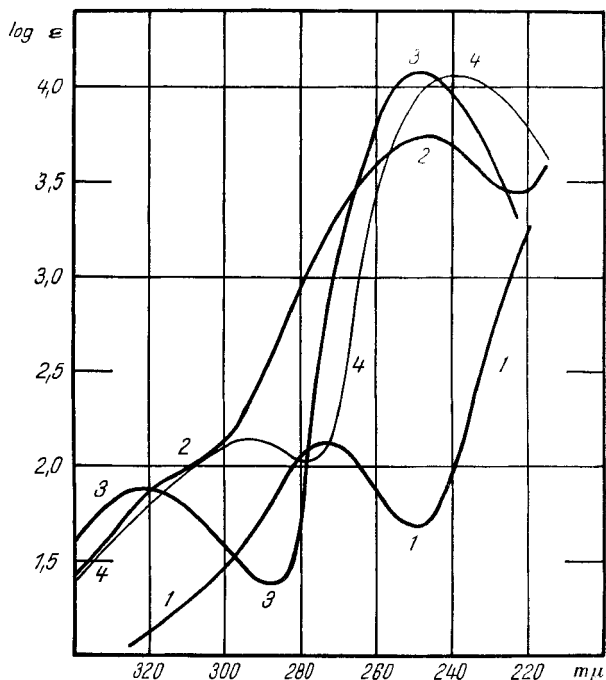
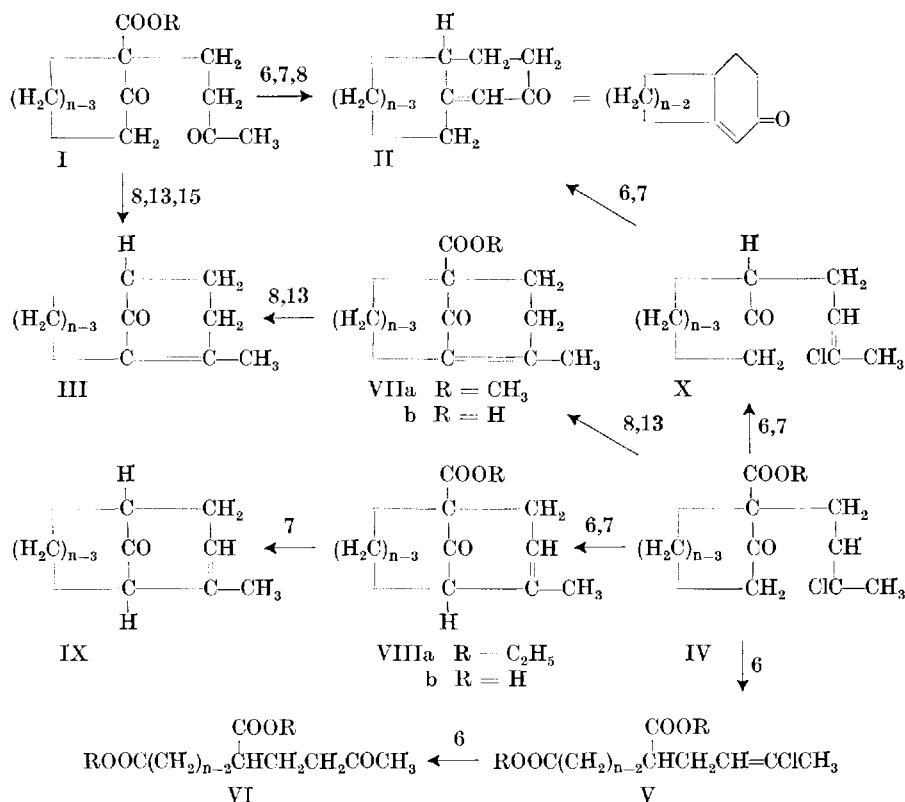


Fig. 3.

Wie die Modellbetrachtungen zeigen, wäre in diesem letzteren Falle die Bildung des bicyclischen Systems mit einer Doppelbindung am Brückenkopf aus sterischen Gründen mit einer starken Deformation des planaren, trigonalen σ -Elektronen-Systems¹⁾ am Brücken-Kohlenstoffatom verbunden. Die dadurch bedingte Änderung der Form und der räumlichen Lage der „Bahn“ des vierten Elektrons würde zu einer Entkopplung des π -Elektronen-Systems der Doppelbindung und zu einer Erhöhung des Energieniveaus führen, die eine solche Doppelbindung sehr instabil machen würde. Unserer Ansicht nach stellen also die Tatsachen, welche durch die *Bredt'sche* Regel beschrieben werden, eine sterische Hinderung der Resonanz

¹⁾ Vgl. C. A. Coulson, Quart. Rev. **1**, 144 (1947).

der beiden π -Elektronen bei einer Doppelbindung dar. Sie gehören demnach zu den einfachsten Fällen der sterischen Hinderung der Resonanz von π -Elektronen, welche in der letzten Zeit bei konjugierten Systemen von mehreren Doppelbindungen oft beobachtet und untersucht wurde¹⁾.



Wir möchten noch auf die Abhängigkeit des Extinktionskoeffizienten der bei $250\text{ m}\mu$ liegenden Absorptionsbande bei den α, β -ungesättigten Verbindungen VII und III von der Ringgrösse aufmerksam machen, welche sehr wahrscheinlich ebenfalls eine Folge der sterischen Hinderung der Resonanz, in diesem Falle der π -Elektronenpaare der Doppelbindung und des Carbonyls darstellt. Bei den α, β -ungesättigten Ketonen III wurden z. B. folgende Werte beobachtet: $n = 8$: $\log \epsilon = 3,75$, $n = 9^2$: $\log \epsilon = 3,9$, $n = 10^2$: $\log \epsilon = 4,1$, $n = 13$:

¹⁾ Vgl. *M. J. S. Dewar, The Electronic Theory of Organic Chemistry*, Oxford 1949, S. 200.

²⁾ *Helv.* **31**, 96, 97 (1948).

$\log \varepsilon = 4,1$, $n = 15^1$): $\log \varepsilon = 4,15$. Die Modelle zeigen deutlich, dass in Verbindungen mit kleineren Ringen die Doppelbindung nicht in einer Ebene mit dem Carbonyl liegen kann.

Der Unterschied im Verlauf der Cyclisierung bei den analogen (γ -Oxo-butyl)- und (γ -Chlor-crotyl)-Derivaten I und IV liegt wahrscheinlich darin, dass bei der Cyclisierung der ersteren mit wässriger Salzsäure in Eisessig zuerst die Verseifung und Decarboxylierung und dann erst die Cyclisierung stattfindet. Die 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (IV) lassen sich nämlich durch Kochen mit Salzsäure und Eisessig unter Bildung von 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2) (X) verseifen und decarboxylieren. Die letzteren geben bei 6- und 7-gliedrigem Ring unter Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure ebenso wie die (γ -Oxo-butyl)-Verbindungen I die α, β -ungesättigten Ketone II. Diese Reaktionen stellen eine Variante der bekannten *Robinson'schen* Synthese²⁾ der interessanten Verbindungsgruppe dar, unter Verwendung des technisch leicht zugänglichen γ -Chlor-crotyl-chlorids³⁾ an Stelle der quaternären Base aus 4-Dimethylamino-butanon-(2) („*Mannich-Base*“).

Wir danken den HH. Dr. O. Wichterle und Dr. M. Hudlický, Praha, für die liebenswürdige Überlassung von 1,3-Dichlor-buten-(2).

Experimenteller Teil⁴⁾.

1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (IV, $n = 6$).

Zu einer kalten Lösung von Natriumalkoholat, welche durch Auflösen von 0,7 g Natrium in 20 cm³ absolutem Alkohol hergestellt worden war, fügte man zuerst 5,2 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und dann 4,5 g 1,3-Dichlor-buten-(2) zu. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluss gekocht und darauf in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene farblose Öl wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 0,05 mm 87–90°; Ausbeute 6,4 g (84% d. Th.).

3,521 mg Subst. gaben 7,787 mg CO₂ und 2,326 mg H₂O

C₁₃H₁₉O₃Cl Ber. C 60,34 H 7,40% Gef. 60,35 H 7,39%

Das Phenyl-semicarbazon wurde viermal aus Chloroform-Methanol umgelöst und schmolz bei 142°.

3,846 mg Subst. gaben 8,627 mg CO₂ und 2,274 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₃N₃Cl Ber. C 61,29 H 6,69 Gef. C 61,21 H 6,62%

$\Delta^{3,4}$ -4-Methyl-bicyclo-[1, 3, 3]-nonenon-(9)-carbonsäure-(1) (VIII, $n = 6$).

5,43 g 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurden in 11 g konz. Schwefelsäure 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde darauf auf Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die gründlich mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschenen ätherischen Auszüge hinterliessen beim Ein-

¹⁾ Helv. **29**, 1426 (1946).

²⁾ E. C. Du Feu, F. J. McQuillin und R. Robinson, Soc. **1937**, 53.

³⁾ Unter der Bezeichnung DCB erhältlich bei E. I. du Pont de Nemours, Wilmington, Delaware.

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

dampfen 2,26 g (48,5% d. Th.) des farblosen, öligen Äthylesters der bicyclischen Säure, Sdp._{0,1 mm} 82–84°. Aus den alkalischen wässrigen Auszügen fielen beim Ansäuern 1,02 g (25% d. Th.) der krystallinen freien Säure aus.

Der ölige Äthylester wurde zur Analyse im Hochvakuum rektifiziert.

3,380 mg Subst. gaben 8,662 mg CO₂ und 2,413 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₃ Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 69,94 H 7,99%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 1, Kurve 1).

Das Phenyl-semicarbazon des Äthylesters schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 206–207°.

3,658 mg Subst. gaben 9,067 mg CO₂ und 2,327 mg H₂O
 C₂₀H₃₅O₃N₃ Ber. C 67,58 H 7,09% Gef. C 67,64 H 7,12%

Das Absorptionsmaximum des in alkoholischer Lösung aufgenommenen Absorptionsspektrums lag bei 250 m μ (log ϵ = 4,4).

Die freie Säure, welche direkt aus dem Cyclisierungsprodukt erhalten wurde, ist identisch mit der Säure, welche durch alkalische Verseifung des Äthylesters entsteht. 1,33 g Ester wurden 4 Stunden am Rückfluss mit 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Nach Umlösen aus Benzol schmolzen die farblosen Krystalle bei 139°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

3,818 mg Subst. gaben 9,498 mg CO₂ und 2,468 mg H₂O
 C₁₁H₁₄O₃ Ber. C 68,02 H 7,27% Gef. C 67,89 H 7,23%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*:

61,35 mg Subst. verbr. 21,15 cm³ 0,01-n. NaOH
 Gef. 0,7 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 2, Kurve 1).

0,9 g der Säure wurden 30 Minuten mit 4 cm³ Chinolin auf 250° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man das unveränderte Ausgangsmaterial zurück.

4-Methyl-bicyclo-[1, 3, 3]-nonanon-(9)-carbonsäure-(1).

0,13 g der ungesättigten bicyclischen Säure hydrierte man in Feinsprit mit 0,10 g vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator, wobei 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wurde. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert, Smp. 142°. Durch Erhitzen mit Chinolin während 30 Minuten auf 250° wurde die Säure nicht verändert.

3,622 mg Subst. gaben 8,943 mg CO₂ und 2,684 mg H₂O
 C₁₁H₁₆O₃ Ber. C 67,32 H 8,22% Gef. C 67,38 H 8,30%

1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2) (X, n = 6).

6,3 g 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurden durch Kochen über Nacht mit 25 cm³ konz. Salzsäure und 50 cm³ Eisessig verseift und decarboxyliert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4,5 g (73% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{12 mm} 120–130°.

Das Phenyl-semicarbazon des Ketons schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 150–151°.

3,750 mg Subst. gaben 8,749 mg CO₂ und 2,298 mg H₂O
 C₁₇H₂₂ON₃Cl Ber. C 63,84 H 6,93% Gef. C 63,67 H 6,84%

$\Delta^{1,9}$ -Octalon-(2) (II, $n = 6$).

3,27 g 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclohexanon-(2) wurden vorsichtig mit 6 cm³ konz. Schwefelsäure unterschichtet und vorsichtig umgerührt. Nach der anfänglich stürmischen Entwicklung von Chlorwasserstoff rührte man das Reaktionsgemisch kräftig 20 Stunden. Die Aufarbeitung ergab 2,0 g (74% d. Th.) des öligen ungesättigten Ketons vom Sdp. 13 mm 120—125°.

3,628 mg Subst. gaben 10,623 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O
 C₁₀H₁₄O Ber. C 79,95 H 9,30% Gef. C 79,91 H 9,40%

Das Semicarbazon schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 205°¹⁾.

C₁₁H₁₇ON₃ Ber. C 63,74 H 8,27% Gef. C 63,74 H 8,35%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 3, Kurve 4).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon wurde aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert, Smp. 170—171°¹⁾.

C₁₆H₁₈O₄N₄ Ber. C 58,17 H 5,49% Gef. C 57,96 H 5,77%

Das in Alkohol aufgenommene Absorptionsspektrum im U.V. zeigte die für die 2,4-Dinitro-phenyl-hydrzone der α,β -ungesättigten Ketone charakteristische Absorptionsmaxima bei 260 m μ ($\log \epsilon = 4,34$) und 375 m μ ($\log \epsilon = 4,50$).

Das Phenyl-semicarbazon des $\Delta^{1,9}$ -Octalons-(2) schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 198—199°.

3,630 mg Subst. gaben 9,569 mg CO₂ und 2,409 mg H₂O
 C₁₇H₂₁ON₃ Ber. C 72,05 H 7,47% Gef. C 71,94 H 7,43%

Bei einem zweiten Versuch erhielten wir aus 5,2 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester 2,3 g $\Delta^{1,9}$ -Octalon-semicarbazon (Gesamtausbeute 36% d. Th.).

 α -(γ -Chlor-crotyl)-pimelinsäure (V, $n = 6$).

Zu einer Lösung von 2,07 g Natrium in 50 cm³ absolutem Alkohol und 50 cm³ absolutem Benzol gab man 15,3 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 14 g 1,3-Dichlor-buten-(2) zu und kochte das Gemisch 4 Stunden unter Rückfluss. Die Aufarbeitung ergab 23 g (84% d. Th.) des farblosen Diäthylesters vom Sdp. 0,03 mm 116—120°.

3,806 mg Subst. gaben 8,181 mg CO₂ und 2,779 mg H₂O
 C₁₅H₂₅O₄Cl Ber. C 59,10 H 8,27% Gef. C 58,66 H 8,17%

Die freie Säure erhielt man durch 30-stündiges Verseifen des Diäthylesters mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss. Zur Analyse wurde 5mal aus Ligroin-Essigester umkristallisiert, Smp. 57—58°.

3,798 mg Subst. gaben 7,368 mg CO₂ und 2,297 mg H₂O
 C₁₁H₁₇O₄Cl Ber. C 53,11 H 6,84% Gef. C 52,94 H 6,77%

 α -(γ -Oxo-butyl)-pimelinsäure (VI, $n = 6$).

Eine Lösung von 1 g α -(γ -Chlor-crotyl)-pimelinsäure in 2 cm³ konz. Schwefelsäure wurde 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die erhaltene Säure (0,7 g, d. i. 83% d. Th.) schmolz nach Umlösen aus Ligroin und Essigester bei 85—86°.

3,830 mg Subst. gaben 8,020 mg CO₂ und 2,609 mg H₂O
 C₁₁H₁₈O₅ Ber. C 57,39 H 7,82% Gef. 57,15 H 7,62%

¹⁾ E. C. Du Feu, F. J. McQuillin und R. Robinson, Soc. 1937, 56, geben an: Semicarbazon Smp. 208°, 2,4-Dinitro-phenylhydrazon Smp. 168°.

1-(γ -Chlor-crotyl)-cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (IV, $n = 7$).

Aus 5 g Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 4,1 g 1,3-Dichlorbuten-(2) wurden, analog wie bei dem niedrigeren Homologen beschrieben, 6,2 g (84% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,1 mm} 109–110° erhalten. Zur Analyse wurde zweimal im Hochvakuum rektifiziert.

4,069 mg Subst. gaben 9,189 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O
 C₁₄H₂₁O₃Cl Ber. C 61,64 H 7,76% Gef. C 61,63 H 7,76%

1^{7,8}-7-Methyl-bicyclo-[1,3,4]-decenon-(10)-carbonsäure-(1) (VIII, $n = 7$).

In einem mit Rührer, Tropftrichter, Zuleitungs- und Ableitungsrohr versehenen Dreihalsschliffkolben tropfte man unter starkem Rühren 12,0 g 1-(γ -Chlor-crotyl)-cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester in 15 g konz. Schwefelsäure ein. Der gebildete Chlorwasserstoff wurde mit Stickstoff in eine Waschflasche mit Natronlauge übergeführt und der Verlauf der Reaktion durch Titration mit Chlorwasserstoff verfolgt. Nach 3 Stunden waren 97% des theoretisch berechneten Chlorwasserstoffs abgespalten. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Eis versetzt und wie üblich in saure und neutrale Anteile aufgetrennt. Man erhielt 0,38 g (4,5% d. Th.) einer krystallinen Säure und 6,79 g (65% d. Th.) eines öligen Äthylesters vom Sdp._{0,01 mm} 90–92°. Zur Charakterisierung wurden aus dem letzteren ein Semicarbazon und ein Phenyl-semicarbazon hergestellt.

Das Semicarbazon des Äthylesters schmolz nach Umkrystallisierung aus Alkohol bei 189°.

3,792 mg Subst. gaben 8,547 mg CO₂ und 2,689 mg H₂O
 C₁₅H₂₃O₃N₃ Ber. C 61,41 H 7,90% Gef. C 61,31 H 7,94%

Das Phenyl-semicarbazon des Äthylesters bildete aus Chloroform-Methanol farblose Krystalle vom Smp. 222°.

3,861 mg Subst. gaben 9,626 mg CO₂ und 2,618 mg H₂O
 C₂₁H₂₇O₃N₃ Ber. C 68,27 H 7,37% Gef. C 68,04 H 7,59%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen und zeigte ein Absorptionsmaximum bei 250 $m\mu$ mit einem $\log \epsilon = 4,5$.

Die freie Säure wurde aus dem Ester durch 4-stündiges Verseifen unter Rückfluss mit 10-proz. methanolischer Kalilauge hergestellt. Sie war identisch mit der direkt aus dem Cyclisierungsprodukt isolierten Säure und schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform bei 174°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° (!) sublimiert.

3,772 mg Subst. gaben 9,579 mg CO₂ und 2,629 mg H₂O
 C₁₂H₁₆O₃ Ber. C 69,21 H 7,75% Gef. C 69,30 H 7,80%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*.

70,6 mg Subst. verbr. 23,3 cm³ 0,01-n. NaOH
 Gef. 0,7 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 2, Kurve 2).

1^{7,8}-7-Methyl-bicyclo-[1,3,4]-decenon-(10) (IX, $n = 7$).

1,92 g der β -Keto-carbonsäure wurden mit 8 cm³ Chinolin auf 245° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation erhielt man 1,36 g (88% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp._{0,05 mm} 55°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum rektifiziert.

3,606 mg Subst. gaben 10,609 mg CO₂ und 3,204 mg H₂O
 C₁₁H₁₆O Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,28 H 9,94%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 1, Kurve 1).

Das Keton gab mit Semicarbazid leicht ein Semicarbazon, welches nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform bei 223° schmolz.

3,644 mg Subst. gaben 8,692 mg CO₂ und 2,836 mg H₂O

C₁₂H₁₉ON₃ Ber. C 65,13 H 8,65% Gef. C 65,10 H 8,71%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum im U.V. zeigte ein für die Semicarbazone nichtkonjugierter Ketone charakteristisches Absorptionsmaximum bei 226 mμ, log ε = 4,2.

1-(γ-Chlor-crotyl)-cycloheptanon-(2) (X, n = 7).

5,0 g 1-(γ-Chlor-crotyl)-cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurden durch Kochen am Rückfluss mit 20 cm³ konz. Salzsäure und 40 cm³ Eisessig während 12 Stunden verseift und decarboxyliert. Die neutralen Verseifungsprodukte bildeten ein farbloses Öl vom Sdp._{11 mm} 137—142°. Ausbeute 2,8 g (76% d. Th.).

Das Phenyl-semicarbazon des Ketons schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 129—130°.

3,782 mg Subst. gaben 8,963 mg CO₂ und 2,416 mg H₂O

C₁₈H₂₄ON₃Cl Ber. C 64,75 H 7,25% Gef. C 64,67 H 7,25%

Δ^{1,11}-Bicyclo-[0, 4, 5]-undecen-on-(10) (II, n = 7).

2,6 g 2-(γ-Chlor-crotyl)-cycloheptanon-(1) wurden 12 Stunden energisch mit 6 cm³ konz. Schwefelsäure gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 1,3 g (62% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{11 mm} 135—137°.

Das daraus hergestellte Semicarbazon schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 212—214°.

3,784 mg Subst. gaben 9,002 mg CO₂ und 2,859 mg H₂O

C₁₂H₁₉ON₃ Ber. C 65,13 H 8,65% Gef. C 64,92 H 8,46%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum im U. V. zeigte ein für die Semicarbazone α, β-ungesättigter Ketone charakteristisches Absorptionsmaximum bei 270 mμ, log ε = 4,5.

1-(γ-Chlor-crotyl)-cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (IV, n = 8).

Aus 2,15 g Cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester erhielt man auf übliche Weise 2,59 g (81,5% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,05 mm} 95—96°.

3,670 mg Subst. gaben 8,297 mg CO₂ und 2,542 mg H₂O

C₁₄H₂₁O₃Cl Ber. C 61,64 H 7,76% Gef. C 61,70 H 7,75%

Δ^{7,8}-8-Methyl-bicyclo-[1, 3, 5]-undecenon-(11)-carbonsäure-(1) (VII, n = 8).

2,45 g 1-(γ-Chlor-crotyl)-cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester liess man eine Woche mit 2,5 g konz. Schwefelsäure stehen. Durch die übliche Aufarbeitung des Reaktionsproduktes liessen sich 0,23 g (12% d. Th.) einer krystallinen Säure und 1,71 g (80% d. Th.) eines krystallinen Esters gewinnen.

Der Methylester der β-Keto-carbonsäure schmolz nach Umkrystallisieren aus Petroläther bei 70—71°. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum sublimiert.

3,792 mg Subst. gaben 9,890 mg CO₂ und 2,936 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₃ Ber. C 71,15 H 8,53% Gef. C 71,18 H 8,66%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*.

61 mg Subst. verbr. 17,2 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 0,7 Äqu. CH₃COOH

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 1, Kurve 2).

Die Verbindung blieb bei der Behandlung mit *Girard*-Reagens T im nichtreagierenden Anteil und liess sich weder in ein Oxim, noch in ein Semicarbazon überführen.

Die freie Säure schmolz nach Umkrystallisieren aus Benzol bei 175°. Sie wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° (!) sublimiert.

3,523 mg Subst. gaben 9,050 mg CO₂ und 2,538 mg H₂O

C₁₃H₁₈O₃ Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,10 H 8,06%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 2, Kurve 3).

$\Delta^{7,8}$ -8-Methyl-bicyclo-[1, 3, 5]-undecenon-(11) (III, n = 8).

Das Keton wurde durch Decarboxylierung der β -Keto-carbonsäure mit 5 cm³ Chinolin bei 240° erhalten. Ausbeute 90% der Theorie, Sdp._{0,1 mm} 100–110°.

0,45 g des farblosen Öls wurden mit *Girard* Reagens T behandelt, wobei 0,44 g in dem nichtreagierenden Anteil gefunden wurden. Zur Analyse wurde dreimal im Hochvakuum rektifiziert.

3,642 mg Subst. gaben 10,790 mg CO₂ und 3,314 mg H₂O

C₁₂H₁₈O Ber. C 80,86 H 10,18% Gef. C 80,85 H 10,18%

Das Absorptionsspektrum im U.V. wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen (Fig. 3, Kurve 2). Das von Hrn. Dr. H. Günthard aufgenommene Absorptionsspektrum im I.R. war praktisch identisch mit dem Infrarotspektrum der früher¹⁾ durch Cyclisation von 1-(γ -Oxo-butyl)-cyclooctanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester erhaltenen Verbindung, der wir dieselbe Konstitution zuschreiben.

$\Delta^{12,13}$ -13-Methyl-bicyclo-[1, 3, 10]-hexadecenon-(16) (III, n = 13).

Aus 4,0 g Cyclotridecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester erhielt man 3,26 g des dickflüssigen rohen 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclotridecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylesters (IV, n = 13). Sdp._{0,05 mm} 130–135°.

3,0 g dieses Rohproduktes wurden mit 6 g konz. Schwefelsäure eine Woche bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 2,4 g eines zähflüssigen, öligen Methylesters der $\Delta^{12,13}$ -13-Methyl-bicyclo-[1, 3, 10]-hexadecanon-(16)-carbonsäure-(1) (VII, n = 13), Sdp._{0,06 mm} 120°.

1,8 g des Esters wurden 4 Stunden unter Rückfluss mit 20 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge gekocht. Aus dem Verseifungsprodukt wurden 1,04 g (70% d. Th.) des krystallinen Ketons III (n = 13) erhalten, welches durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 59,5°.

3,643 mg Subst. gaben 10,971 mg CO₂ und 3,715 mg H₂O

C₁₇H₂₈O Ber. C 82,20 H 11,36% Gef. C 82,18 H 11,41%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*.

58 mg Subst. verbr. 17,8 cm³ 0,01-n. NaOH

Gef. 0,76 Äqu. CH₃COOH

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum im U.V. zeigt ein für α,β -ungesättigte Ketone charakteristisches Absorptionsmaximum bei 250 m μ , log ϵ = 4,1 (vgl. Fig. 3, Kurve 3).

¹⁾ Helv. **31**, 96 (1948).

Der Cyclotridecanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester wurde nach den früher beschriebenen Verfahren aus Cyclotridecanon hergestellt, Smp. 64° (aus Petrol-äther).

3,571 mg Subst. gaben 9,267 mg CO₂ und 3,286 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O₃ Ber. C 70,82 H 10,30% Gef. C 70,82 H 10,30%

Das daraus wie üblich hergestellte 1-(γ -Oxo-butyl)-Derivat I, n = 13, wurde direkt mit Eisessig und Salzsäure behandelt. Man erhielt so eine Verbindung, welche nach Umlösen aus verdünntem Alkohol bei 60° schmolz und mit der aus dem 1-(γ -Chlor-crotyl)-Derivat hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3,658 mg Subst. gaben 11,031 mg CO₂ und 3,722 mg H₂O
 C₁₇H₂₈O Ber. C 82,20 H 11,36% Gef. C 82,30 H 11,39%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Die durch Umsetzung von γ -Chlor-crotyl-chlorid [1,3-Dichlor-buten-(2)] mit Natrium-cyclanon-(2)-carbonsäure-(1)-estern erhaltenen Verbindungen IV gehen durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure in ungesättigte β -Keto-carbonsäureester über, welche je nach der Ringgrösse des Ausgangsmaterials die Konstitution VIIIa (n = 6, 7) oder VIIa (n = 8, 13) besitzen.

2. Die den Estern entsprechenden bicyclischen β -Keto-carbonsäuren VIIIb und VIIb lassen sich decarboxylieren, wenn der eine Ring 7-, 8- oder 13-gliedrig ist und gehen dabei in ungesättigte Ketone über, welche je nach der Ringgrösse die Konstitution IX (n = 7) oder III (n = 8, 13) besitzen. Die β -Keto-carbonsäure VIIIb (n = 6) liess sich nicht decarboxylieren.

3. Die Verbindungen VII und III, mit der Doppelbindung am Brückenkopf, bilden formelle Ausnahmen von der *Bredt'schen* Regel. Die Tatsachen, welche durch die *Bredt'sche* Regel umfasst werden, können als eine sterische Hinderung der Resonanz der π -Doppelbindungselektronen aufgefasst werden.

4. Durch saure Verseifung und Decarboxylierung der Verbindungen IV (n = 6, 7) lassen sich die 1-(γ -Chlor-crotyl)-cyclanone-(2) (X, n = 6, 7) erhalten, welche bei Behandlung mit konz. Schwefelsäure die α, β -ungesättigten Ketone II (n = 6, 7) geben. Diese Reaktionen stellen eine Variante des bisher zur Synthese solcher Verbindungen angewandten *Robinson'schen* Verfahrens dar.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.