

lische Silbernitratlösung als auch das Tollens-Reagenz reduzieren, α,β -ungesättigte γ -Lactone dagegen nur das Tollens-Reagenz. Mit Anilin geben β,γ -ungesättigte Lactone bei Zimmertemperatur in 24 Stunden das Anilid der γ -Ketosaure; α,β -ungesättigte Lactone reagieren unter diesen Bedingungen nicht. Lacton I reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und Tollens-Reagenz, Lacton III allein Tollens-Reagenz.

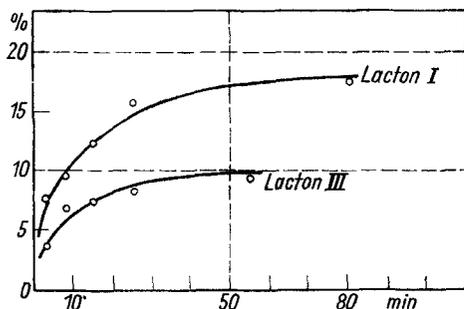


Abb. 1. Das Zeit-Umsatz-Diagramm der Verseifung von Lacton I und Lacton III in 0,001 molarer Lösung bei 0° C.

Weiterhin zeigten *R. P. Linstead*⁶⁾ und Mitarbeiter, daß die Verseifungsgeschwindigkeit bei α,β -ungesättigten γ -Lactonen kleiner ist als bei β,γ -ungesättigten γ -Lactonen. Dieser Unterschied der Verseifungsgeschwindigkeit ist dadurch bedingt, daß die erstgenannten Lactone von einer echten Oxysäure abgeleitet werden können und daher stabiler sind als die letztgenannten, die Lactone einer enolisierten Ketosaure darstellen. Die Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Lactone bei ver-

schiedenen Konzentrationen und verschiedenen Temperaturen durch Aufstellung von Zeitumsatzdiagrammen ergab nun, daß die Verseifungsgeschwindigkeit des Lactons I größer ist als die des Lactons III (Abb. 1).

Weitere Aussagen über die Lage der Doppelbindung im ungesättigten Lactonring gestatten die Ultrarotspektren. Die diesbezüglichen in der Literatur mitgeteilten Messungen⁷⁾ zeigen, daß α,β - und β,γ -ungesättigte γ -Lactone deutlich auf Grund ihrer Carbonylfrequenzen im Ultrarotspektrum unterschieden werden können. Und zwar wurde die Carbonyl-Absorption bei α,β -ungesättigten γ -Lactonen zwischen 1740 und 1760 cm^{-1} , bei β,γ -ungesättigten γ -Lactonen nahe 1800 cm^{-1} gefunden. In den aufgenommenen IR-Spektren (s. Abb. 2) der von uns dargestellten Lactone I, II und III liegen die starken Carbonyl-Banden der Lactone I und II bei 1800 cm^{-1} , diejenige des Lactons III bei 1760 cm^{-1} . Diese Versuchsergebnisse bilden — zusammen mit den weiter oben angeführten Befunden — den Beweis dafür, daß es sich bei Lacton I um ein β,γ -ungesättigtes γ -Lacton — ein Derivat des α -Angelicalactons — und bei Lacton III um ein α,β -ungesättigtes γ -Lacton — ein Derivat des β -Angelicalactons — handelt.

Die Konstitution der Lactone I und III wurde noch auf anderem Wege bewiesen: Aus beiden Lactonen wird bei der alkalischen Verseifung α -Propargyl-lävulinsäure (IV) erhalten. Mit Zinkcarbonat geht diese Säure nun erneut die Lactonisierungsreaktion ein: Es entsteht das α -Acetonyl- α -angelicalacton (V), das bei er-

⁶⁾ *R. P. Linstead* u. a., *J. chem. Soc. [London] 1950*, 2213.

⁷⁾ *L. J. Bellamy*, *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 149.

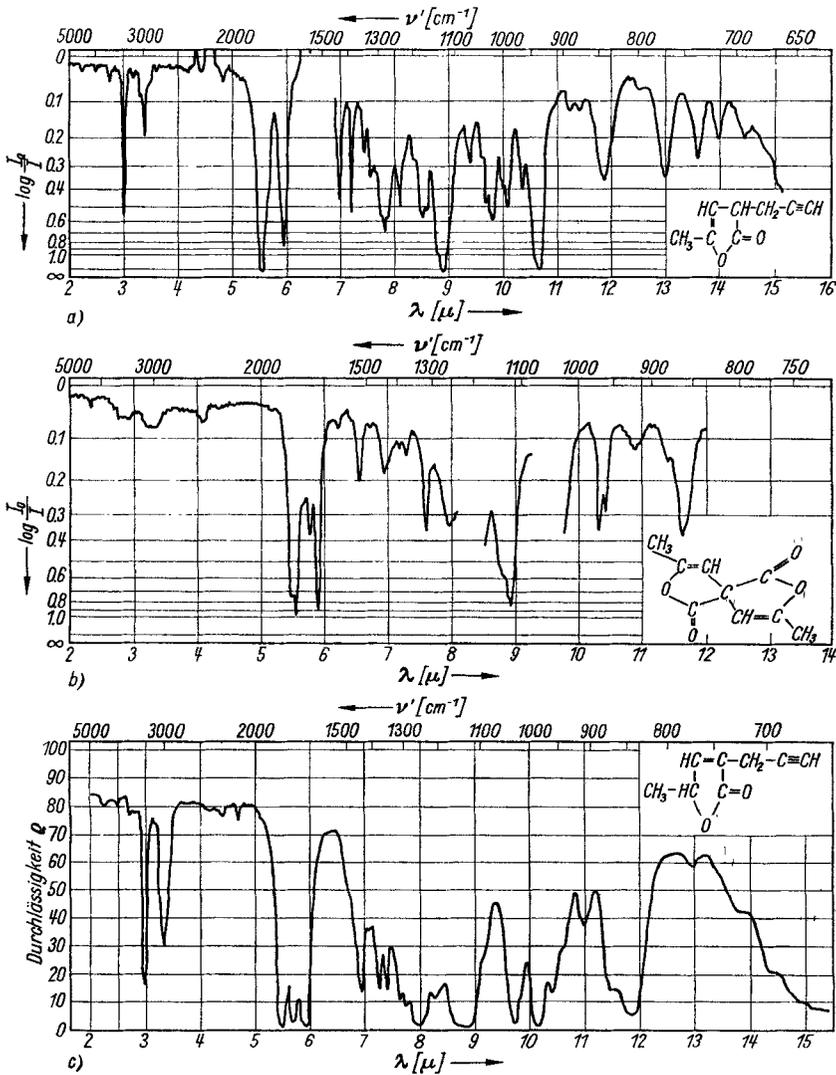
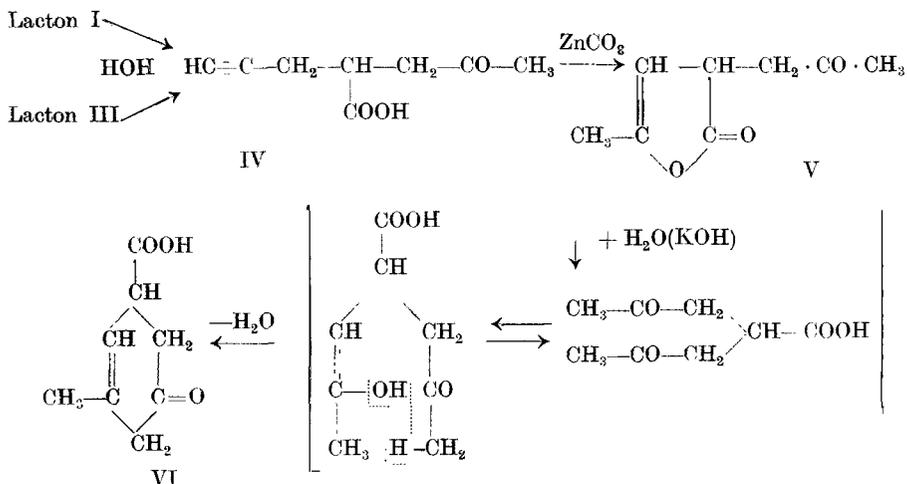


Abb. 2. Die IR-Spektren von:

- a) Lacton I: 0,25 ml/2,0 ml CS_2 , 0,058 mm
- b) Lacton II: 6 mg/1,0 ml CHCl_3 , 0,517 mm
- c) Lacton III: 0,023 mm

neuter alkalischer Verseifung Diacetylessigsäure ergeben müßte. Diese Verbindung ist aber nicht bekannt und auch nicht beständig, da sie unter Wasseraustritt sofort eine carbocyclische Säure ergibt, nämlich: 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure (VI).



In dieser Säure läßt sich die Ketogruppe über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachweisen. Mit Palladium-Katalysator in neutraler Lösung nimmt die Verbindung 1 Mol Wasserstoff auf und geht in 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-carbonsäure(1) über. Mit Raney-Nickel werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen, und es wird die 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1-carbonsäure erhalten. Diese Verbindungen sind schon von *A. N. Meldrum* und *W. H. Perkin*⁸⁾ auf anderem Wege dargestellt worden.

Der Ringschluß der intermediär entstehenden Diacetylmalonsäure muß über die Enolform erfolgen, andernfalls müßte die 3-Methyl-cyclohexen-(3)-on-(5)-1-carbonsäure entstanden sein. Letztere Verbindung wurde 1952 von *McElvain* und *L. R. Morris*⁹⁾ mit einem Schmelzpunkt von 83° beschrieben; die 3-Methyl-cyclohexen-(2)on-(5)-1-carbonsäure schmilzt dagegen bei 95°. Damit ist auch die Lage der Doppelbindung in 2,3-Stellung festgelegt.

Zum Strukturbeweis des Dilactons wurde dieses ebenfalls alkalisch verseift. Bei dieser Reaktion müßte theoretisch die Diacetylmalonsäure entstehen; erhalten wurde aber eine Dicarbonsäure, die sich in ihrer Zusammensetzung um 1 Mol Wasser von der Diacetylmalonsäure unterscheidet. Die gleiche Verbindung wurde bei dem Versuch erhalten, die Diacetylmalonsäure durch Malonestersynthese aus Bromaceton darzustellen. (Daß α -Halogen-Carbonylverbindungen der Malonestersynthese zugänglich sind, zeigten schon *W. Kues* und *C. Paal*¹⁰⁾, die auf diesem Wege aus Bromacetophenon Diphenacylmalonsäure darstellten). In guter Ausbeute gelingt nur die Einführung eines Acetylrestes; während bei dem Versuch, zwei Acetylreste einzuführen, in 6%iger Ausbeute die gleiche Säure entsteht, die sich auch bei der Verseifung des Dilactons bildet. Auch der Versuch, durch Wasseranlagerung an Dipropargylmalonsäure die Diacetylmalonsäure zu erhalten — sei

⁸⁾ *A. N. Meldrum* und *W. H. Perkin*, J. chem. Soc. [London] 95, 1889 (1909).

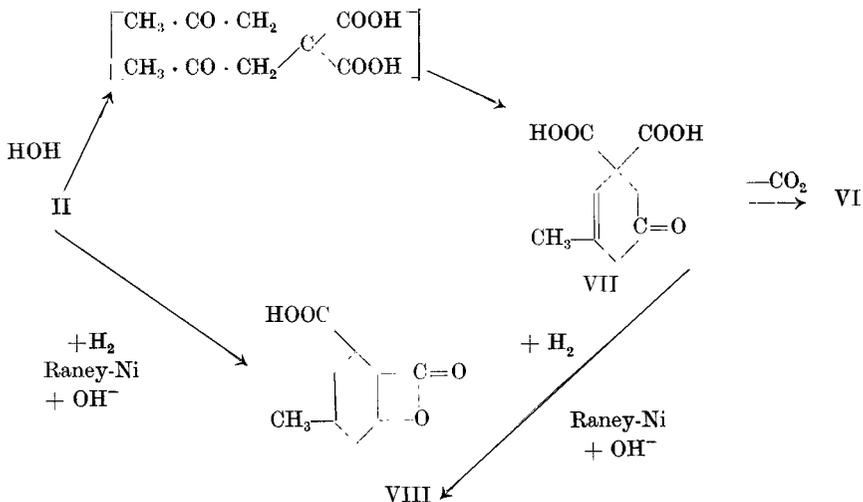
⁹⁾ *S. M. McElvain* und *L. R. Morris*, J. Amer. chem. Soc. 74, 2657 (1952).

¹⁰⁾ *W. Kues* und *C. Paal*, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 3144 (1886).

es durch Behandlung mit Bromwasserstoff nach *W. H. Perkin* und *J. L. Simonsen*¹¹⁾, die unter diesen Bedingungen aus Monopropargylmalonsäure Monoacetylmalonsäure erhielten oder mit schwefelsaurer Quecksilbersulfat-Lösung nach *J. Colonge* und *R. Gelin*¹²⁾, die so aus α -Alkyl-pentin-(4)-säuren die entsprechenden Lävulinsäurederivate darstellten — führte zu der gleichen Säure wie bei der Verseifung des Dilactons.

Durch Decarboxylierung wurde aus dieser Dicarbonsäure die 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure erhalten. Bei der Verseifung des Dilactons entsteht demnach die 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure (VII); und zwar muß diese Reaktion über die Diacetylmalonsäure abgelaufen sein. Damit ist die angenommene Spiranstruktur des Dilactons bewiesen. Auf Grund der Carbonylfrequenz von 1800 cm^{-1} im I.R.-Spektrum des Dilactons konnte außerdem die Lage der Doppelbindungen in der β,γ -Position festgelegt und somit die aufgestellte Formel II voll bestätigt werden.

Bei der Hydrierung der Dicarbonsäure (VII) mit Raney-Nickel entsteht das Lacton der 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1,1-dicarbonsäure (VIII). Die gleiche Verbindung wird auch erhalten, wenn das Dilacton mit Raney-Nickel im alkalischen Medium hydriert wird.



Bei der Hydrierung des Dilactons in neutraler Lösung mit Palladiumkatalysator wird hingegen das Bis- γ -methyl-butylolacton- α,α' -spiran erhalten, das *R. Fittig* und *E. Hjelt*¹³⁾ aus Diallylmalonsäure bei der Einwirkung von HBr darstellten. Die Übertragung dieser Reaktion auf die Dipropargylmalonsäure führt — wie schon erwähnt — zur 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure.

¹¹⁾ *W. H. Perkin jr.* und *J. L. Simonsen*, J. chem. Soc. [London] 91, 816, 840 (1907).

¹²⁾ *J. Colonge* und *R. Gelin*, Bull. Acad. Sci. 5, 797 (1954).

¹³⁾ *R. Fittig* und *E. Hjelt*, Liebigs Ann. Chem. 216, 52 (1882).

Die Isomerie-Möglichkeiten des Bis- γ -methyl-buyrolacton- α,α' -spirans haben *H. Leuchs* und Mitarbeiter¹⁴⁾ untersucht und gezeigt, daß wegen der Spiranform und zwei weiteren asymmetrischen C-Atomen theoretisch 8 Isomere vorhanden sein müßten, deren Zahl sich aber infolge der Symmetrie des Moleküls auf 3 erniedrigt. Zwei hiervon konnten *H. Leuchs* und *H. Lemcke* isolieren mit Schmelzpunkten von 106 bzw. 110—111°. Das durch Hydrierung des Bis- α -angelicalacton- α,α' -spirans gewonnene Dilacton besitzt einen Schmelzpunkt von 120°. Möglicherweise handelt es sich um das 3. Isomere dieser Verbindung.

Bei dem Bis- α -angelicalacton- α,α' -spiran sind theoretisch nur 2 Spiegelbildisomere möglich, da kein weiteres asymmetrisches C-Atom vorhanden ist. Gefunden wurde bei der Lactonisierungsreaktion stets nur ein Produkt. Ob bevorzugt nur ein Isomeres gebildet wurde, oder ob ein Racemat vorlag, konnte nicht entschieden werden, denn eine Racemattrennung durch fraktionierte Kristallisation erschien bei den geringen Substanzmengen ziemlich aussichtslos. Da weitere funktionelle Gruppen im Molekül fehlen, mußte auch auf eine Trennung über ein Derivat, bei dessen Darstellung nicht gleichzeitig Verseifung eintritt, verzichtet werden.

Beschreibung der Versuche

1. Die Lactonisierung der Dipropargylmalonsäure

20 g Dipropargylmalonsäure (0,11 Mol) wurden mit 0,1 g Zinkcarbonat innig vermischt und in einen 250-ml-Kolben mit Rückflußkühler überführt. Der Kolben wurde an einer Stelle mit der Sparflamme eines Bunsenbrenners vorsichtig so lange erhitzt, bis dort unter Aufschmelzen und Schäumen eine Reaktion begann, die sich langsam unter starker Wärme- und Gasentwicklung durch den gesamten Kolbeninhalt fortpflanzte. Nach dem Abkühlen wurde der braune flüssige Rückstand in Äther aufgenommen und von den dabei entstandenen bräunlichen Flocken abfiltriert. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

- Kp₉ 89—91° Lacton I (α -Propargyl- α -angelicalacton)
 103—105° Lacton III (α -Propargyl- β -angelicalacton)
 140—144° Lacton II (Bis- α -angelicalacton- α,α' -spiran)
 erstarrte in der Vorlage, Fp. 108—109° (Alkohol).

Lacton I: Ausbeute 6 g (40% d. Th.), n_D^{20} 1,476, reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und Tollens' Reagenz.

0,0574 g Lacton I (0,422 mMol) wurden mit 14,37 ml 0,1 n KOH in alkoholischer Lösung 1 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Rücktitration mit 10,12 ml 0,1 n HCl. Verbrauchte 0,1 n KOH: 4,25 ml (0,425 mMol).

Lacton III: Ausbeute 1,5 g (10% d. Th.), n_D^{20} 1,484, reduziert Tollens' Reagenz. 0,0507 g Lacton III (0,372 mMol) verbrauchten 3,79 ml 0,1 n KOH (0,379 mMol).

Lacton II: Ausbeute 4,5 g (22,5% d. Th.), reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung. 0,0425 g Lacton II (0,236 mMol) verbrauchten 4,65 ml 0,1 n KOH (0,465 mMol, d. h. pro Lactongruppe 0,232 mMol).

¹⁴⁾ *H. Leuchs* und *E. Gieseler*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2114 (1912); sowie *H. Leuchs* und *H. Lemcke*, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2583 (1914).

2. α -Propyl- γ -methyl- γ -butyrolacton aus:

a) Lacton I:

5 g des Lactons I (0,037 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst, 0,5 g Palladium-Katalysator zugegeben und bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme (20 Minuten etwa 2,7 l Wasserstoff = 0,12 Mol) geschüttelt. Es ließen sich 3,3 g (72,5% d. Th.) α -Propyl- γ -methyl- γ -butyrolacton, $K_{P_{10}}$ 108—109°, n_D^{20} 1,438, isolieren, das weder ammoniakalische Silbernitratlösung noch Tollens' Reagenz reduziert.

b) Lacton III:

5,5 g Lacton III (0,04 Mol) wurden in der gleichen Weise hydriert: in 30 Min. etwa 2,9 l Wasserstoff = 0,13 Mol.

Ausbeute: 4 g (70% d. Th.) α -Propyl- γ -methyl- γ -butyrolacton, $K_{P_{10-11}}$ 109—110°, n_D^{20} 1,438. Ammoniakalische Silbernitratlösung und Tollens' Reagenz werden nicht reduziert.

3. Hydrazid der α -Propyl- γ -oxy-valeriansäure⁴⁾:

1,5 g α -Propyl- γ -methyl- γ -butyrolacton (0,01 Mol) wurden in einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd und 2 g Hydrazinhydrat in 5 ml Wasser suspendiert und die Mischung 1 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mehrfach ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es entstanden in geringer Menge weiße Nadeln vom Fp. 138°. α -Propyl- γ -oxy-valeriansäurehydrazid.

4. α -Allyl- α -angelicalacton:

5 g Lacton I (0,037 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Lindlar-Katalysator so lange hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme merklich langsamer wurde und die aufgenommene H_2 -Menge der Hydrierung der Dreifach- zur Doppelbindung (+ 10% Überschuß) entsprach.

Ausbeute: 3,2 g (62,5% d. Th.) α -Allyl- α -angelicalacton, $K_{P_{9,5}}$ 79,5—82°, n_D^{20} 1,463. Ammoniakalische Silbernitratlösung und Tollens' Reagenz werden reduziert.

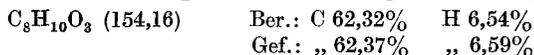
5. α -Propargyl-lävulinsäure:

a) aus Lacton I:

11 g Lacton I (0,081 Mol) wurden mit alkoholischer Kalilauge (9,5 g KOH in 160 ml 90%igem Äthylalkohol) in der Wärme verseift. Die isolierte Säure — leicht löslich in Alkohol und Wasser, wenig löslich in Äther — fiel nach dem Umkristallisieren aus Wasser und zweimal aus Äther in weißen Kristallen an, Fp. 75°, Ausbeute: 4 g (32% d. Th.) α -Propargyl-lävulinsäure.

b) aus Lacton III:

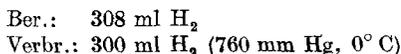
8 g Lacton III (0,059 Mol) wurden in der gleichen Weise verseift. Erhalten wurden ebenfalls weiße Kristalle, Fp. 75°, Ausbeute: 5 g (55% d. Th.) α -Propargyl-lävulinsäure.



Die Säure gibt in neutraler wäßriger Lösung einen Niederschlag mit Silber- und Quecksilber(II)-Ionen.

0,0553 g α -Propargyl-lävulinsäure (0,359 mMol) verbrauchten 3,61 ml 0,1 n KOH.

1,0609 g α -Propargyl-lävulinsäure (0,007 Mol) wurden in methanolischer Lösung mit Palladium-Katalysator hydriert.



6. Die Verseifung der Lactone I und III:

0,1350 g Lacton I (0,9916 mMol) und 0,1362 g Lacton III (1,0000 mMol) wurden bei 0° (Eisbad) in je 100 ml 0,02 n KOH (methylalkoholisch, $F = 1,056$) gelöst und in bestimmten Zeitabständen aus diesen Lösungen je 5 ml entnommen und die unverbrauchte Lauge mit 0,02 n HCl zurücktitriert. Daraus wurde der Prozentsatz an verseiftem Lacton berechnet, bezogen auf die Gesamteinwaage. Die gefundenen Werte sind in Tabelle I zusammengestellt. In der gleichen Weise wurde die Verseifung bei 20° C untersucht; auf eine Wiedergabe der Daten kann hier verzichtet werden¹⁵⁾.

Tabelle I
Die Titrationswerte und die daraus berechneten Mengen an
verseiftem Lacton bei 0° C

1	Lacton I			Lacton III		
	2	3 ($\times 10^3$)	4	5	6 ($\times 10^3$)	7
3	5,20	3,704	7,47	5,30	1,850	3,75
8	5,14	4,815	9,71	5,22	3,334	6,76
15	5,07	6,110	12,32	5,20	3,704	7,47
25	4,98	7,778	15,69	5,18	4,074	8,27
55	—	—	—	5,15	4,630	9,49
80	4,93	8,702	17,56	—	—	—

Spalte 1: Zeit (in Minuten).

Spalten 2 und 5: Verbrauch an 0,2 n HCl (in ml).

Spalten 3 und 6: Menge des verseiften Lactons (in mMol) $\times 10^3$.

Spalten 4 und 7: Menge des verseiften Lactons (in %).

7. 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure aus α -Propargyl-lävulinsäure:

5,5 g α -Propargyl-lävulinsäure (0,036 Mol) wurden mit 0,1 g Zinkcarbonat vermischt und in einen 100-ml-Kolben mit Rückflußkühler überführt. Der Kolben wurde schwach erwärmt, und nach dem Aufschmelzen der Substanz trat unter Aufschäumen und Wärmentwicklung eine Reaktion ein, die sich durch den ganzen Kolbeninhalt ausbreitete und ohne weitere Wärmezufuhr zu Ende verlief. Nach dem Erkalten wurde das flüssige bräunliche Reaktionsprodukt (rohes α -Acetonyl-angelicalacton) wie folgt sofort weiterverarbeitet.

Es wurde in 40 ml Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge Lauge (2,5 g KOH in 5 ml H₂O und 20 ml C₂H₅OH) versetzt. Die bräunliche Lösung wurde 2 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach der in üblicher Weise erfolgten Aufarbeitung wurde eine Säure erhalten, die zweimal aus Äther umkristallisiert in weißen Kristallen anfiel; Fp. 95°; Ausbeute: 1 g (25% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure.

8. Die Hydrierung des Lactons II:

1,2272 g Bis- α -angelicalacton- α,α' -spiran (0,0068 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Palladium-Katalysator hydriert.

Ber.: 305 ml H₂

Verbr.: 298 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C)

¹⁵⁾ Siehe Dissertation G. Nimke, Freie Universität Berlin, Dezember 1956.

Es ließen sich weiße Kristalle isolieren, die, zweimal aus Alkohol umkristallisiert, bei Fp. 120° schmolzen.

Ausbeute: 0,9 g (72% d. Th.) Bis-[γ -methyl-butyrolacton]- α, α' -spiran. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird nicht reduziert.

0,0300 g dieser Verbindung (0,163 mMol) verbrauchten 3,17 ml 0,1 n KOH (0,317 mMol, d. h. pro Lactongruppe 0,159 mMol).

$C_9H_{12}O_4$ (184,19)	Ber.: C 58,69%	H 6,57%
	Gef.: „ 58,62%	„ 6,63%

9. 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure (VII):

a) Durch Verseifung von Lacton II:

3 g Lacton II (0,0166 Mol) wurden mit alkoholischer Lauge (2 g KOH, 5 ml H_2O , 40 ml C_2H_5OH) 2 Stdn. lang verseift und die Lösung dann mit verd. Salzsäure angesäuert (Kongopapier). Nach dem Aufarbeiten wurden weiße Kristalle erhalten, die zweimal aus wenig Wasser und einmal aus Äther umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 1,3 g (39% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure, Fp. 168° (Z.).

$C_9H_{10}O_5$ (198,17)	Ber.: C 54,55%	H 5,09%
	Gef.: „ 54,18%	„ 5,00%

b) Durch Malonestersynthese mit Bromaceton:

I. Monoacetyl-malonester und Monoacetyl-malonsäure:

In 800 ml trockenem Benzol wurden 160 g (1 Mol) Malonester gelöst, 22 g (0,95 Mol) Natrium in sehr kleinen Stücken hinzugefügt und unter Rühren in der Siedehitze umgesetzt (10 Stdn., stehenlassen über Nacht). Zu der wieder erwärmten Lösung wurden innerhalb von 2 Stdn. 170 g (1,25 Mol) Bromaceton hinzutropft und anschließend weitere 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Benzol wurde abdestilliert und der Ansatz in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Substanz wurde mehrmals im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 63,5 g (29,4% d. Th.) Monoacetyl-malonester, Kp_{11} 140–143°.

6,5 g (0,03 Mol) Acetyl-malonester wurden mit alkoholischer Lauge (6,5 g KOH, 20 ml H_2O , 40 ml C_2H_5OH) 3 Stdn. lang verseift und in üblicher Weise weiter verarbeitet. Es fiel die Säure in weißen Kristallen an, die in Äther und in Wasser umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 3,5 g (74,5% d. Th.) Monoacetyl-malonsäure, Fp. 149,5° (Z.).

II. 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure aus der Malonestersynthese mit Monoacetylmalonester und Bromaceton:

36 g (0,167 Mol) Monoacetyl-malonester wurden mit 35,5 g (0,15 Mol) Bromaceton und 150 ml trockenem Benzol vermischt. In diese Mischung wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 3,5 g (0,15 Mol) Natrium in 100 ml absolutem Alkohol innerhalb von 3,5 Stdn. eingetropft, das Ganze über Nacht bei Zimmertemperatur belassen und anschließend 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach der in üblicher Weise erfolgten Aufarbeitung wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 21 g (58%) nicht umgesetzter Monoacetyl-malonester, Kp_{10} 139–141° und 4,5 g unreiner 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure-diäthylester (Kp_{10} 159–164°, u. Z.). Letzterer wurde sofort weiterverarbeitet und mit wäßriger Lauge (8 g KOH, 40 ml H_2O) $\frac{1}{2}$ Std. lang verseift.

Es wurde in bekannter Weise aufgearbeitet und die in weißen Kristallen anfallende Säure zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 2 g (6% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure, Fp. 168° (Z.).

c) Durch Wasseranlagerung an Dipropargylmalonsäure in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure:

20 g (0,111 Mol) Dipropargylmalonsäure wurden in einem 100-ml-Kolben mit Rückflußkühler mit so viel 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt, daß gerade die gesamte Substanz angefeuchtet war. Der Kolben wurde schwach erwärmt, bis unter Aufbrausen und Dunkelfärbung eine Reaktion einsetzte, die dann ohne weitere Wärmezufuhr zu Ende verlief. Beim Erkalten des flüssigen Reaktionsproduktes entstand ein dunkler Kristallbrei, der durch Absaugen von der Hauptmenge der Bromwasserstoffsäure befreit, in 100 ml Wasser gelöst und mit Kohle entfärbt wurde. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum bei 45° (auf etwa 10 ml) wurden die weißen Kristalle abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 13 g (59% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure, Fp. 168° (Z.).

$C_9H_{10}O_5$ (198,17)	Ber.: C 54,55%	H 5,09%
	Gef.: „ 54,07%	„ 5,17%

d) Durch Wasseranlagerung an Dipropargylmalonsäure in Gegenwart von Denigés-Reagenz:

5 g (0,028 Mol) Dipropargylmalonsäure wurden mit 12 ml Reagenz nach *Denigés* übergossen (5 g Quecksilberoxyd + 20 ml konz. Schwefelsäure + 100 ml Wasser). Dabei trat eine exotherme Reaktion ein, und die Dipropargylmalonsäure ging in Lösung. Nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde mit Soda neutralisiert und mit konz. Salzsäure angesäuert (Kongopapier). Dann wurde im Vakuum bei 45° Badtemperatur zur Trockne eingedampft, mit absolutem Alkohol aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat wiederum zur Trockne eingedampft und zweimal aus wenig Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 1 g (18% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure, Fp. 168° (Z.).

Die Säure ist mäßig löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther, sie entfärbt Br_2 - und $KMnO_4$ -Lösung. 0,0781 g (0,394 mMol) verbrauchten 1,59 ml 0,5 n KOH (0,795 mMol, d. h. pro Carboxylgruppe 0,397 mMol).

Hydrierung: 1,4715 g (7,425 mMol) wurden in 100 ml Methanol mit 0,5 g Palladium-Katalysator hydriert.

Ber.: 166 ml H_2
Verbr.: 163 ml H_2 (760 mm Hg, 0° C).

Die Lösung wurde durch Filtration vom Palladium-Katalysator befreit und anschließend mit Raney-Nickel durchhydriert (s. nächsten Abschnitt).

10. Lacton der 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1,1-dicarbonsäure (VIII):

a) Durch Weiterhydrierung der 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure mit Raney-Nickel:

Die methanolische Lösung, die bei der Hydrierung der 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure angefallen war und theoretisch 1,5 g 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1,1-dicarbonsäure enthalten mußte, wurde in Gegenwart von 2 g KOH und 0,5 g Raney-Nickel bei 50° weiterhydriert.

Ber.: 166 ml H_2
Verbr.: 126 ml H_2 (760 mm Hg, 0° C).

(Die Differenz zwischen der berechneten und der verbrauchten Wasserstoffaufnahme trat auch bei wiederholter Hydrierung auf. Auch bei der Hydrierung anderer Substanzen

in Gegenwart von Raney-Nickel (Keto- zur Hydroxylgruppe) trat diese Differenz des öfteren auf. Bei der Reindarstellung der Hydrierungsprodukte konnte jedoch die Keto-Gruppe nicht mehr nachgewiesen werden).

Das anfallende Hydrierungsprodukt wurde zweimal aus Äther umkristallisiert.

Ausb.: 0,7 g (51% d. Th.) Lacton der 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1,1-dicarbonsäure, Fp. 143°.

b) Durch Hydrierung des Lactons II mit Raney-Nickel:

0,5142 g (2,85 mMol) Lacton II wurden in methanolischer Lauge (60 ml CH₃OH, 2 g KOH, 10 ml H₂O) in Gegenwart von Raney-Nickel bei 50° hydriert.

Ber.: 128 ml H₂
Verbr.: 118 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

Das Hydrierungsprodukt wurde in üblicher Weise isoliert.

Ausb.: 0,3 g Lacton der 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1,1-dicarbonsäure. 0,0291 g (0,158 mMol) verbrauchten 1,61 ml 0,1 n KOH (0,161 mMol für die Carboxylgruppe).

Lactontitration: Verbrauch 1,58 ml 0,1 n KOH (0,158 mMol für die Lactongruppe).

C₉H₁₂O₄ (184,19) Ber.: C 58,69% H 6,57%
Gef.: „ 58,55% „ 6,55%

11. 2,4-Dinitrophenylhydrazon der 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure:

2,2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden als Hydrochlorid in Lösung gebracht und zu der filtrierten Lösung (100 ml) 0,2 g 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure in wenig Wasser gegeben. Nach etwa dreiwöchigem Stehen hatten sich rote Kristalle gebildet, die aus wenig Alkohol umkristallisiert wurden.

Ausb.: 0,05 g 3-Methyl-cyclohexen-(2)-1,1-dicarbonsäure-5-(2,4-dinitrophenylhydrazon), Fp. 227° (Z.).

C₁₅H₁₄O₈N₄ (378,3) Ber.: C 47,62% H 3,73% N 14,81%
Gef.: „ 46,98% „ 4,50% „ 14,42%

12. 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäureäthylester:

10 g (0,05 Mol) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure wurden mit 50 ml absolutem Alkohol und 2 ml konz. Schwefelsäure in bekannter Weise verestert und nach der wie üblich erfolgten Aufarbeitung der ölige Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Dabei begann bei einem Druck von 8 mm und einer Badtemperatur von 110° eine lebhafte Gasentwicklung, die nach 2 Stdn. beendet war.

Ausb.: 5 g (55% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäureäthylester, K_p 138—140°, n_D²⁰ 1,435, sowie wenig 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonsäure-diäthylester, K_p 158° u. Zersetzung.

0,0538 g (0,295 mMol) des Monoesters wurden mit 9,32 ml 0,1 n KOH in alkoholischer Lösung 1 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Rücktitration mit 6,43 ml 0,1 n HCl. Verbrauch 2,89 ml 0,1 n KOH (0,289 mMol).

C₁₀H₁₄O₅ (182,21) Ber.: C 65,94% H 7,76%
Gef.: „ 65,44% „ 8,18%

Hydrierung: 2,6788 g (0,0147 Mol) wurden in 100 ml Methanol in Gegenwart von 0,5 g Palladium-Katalysator hydriert.

Ber.: 329 ml H₂
Verbr.: 325 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

13. 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1-carbonsäure-äthylester:

Die vom Palladium-Katalysator befreite Lösung der unter 12. beschriebenen Hydrierung des 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure-äthylesters wurde in Gegenwart von Raney-Nickel bei 50° hydriert.

Ber.: 329 ml H₂
Verbr.: 242 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

Ausb.: 1 g (36,5% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1-carbonsäureäthylester, Kp. 143—145°, n_D²⁰ 1,461.

14. 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure (VI):

a) Durch Decarboxylierung von 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure:

5 g (0,025 Mol) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1,1-dicarbonensäure wurden in einem 50-ml-Kolben mit Rückflußkühler im Ölbad auf 175° erwärmt. Dabei trat unter Aufschmelzen und Schäumen Decarboxylierung ein. Nach beendeter Gasentwicklung und Abkühlung der Schmelze wurde einmal aus sehr wenig Wasser (etwa 5 ml) und zweimal aus Äther umkristallisiert.

Ausb.: 3 g (38% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure, Fp. 95°.

b) Durch Verseifung von 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure-äthylester:

5 g (0,0275 Mol) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure-äthylester wurden mit alkoholischer Lauge verseift (2 g KOH, 50 ml C₂H₅OH, 5 ml H₂O). Die isolierte Säure wurde einmal aus sehr wenig Wasser und zweimal aus Äther umkristallisiert.

Ausb.: 2,5 g (58% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure, Fp. 95°.

c) Durch Wasseranlagerung an Dipropargylessigsäure in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure:

18 g (0,132 Mol) Dipropargylessigsäure wurden in einem 100-ml-Kolben mit Rückflußkühler gerade mit so viel 48%iger Bromwasserstoffsäure übergossen, daß die gesamte Substanz angefeuchtet war. Der Kolben wurde mit kleiner Flamme erhitzt, bis die Säure schmolz und schließlich unter Aufsieden und Dunkelfärbung eine heftige Reaktion einsetzte, die ohne weitere Wärmezufuhr zu Ende verlief. Die isolierte Säure wurde wie oben gereinigt.

Ausb.: 9 g (44% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure, Fp. 95°, leicht löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther.

0,0522 g (0,339 mMol) verbrauchten 3,48 ml 0,1 n KOH (0,348 mMol).

C₈H₁₀O₃ (154,16) Ber.: C 62,32% H 6,54%
Gef.: „ 62,67% „ 6,72%

15. 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1-carbonsäure:

6,9908 g (0,0454 Mol) 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(5)-1-carbonsäure wurden in 100 ml Methanol in Gegenwart von Palladium-Katalysator hydriert.

Ber.: 1015 ml H₂
Verbr.: 1015 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

Die hydrierte Substanz wurde im Vakuum fraktioniert.

Ausb.: 4,5 g (63,5% d. Th.) 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1-carbonsäure, Kp₁₁ 183—184°.

Oxim der 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1-carbonsäure: Fp. 140°.

C₈H₁₃O₃N (171,19) Ber.: C 56,12% H 7,65% N 8,18%
Gef.: „ 55,94% „ 7,44% „ 8,00%

16. 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1-carbonsäure:

3,2231 g 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1-carbonsäure wurden in 100 ml Methanol in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel bei 50° hydriert (Dauer der Hydrierung etwa 3 Tage).

Ber.: 463 ml H₂

Verbr.: 462 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

Nach Filtration und Abziehen des Methanols wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und die Lösung mit Hilfe von Permutit RS (H-Form) vom Nickel befreit, das sich im Verlauf der Reaktion gelöst hatte.

Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal aus Wasser und zweimal aus Äther umkristallisiert. Fp. 137°. 0,0260 g (0,164 mMol) verbrauchten 1,65 ml 0,1 n KOH (0,165 mMol).

C₈H₁₄O₃ (158,19)

Ber.: C 60,74%

H 8,92%

Gef.: „ 59,80% „ 8,75%.

Anschrift: Prof. Dr. K. E. Schulte, Pharmaz. Inst. der FU. Berlin, Technolog. Abt., Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2—4.

1628. Horst Baganz, Horst Peißker und Gerhard Beier

Wasserlösliche Sulfonamide

IV. Mitteilung*): Darstellung von Sulfamylsarkosindiäthylamid und p-Nitrobenzolsulfonylaminosäure-isonicotinoylhydrazinen

Aus dem organisch-chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Bei der Umsetzung von Glycin mit Formaldehyd in salzsaurer Lösung wurde festgestellt, daß entgegen den Angaben von W. Löb¹⁾ nicht Methylen-bis-glycin, sondern Sarkosin gebildet wird. Diese Reaktion hat eine gewisse Parallele in der von Eschweiler²⁾ durchgeführten Darstellung von Trimethylamin durch Umsetzung von Ammoniumchlorid mit Formaldehyd unter Druck. A. Bolaffi³⁾ stellte unter biologischen Bedingungen ebenfalls eine methylierende Wirkung von Formaldehyd auf Glycin fest.

Auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse wurde folgende Arbeitshypothese aufgestellt: Im Sinne einer säurekatalysierten Aminomethylierung geht Glycin mit Formaldehyd über eine N-Methylolverbindung in ein metastabiles Carbeniumimmonium-Ion (A) über, das mit einem zweiten Molekül Formaldehyd unter Bildung der Struktur (B) reagiert. Unter Wasseranlagerung bildet (B) eine N,N-Dimethylolverbindung (C), die schließlich durch intramolekulare Reaktion in Sarkosinhydrochlorid übergeht.

*) III. Mitt. H. Baganz, H. Baganz und H. Uhle, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 571 (1957).

¹⁾ W. Löb, Biol. Z. 51, 122.

²⁾ W. Eschweiler, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 880 (1905).

³⁾ A. Bolaffi, Biochem. Therap. sperim. 22. 107—123 (1935).