

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

67. Jahrgang · Nr. 24 · Seite 769–788 · 21. Dezember 1955

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

Darstellung langkettiger Carbonsäuren ausgehend von Cyclohexandionen-(1,3)

Von Prof. Dr. HERMANN STETTER, Bonn

Chemisches Institut der Universität Bonn*)

Es wird eine Übersicht über eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren gegeben. Die Methode beruht darauf, daß man in die 2-Stellung von Cyclohexandionen-(1,3) organische Reste einführt und die so erhaltenen C-alkylierten Cyclohexandione-(1,3) der Säurespaltung und Reduktion unterwirft. Die Methode ermöglicht es ganz allgemein, Kohlenstoffketten um 6 Kohlenstoffatome zu verlängern.

A) Einleitung

B) Methodik

- I) Zur Kenntnis der Cyclohexandione-(1,3)
- II) Dreistufen-Verfahren
 - a) Darstellung der am C-Atom 2 substituierten Cyclohexandione-(1,3)
 - 1.) Alkylierung mit Halogen-Verbindungen
 - 2.) Alkylierung mit Carbonyl-Verbindungen
 - 3.) Alkylierung durch Michael-Addition
 - 4.) Sonstige Möglichkeiten
 - b) Säurespaltung
 - c) Reduktion

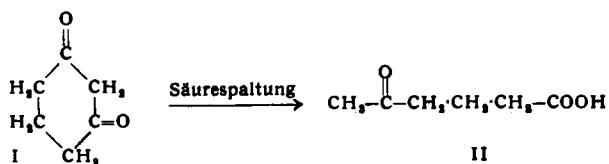
III) Reduktive Säurespaltung

IV) Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung

- C) Darstellung von unverzweigten Monocarbonsäuren
- D) Darstellung von unverzweigten Dicarbonsäuren
- E) Darstellung von verzweigten Mono-, Di- und Polycarbonsäuren
 - I) ausgehend von Dihydroresorcin
 - II) ausgehend von alkalierten Cyclohexandionen-(1,3)
- F) Darstellung von Oxy- und Amino-carbonsäuren
- G) Methode von H. Leffé und A. Jahn
- H) Experimentelle Beispiele

A) Einleitung

Dihydroresorcin (Cyclohexandion-(1,3)) (I) erleidet bei der Behandlung mit Alkali eine hydrolytische Ringaufspaltung unter Bildung von δ -Keto-capronsäure (II), wie D. Vorländer¹⁾ bereits 1897 gefunden hat.



Bei dieser Reaktion erweist sich das Dihydroresorcin als normales β -Diketon, indem es die für solche Diketone charakteristische Säurespaltung ergibt.

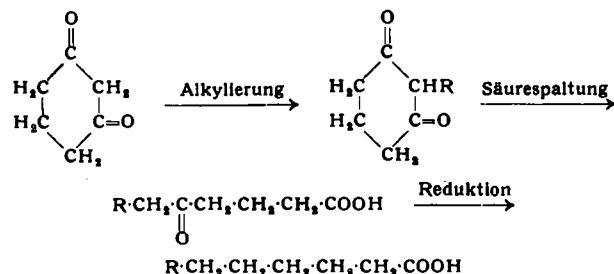
Von dieser Beobachtung ausgehend wurde von H. Stetter und W. Dierichs^{2, 3a)} eine neue Methode zur Synthese langkettiger Carbonsäuren ausgearbeitet. Diese Methode verläuft in drei Schritten:

Der 1. Schritt beruht darauf, daß man in die 2-Stellung des Dihydroresorcins organische Reste einführt.

Im 2. Schritt werden die so erhaltenen C-alkylierten Cyclohexandione-(1,3) der Säurespaltung mit Alkali unterworfen, wobei δ -Ketosäuren erhalten werden, die eine

um 6 C-Atome längere Kohlenstoff-Kette enthalten als der eingeführte Rest R. Durch Reduktion der Carbonyl-Gruppe in diesen δ -Ketosäuren zur CH₂-Gruppe erhält man im 3. Schritt die langkettigen, reduzierten Carbonsäuren.

Mit dieser Reaktionsfolge ist also in einer 3-Stufen-Reaktion ganz allgemein die Verlängerung von Kohlenstoffketten um 6 C-Atome möglich, entsprechend dem Formelschema:



Die Bedeutung des Verfahrens beruht vor allem auf seiner großen Anwendungsbreite, die durch die Synthese zahlreicher langkettiger Carbonsäuren bestätigt wurde. Neben der sehr wirksamen Kettenverlängerung erweist es sich als besonders vorteilhaft, daß das Dihydroresorcin mit dem vollen Molekulargewicht in die Endssäure eingeht. Dieser Umstand dürfte für die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens entscheidend sein.

*) Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität München.

¹⁾ D. Vorländer, Liebigs Ann. Chem. 294, 253 [1897].

²⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 61 [1952].

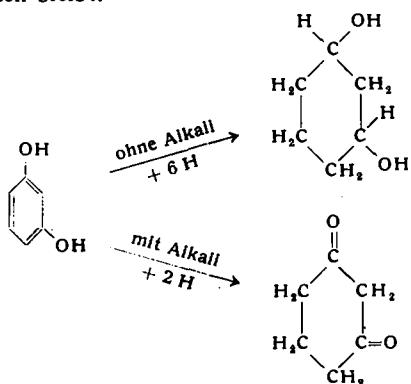
^{3a)} H. Stetter u. W. Dierichs, D.B.P. 915085 vom 5. 2. 1952 ausg.

15. 7. 1954.

B) Methodik

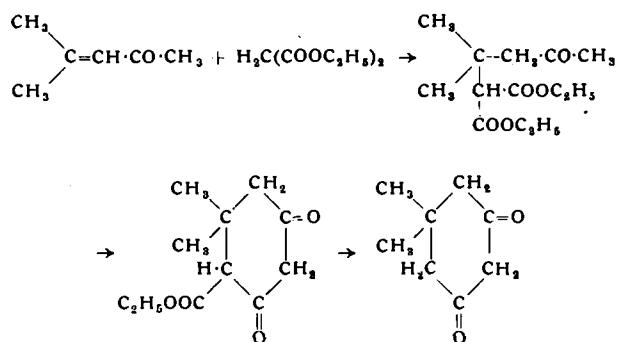
I) Zur Kenntnis der Cyclohexandione-(1,3)

Dihydroresorcin wurde zuerst von *G. Merling*³⁾ durch Hydrieren von Resorcin mit Natriumamalgam erhalten. Die Ausbeute ist dabei allerdings wenig befriedigend. Auch die von *D. Vorländer*⁴⁾ angegebene Darstellungsweise, cyclisierende Esterkondensation von δ -Ketocapronsäureester, kommt für größere Dihydroresorcin-Mengen nicht in Betracht. Leicht zugänglich wurde es erst, als *M. Klingenfuß*⁵⁾ fand, daß die katalytische Hydrierung des Resorcins, die im neutralen und sauren Milieu unter Aufnahme von 6 H-Atomen zu den isomeren Resorciten führt, in Gegenwart von 1 Mol Alkali auf der Dihydroresorcin-Stufe stehen bleibt.



Die Ausbeute bei der Hydrierung beträgt über 90 % d. Theorie. Im Laboratorium bewährt sich am besten die Vorschrift von *R. B. Thompson*⁶⁾, der mit *Raney-Nickel* arbeitet. Man kann sie dadurch vereinfachen, daß man unter Normaldruck bei ca. 50 °C auf der Schüttelmaschine hydriert. Bei genügend intensivem Schütteln dauert die Umsetzung 9–10 h.

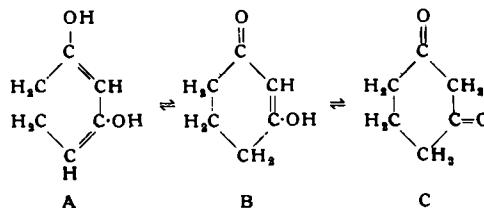
Das ebenfalls zu Synthesen herangezogene Dimedon (1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(3,5)) läßt sich nach *D. Vorländer*⁷⁾ durch Michael-Addition von Malonester an Mesityloxid und anschließende cyclisierende Esterkondensation leicht erhalten (Ausbeute: 80 % d. Theorie).



Ähnlich sind auch andere in 5-Stellung alkylierte Cyclohexandione-(1,3), wie z. B. 1-Methyl-cyclohexandion-(3,5)⁸⁾ und 1-Phenyl-cyclohexandion-(3,5)⁹⁾ leicht zugänglich.

- ³⁾ *G. Merling*, Liebigs Ann. Chem. 278, 28 [1893].
- ⁴⁾ *D. Vorländer*, Liebigs Ann. Chem. 294, 270 [1897]; *R. v. Schilling* u. *D. Vorländer*, Liebigs Ann. Chem. 303, 190 [1899].
- ⁵⁾ *E. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel, E. P. 416892 vom 19. I. 1934 ausg. 18. 10. 1934. D. Prior. 3. 4. 1933; F. P. 767619 vom 24. I. 1934 ausg. 21. 7. 1934. D. Prior. 3. 4. 1933.
- ⁶⁾ *Org. Syntheses* 27, 21 [1947].
- ⁷⁾ *D. Vorländer* u. *Erig*, Liebigs Ann. Chem. 294, 314 [1897]; *D. Vorländer*, Z. analyt. Chem. 77, 245 [1929]; *R. L. Shriner* u. *H. R. Todd*, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 200.
- ⁸⁾ *A. W. Crossley* u. *N. Renouf*, J. chem. Soc. [London] 107, 605, [1915].
- ⁹⁾ *K. W. Rosenmund*, *H. Herzberg* u. *H. Schütt*, Chem. Ber. 87, 1265 [1954].

Dihydroresorcin vermag in drei tautomeren Formen zu existieren.

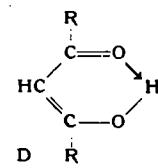


Es sind allerdings nur die Monoenol-Form B und die Cyclohexandion-Form C in Lösungen des Dihydroresorcins vorhanden¹⁰⁾. Nach Messungen von *G. Schwarzenbach*¹¹⁾ beträgt der Enol-Gehalt in wäßrigen Lösungen 95,3 %. Dieser starken Enolisierung entspricht auch der stark saure Charakter des Dihydroresorcins. Es zeigt einen pH-Wert von 5,25 und ist damit eine nur wenig schwächere Säure als Essigsäure.

Während bei den offenkettigen β -Diketonen die Ausbildung der Enol-Form die freie Drehbarkeit einschränkt und damit einen Energieaufwand bedingt, ist dies bei Cyclohexandionen-(1,3) praktisch nicht der Fall. Hieraus erklärt sich die im Vergleich zu den offenkettigen β -Diketonen große Tendenz zur Enolisierung¹²⁾.

Die hohe Acidität ist bedingt durch die große Mesomerieenergie, die infolge der durch die Ringstruktur begünstigten planen Lage bei der Abdissoziation eines Protons gewonnen wird¹³⁾.

Einen weiteren charakteristischen Unterschied zwischen offenkettigen und cyclischen β -Diketonen fanden *B. Eistert* und *W. Reiss*¹⁴⁾. Die Enole der offenkettigen β -Diketone zeigen infolge einer Wasserstoffbrückenbindung die Chelat-Struktur D, bedingt durch die Möglichkeit zur Ausbildung einer cis-Struktur des Enols.

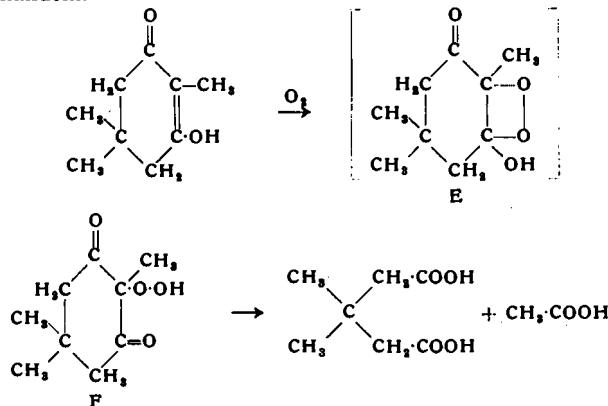


Diese Chelate sind hydrophober als die entspr. Ketoformen. Hieraus erklärt sich, daß solche β -Diketone in stark polaren Lösungsmitteln wie z. B. Wasser eine geringere Enolisierungstendenz zeigen als in unpolaren Lösungsmitteln wie z. B. Hexan. Bei cyclischen β -Diketonen ist aus sterischen Gründen eine derartige Chelat-Struktur des Enols unmöglich. Hier ist die Enol-Form „transfixiert“. Demnach muß sie hydrophiler sein als die Cyclohexandion-Form. *B. Eistert* und *W. Reiss*, konnten diese Voraussage experimentell bestätigen, indem sie bei solchen Cyclohexandionen-(1,3) in polaren Lösungsmitteln einen höheren Enol-Gehalt fanden als in unpolaren.

Aus dem gleichen sterischen Grunde geben die Cyclohexandione auch keine Enol-Reaktion mit Eisen-(III)-chlorid in wasserfreien Alkoholen. Der für diese Farbreaktion verantwortliche Eisenkomplex kann sich bei diesen „transfixierten“ Enolen nicht ausbilden¹⁵⁾. Ganz reines und trockenes Dihydroresorcin ist praktisch unbegrenzt haltbar. Feuchtes oder weniger reines Dihydroresorcin erleidet dagegen weitgehende Zersetzung. Solche Zersetzungerscheinungen beobachtet man in mehr oder weniger großem Ausmaß auch bei fast allen alkylierten Cyclohexandionen-(1,3). Ursache ist eine Autoxydation, wie *N. J. Toivonen*, *Th. Lewison* und *H. Kivikoski*¹⁶⁾

- ¹⁰⁾ *B. Eistert* u. *W. Reiss*, Chem. Ber. 87, 108 [1954].
- ¹¹⁾ *G. Schwarzenbach*, Helv. chim. Acta 27, 1059 [1944].
- ¹²⁾ *H. Henecka*, Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen, Springer-Verlag, Berlin 1950, S. 27–28.
- ¹³⁾ *H. Henecka*, ebenda S. 279.
- ¹⁴⁾ *B. Eistert* u. *W. Reiss*, Chem. Ber. 87, 92 [1954].
- ¹⁵⁾ *H. Henecka* u. *B. Eistert* in *Houben-Weyl: Methoden d. org. Chemie*, Bd. II, Stuttgart 1953, S. 385.
- ¹⁶⁾ *N. J. Toivonen*, *Th. Lewison* u. *H. Kivikoski*, Acta Chem. Fennica (B) 5, 5, 31/32 [1932].

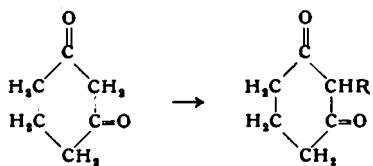
beim 1,1,4-Trimethyl-cyclohexandion-(3,5) fanden. Als ersten Schritt nehmen sie die Bildung eines Enol-Peroxydes E an, das in noch ungeklärter Weise in β,β -Dimethyl-glutarsäure und Essigsäure übergeht. Nach neuen Untersuchungen bei ähnlichen Peroxyden¹⁷⁾ dürfte es sich allerdings hier statt E um ein Ketohydroperoxyd der Formel F handeln.



II) Dreistufen-Verfahren

a) 1. Stufe der Reaktion:

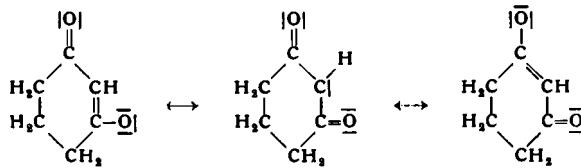
Darstellung der am C-Atom 2 substituierten Cyclohexandione-(1,3)



Die Carbonsäure-Synthese ist in den einzelnen Reaktionsstufen verschiedenartig möglich. Dies gilt vor allem für die erste Reaktionsstufe der Einführung des organischen Restes in die 2-Stellung der Cyclohexandione-(1,3). Als β -Diketone sind diese Verbindungen über ihre Alkaliverbindungen der direkten Alkylierung mit organischen Halogenverbindungen zugänglich. Als weitere Möglichkeiten zur Einführung von organischen Resten ergeben sich Additionsreaktionen, die durch das Vorhandensein von CH-acidem Wasserstoff ermöglicht werden. Zu den Additionsreaktionen gehören sowohl die Addition an Carbonyl-Verbindungen nach Art der Aldol-Kondensation als auch die Michael-Addition an α,β -ungesättigte Ketone, Ester und Nitrile.

1.) Alkylierung mit organischen Halogenverbindungen

Bei der Umsetzung von Metallverbindungen der Cyclohexandione-(1,3) mit Halogenalkylen hat man genau wie bei der Alkylierung anderer β -Dicarbonyl-Verbindungen infolge der Mesomerie des Ions



mit dem Auftreten von Enoläthern und C-alkylierten Cyclohexandionen zu rechnen. Entsprechend der starken Bevorzugung der Enol-Form bei solchen Cyclohexandionen werden in erster Linie Enoläther entstehen. In Überein-

¹⁷⁾ R. Criegee in Houben-Weyl: Methoden d. org. Chemie, Bd. VIII, Stuttgart 1952, S. 25.

stimmung hiermit erhielt G. Merling¹⁸⁾ bei der Umsetzung der Silbersalze vom Dihydroresorcin mit Alkyljodiden ausschließlich die Enoläther, die allerdings nicht rein isoliert werden konnten.

Die ersten C-Alkylierungen des Dihydroresorcins wurden 1936 von M. Klingenfuß¹⁹⁾ und C. J. Hewett²⁰⁾ beschrieben. Klingenfuß erwähnt die Darstellung von 1-Allyl-cyclohexandion-(2,6) durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Allylbromid. Hewett erhielt 1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) durch Umsetzung der Natrium-Verbindung des Dihydroresorcins mit Benzylchlorid in wasserfreiem Äthanol in 18proz. Ausbeute.

Etwas besser untersucht waren die Alkylierungen des Dimedons (1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(3,5)). Eine Methylierung dieser Verbindung wurde zum erstenmal von N. J. Toivonen²¹⁾ beschrieben. R. D. Desai²²⁾ hat solche Alkylierungen mit Methyljodid, Äthyljodid, n-Propyljodid, n-Butyljodid, Isopropyljodid, Allyljodid und Benzyljodid vorgenommen, wobei die entspr. C-alkylierten Dimedone teilweise nur in sehr geringer Ausbeute erhalten wurden. Als Nebenprodukte wurden sowohl Enoläther als auch Di-alkylierungsprodukte erhalten.

Systematisch untersuchten die Alkylierung des Dihydroresorcins in ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren H. Stetter und W. Dierichs²³⁾. Die Alkylierung wurde in ihrer Abhängigkeit vom Lösungsmittel, dem zur Salzbildung verwendeten Alkalimetall, der Konzentration und der Art der verwendeten organischen Halogen-Verbindung geprüft. Als Halogen-Verbindungen wurden n-Butylbromid und n-Butyljodid verwendet. Die Trennung der entstandenen C-alkylierten Dihydroresorcine von den Enoläthern lässt sich dadurch leicht erreichen, daß die C-alkylierten Dihydroresorcine noch einen aciden Wasserstoff besitzen und deshalb in wässrigen Laugen löslich sind, während die Enoläther in Alkali unlöslich sind und durch Ausäthern vollständig abgetrennt werden können.

Die Alkylierung mit n-Butylbromid in verschiedenen Alkoholen als Lösungsmittel ergab, daß das Verhältnis, in welchem sich die C-Alkylierungsprodukte und Enoläther bilden, weitgehend unabhängig von der Art des verwendeten Alkohols ist (Tabelle 1). Bemerkenswert ist lediglich die höhere Gesamtausbeute im Falle des Methanols.

Lösungsmittel	C-Verb.	O-Verb.	Verhältnis C:O-Verb.
Methanol ...	15 %	36,5 %	1:2,4
Äthanol	12 %	30 %	1:2,5
tert. Butanol	12 %	30 %	1:2,5

Tabelle 1
Umsetzung der Natrium-Verbindung des Dihydroresorcins mit n-Butylbromid

Ein stärkerer Einfluß auf die Alkylierung zeigte sich, als für die Alkylierung in Methanol verschiedene Alkalimetalle zur Salzbildung benutzt wurden. In der Reihe von Lithium zum Kalium beobachtet man mit steigendem Atomgewicht eine zunehmende Begünstigung der C-Alkylierung (Tabelle 2). Die besten Ausbeuten werden

Lösungsmittel	C-Verb.	O-Verb.	Verhältnis C:O-Verb.
Lithium	6,2 %	21,0 %	1 : 3,4
Natrium	15,0 %	36,5 %	1 : 2,4
Kalium	17,5 %	36,4 %	1 : 2,1

Tabelle 2
Einfluß des Alkalimetalls auf die Alkylierung von Dihydroresorcin mit n-Butylbromid

- ¹⁸⁾ G. Merling, Liebigs Ann. Chem. 278, 28 [1893].
¹⁹⁾ M. Klingenfuß, Festschrift Emil Borelli, Basel 1936, 217.
²⁰⁾ C. J. Hewett, J. chem. Soc. [London] 1936, 50.
²¹⁾ N. J. Toivonen, Suomen Kemistilehti 3, 131 [1930].
²²⁾ R. D. Desai, J. chem. Soc. [London] 1932, 1079.
²³⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 62 [1952].

bei der Kalium-Verbindung erhalten. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen von A. Brändström²⁴⁾, der den gleichen Effekt bei der Alkylierung von Acetylaceton in der Reihe von Natrium bis Cäsium beobachtete.

Um den Einfluß der Lösungsmittelkonzentration auf die Alkylierung kennen zu lernen, wurde Dihydroresorcin mit n-Butylbromid in drei verschiedenen Methanol-Konzentrationen alkyliert. Die Versuchsergebnisse (Tabelle 3) zeigen deutlich, daß die C-Alkylierung durch das Arbeiten in hoher Konzentration begünstigt wird.

cm ³ Methanol	Kochzeit	C-Verb.	O-Verb.	Verhältnis C:O-Verb.
30 cm ³	5 h	18,2 %	42,4 %	1:2,3
50 cm ³	5 h	17,5 %	36,4 %	1:2,1
200 cm ³	15 h	6 %	25 %	1:4,2

Tabelle 3

Einfluß der Lösungsmittel-Konzentration auf die Alkylierung von Dihydroresorcin-Kalium mit n-Butylbromid

Der nun naheliegende Versuch der Alkylierung ohne Lösungsmittel ergab nur Enoläther-Bildung.

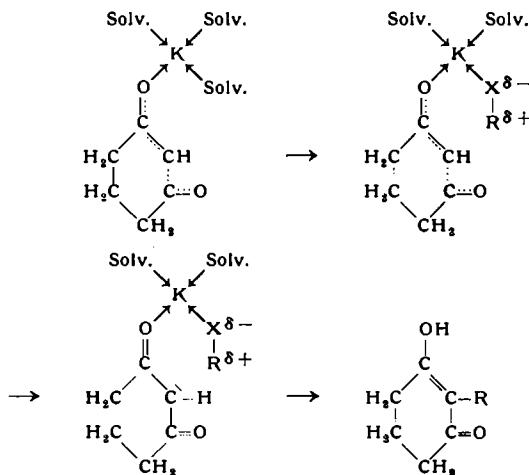
Aus früheren Arbeiten²⁵⁾ mit offenkettigen β-Diketonen war bekannt, daß die C-Alkylierung umso stärker begünstigt ist, je reaktionsfähiger das Halogen in den verwendeten organischen Halogen-Verbindungen ist. Verwendet man statt eines Alkylbromids das entspr. Alkylijodid, so steigt die Ausbeute an C-alkylierter Substanz regelmäßig an. Die gleichen Verhältnisse beobachtet man auch, wenn man unter vergleichbaren Bedingungen an Stelle von n-Butylbromid n-Butyljodid zur Alkylierung von Dihydroresorcin verwendet. Die Ausbeute an 1-Butyl-cyclohexandion-(2,6) steigt von 18,2% d. Theorie auf 28,4% d. Theorie, während die Ausbeute an Enoläther von 42,4% d. Theorie auf 36,4% d. Theorie sinkt.

Ein gänzlich anderes Bild ergibt sich, wenn man an Stelle der n-Butylhalogenide den p-Toluol-sulfonsäureester des n-Butanols zur Alkylierung verwendet. Die Alkylierung verläuft mit großer Geschwindigkeit und ergibt ausschließlich den Enoläther in 80proz. Ausbeute. Diese ausschließliche Enoläther-Bildung ist charakteristisch für die Verwendung von Sulfonsäureestern und Schwefelsäureestern zur Alkylierung von Dihydroresorcin und bietet eine ausgezeichnete Möglichkeit, die Enoläther präparativ zu gewinnen.

Die bisher geschilderten Versuche haben ergeben, daß die Bildung von C-alkylierten Dihydroresorcinen dann besonders begünstigt ist, wenn man unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel das Kaliumsalz des Dihydroresorcins in möglichst hoher Konzentration mit Alkyhalogeniden umsetzt, die besonders reaktionsfähiges Halogen enthalten.

Eine theoretische Deutung dieser Untersuchungen von H. Stetter u. W. Dierichs²⁶⁾ wurde von A. Brändström²⁶⁾ im Rahmen einer allgemeinen Theorie der C- und O-Alkylierung von β-Dicarbonyl-Verbindungen gegeben. Nach Brändström liegen die Alkalosalze des Dihydroresorcins in Lösung in solvatisierter Form vor, wobei das Metall an drei Lösungsmittel-Molekülen und das Resonanzhybrid des Dihydroresorcin-Ions gebunden ist. In diesem Komplex können eines oder mehrere Lösungsmittel-Molekülen durch organische Halogenverbindungen verdrängt werden. Ein derartig gebundenes Halogenid wird aber stark polarisiert. In dem sich ausbildenden 6-Ring kann sich die Bindung des Restes R an das C-Atom 2 des Di-

hydroresorcins vollziehen. Die Verhältnisse werden durch folgendes Formelschema wiedergegeben.



Diese Theorie erklärt den Einfluß der Lösungsmittel-Konzentration auf die C-Alkylierung, da mit abnehmender Konzentration an Lösungsmittel die Konzentration an Alkyhalogenid zunimmt, wodurch die Ausbildung halogenhaltiger Komplexe und damit C-Alkylierung begünstigt wird. Ähnlich erklärt die Theorie auch die Zunahme der C-Alkylierung mit zunehmendem Atomgewicht des Alkalimetalls, da auch bei offenkettigen β-Dicarbonyl-Verbindungen eine Abnahme des salzartigen Charakters der Alkaliverbindungen mit zunehmendem Atomgewicht beobachtet worden ist²⁷⁾. Der Einfluß des stärker polarisierten Halogenids auf den Verlauf der C-Alkylierung läßt sich durch größere Tendenz zur Ausbildung des halogenhaltigen Komplexes deuten. Die Enoläther-Bildung wird demgegenüber durch eine Reaktion mit dem Anion ohne die hier geschilderte Stabilisierung der negativen Ladung am C-Atom erklärt.

Unter den angegebenen optimalen Bedingungen wurden von H. Stetter und W. Dierichs²⁸⁾ eine Reihe einfacher Alkylijodide mit Dihydroresorcin kondensiert. Dabei zeigte sich, daß in der Reihe von Äthyljodid bis Cetyljodid die Ausbeuten an C-alkylierten Dihydroresorcinen weitgehend konstant sind. Sie betragen etwa 27% d. Theorie. Eine Ausnahme bildet nur das Methyljodid, das in 51,5proz. Ausbeute 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II) ergibt. Ebenfalls höhere Ausbeuten an C-alkylierten Dihydroresorcinen geben Bromessigester und Allylbromid (51 bzw. 33% d. Theorie), bei denen das Halogen durch die nachbarständigen Doppelbindungen aktiviert ist.

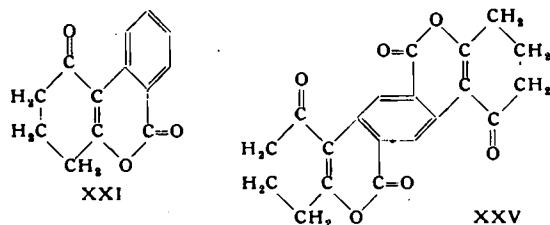
Eine wichtige Verbesserung der C-Alkylierung ergab sich, als statt Methanol Wasser oder Wasser-Methanol-Gemische als Lösungsmittel verwendet wurden. Die Alkylierung mit n-Alkylijodiden unter diesen Bedingungen zeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber dem Arbeiten in methanolischer Lösung stark herabgesetzt ist. Im Falle der Methylierung mit Methyljodid steigt die Ausbeute an C-Alkylierungsprodukt von 51,5% auf 65% d. Theorie an²⁸⁾. Umsetzung mit Äthyljodid gibt dagegen die gleiche Ausbeute wie beim Arbeiten in Methanol²⁹⁾. Bei höheren Alkylijodiden sinkt die Ausbeute wieder ab. Der Grund ist der, daß durch die verlängerte Reaktionszeit beim Arbeiten in wäßriger Lösung in stärkerem Maße Oxydationserscheinungen und Spaltungsreaktionen durch das wäßrige Alkali auftreten. Die Reaktionsprodukte sind stark verunreinigt und lassen sich nur schwer reinigen.

²⁴⁾ A. Brändström, Acta Chem. Scand. 4, 208 [1950].
²⁵⁾ L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 442, 217 [1925]. K. von Auwers, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 408 [1928].

²⁶⁾ A. Brändström, Arkiv för Keml 6, 185 [1953].
²⁷⁾ N. V. Sidgwick u. F. M. Brewer, J. chem. Soc. [London] 1925, 2379.
²⁸⁾ H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 992 [1954].
²⁹⁾ H. Stetter, Ch. Büntgen u. M. Coenen, Chem. Ber. 88, 79 [1955].

Eine wesentliche Verbesserung der Ausbeuten an C-alkylierten Verbindungen ergibt sich dagegen, wenn man Halogenverbindungen mit stark aktiviertem Halogen für die Alkylierung in wäßriger Lösung heranzieht. Hier steigen die Ausbeuten an C-Alkylierungs-Produkten gegenüber dem Arbeiten in Methanol stark an. So erhält man z. B. bei der Alkylierung des Dihydroresorcin mit Allyl-bromid in wäßriger Lösung 1-Allyl-cyclohexandion-(2,6) (VII) in 75proz. Ausbeute gegenüber 33% d. Theorie in methanolischer Lösung. In gleicher Weise steigt die Ausbeute bei der Alkylierung mit Benzylchlorid von 18% auf 70% d. Theorie. Es zeigte sich, daß in allen Fällen, in denen genügend reaktionsfähiges Halogen in den Halogenverbindungen vorhanden ist, die Ausbeuten der C-Alkylierung beim Arbeiten in wäßriger Lösung wesentlich höher liegen als beim Arbeiten in Methanol.

In besonderen Fällen lässt sich auch aromatisch gebundenes Halogen mit Erfolg für die C-Alkylierung heranziehen. Es handelt sich hierbei um solche Halogenverbindungen, bei denen das Halogen ortho-ständig zu einer Carboxyl-Gruppe steht. Bereits früher³⁰⁾ wurde gefunden, daß solche o-Halogen-carbonsäuren der Alkylierung in Gegenwart von Kupfersalzen zugänglich sind. H. Stetter und E. Siehnhold³¹⁾ haben derart in wäßriger Lösung o-Brombenzoësäure und 2,5-Dibrom-terephthalsäure mit Dihydroresorcin kondensiert. Hierbei konnte die C-Alkylierung in 54 bzw. 42,5proz. Ausbeute glatt erreicht werden. Infolge einer sehr leicht verlaufenden intramolekularen Lactonisierung unter Bildung der cyclischen Enol-ester gelingt die Isolierung in Form der beiden Lactone XXI und XXV.



Da die durch Alkylierung erhaltenen 1-Alkyl-cyclohexandione-(2,6) noch über einen zur Salzbildung befähigten aciden Wasserstoff verfügen, ergibt sich die Möglichkeit einer erneuten Alkylierung unter Bildung von 1,1-Dialkyl-cyclohexandionen-(2,6).



H. Stetter und E. Klauke³²⁾ haben solche Dialkylierungsprodukte durch Kondensation von 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) mit Halogenverbindungen in wasserfreien Alkoholen dargestellt. Sie unterscheiden sich wesentlich von den Monoalkylierungs-Produkten. Während die 1-Alkylcyclohexandione-(2,6) durch den noch vorhandenen aciden Wasserstoff enolisierbar sind, ist eine solche Enolisierung bei den Dialkylierungs-Produktien nicht mehr möglich. Daher zeigen solche Verbindungen eine wesentlich bessere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln und sind in vielen Fällen unzersetzt destillierbar. Außerdem erweisen sich diese Verbindungen als wesentlich empfind-

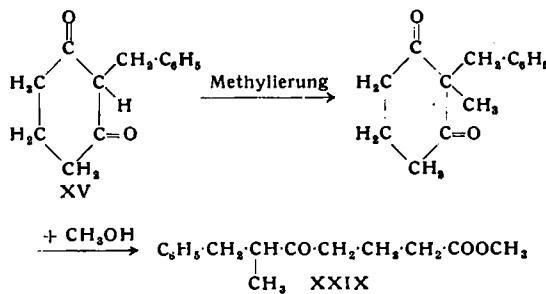
³⁰⁾ R. H. Hurtley, J. chem. Soc. [London] 1929, 1870. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 62, 2197 [1940].

³¹⁾ H. Stetter u. E. Siehnhold, Chem. Ber. 88, 1223 [1955].

³²⁾ H. Stetter u. E. Klauke, Chem. Ber. 86, 513 [1953].

licher gegenüber wäßrigem Alkali, mit dem die Säurespaltung äußerst leicht verläuft (näheres im Abschnitt über Säurespaltung). Diese Empfindlichkeit gegenüber Alkali führt bei der Alkylierung in wäßriger Lösung zu einer teilweisen Säurespaltung, weshalb die Dialkylierung in wasserfreien Alkoholen vorzuziehen ist.

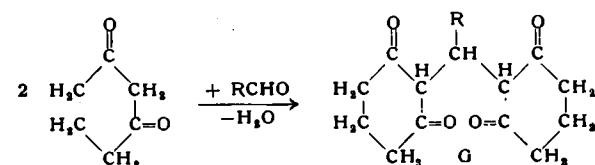
In einem Falle³³⁾ wurde bereits bei der Alkylierung in wasserfreiem Methanol eine Alkoholyse unter Bildung des Methylesters der ringoffenen δ -Ketocarbonsäure beobachtet: Bei der Methylierung von 1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV), wobei 5-Methyl-6-phenyl-hexancarbonsäure-(1)-methylester (XXIX) direkt isoliert werden konnte.



Die Verhältnisse bei der Alkylierung von Dihydroresorcin gelten im wesentlichen auch für solche Cyclohexandione-(1,3), die in 4- oder 5-Stellung Alkyl-Reste besitzen, wie z. B. Dimedon, 1-Methyl-cyclohexandion-(3,5) und 1-Phenyl-cyclohexandion-(3,5). Tabelle 4 (s. S. 774) gibt einen Überblick über die durch Alkylierung mit organischen Halogenverbindungen erhaltenen, in 2-Stellung alkylierten Cyclohexandione-(1,3), soweit sie für die Carbonsäure-Synthese benutzt wurden.

2.) Alkylierungen mit Carbonyl-Verbindungen

Eine einfache und wichtige Möglichkeit zur Einführung organischer Reste in die 2-Stellung von Dihydroresorcin bietet die Umsetzung von Dihydroresorcin mit Aldehyden. Die Reaktion verläuft unter Abspaltung von 1 Mol Wasser zwischen 2 Mol Dihydroresorcin und 1 Mol Aldehyd. Es bilden sich Alkylen-bis-dihydroresorcine der allgemeinen Formel G.



Die Reaktion verläuft ohne Zusatz von Kondensationsmitteln in wäßriger oder alkoholischer Lösung. Da die Kondensationsprodukte gut kristallisierte Verbindungen darstellen, können sie zur Charakterisierung von Aldehyden verwendet werden. Am glattesten reagieren aliphatische Aldehyde, vor allem Formaldehyd. Methylen-bis-dihydroresorcin (XXXIII) bildet sich praktisch quantitativ. Weniger vollständig verläuft die Reaktion bei aromatischen Aldehyden.

Ähnlich dem Dihydroresorcin reagieren auch die alkylierten Cyclohexandione-(1,3). Voraussetzung ist, daß die beiden Wasserstoffatome am C-Atom 2 nicht substituiert sind. Bei den 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) konnte bisher kein Kondensationsprodukt mit Aldehyden erhalten werden. Besonders gut kristallisiert sind die Kondensationsprodukte des Dimedons, das deshalb auch meist für den

³³⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 1061 [1952].

Org. Halogenverb.	β -Diketon	Kondensationsprodukt	Ausbeute	Fp °C	Lit.
Methyljodid	Dihydroresorcin	1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)	51,5; 65 %	204 °	^{9, 28)}
Äthyljodid	Dihydroresorcin	1-Äthyl-cyclohexandion-(2,6) (III)	27,2 %	178 °	^{9, 29)}
n-Propyljodid	Dihydroresorcin	1-Propyl-cyclohexandion-(2,6) (IV)	26 %	137 °	⁹⁾
n-Butylbromid	Dihydroresorcin	1-Butyl-cyclohexandion-(2,6) (V)	18,2 %	116 °	⁹⁾
n-Butyljodid	Dihydroresorcin	1-Butyl-cyclohexandion-(2,6) (V)	28,4 %	116 °	⁹⁾
Cetyljodid	Dihydroresorcin	1-Cetyl-cyclohexandion-(2,6) (VI)	27,0 %	73 °	⁹⁾
Allylbromid	Dihydroresorcin	1-Allyl-cyclohexandion-(2,6) (VII)	75 %	126 °	²⁸⁾
1-Brom-cyclohexen-(2)	Dihydroresorcin	1-Cyclohexenyl-cyclohexandion-(2,6) (VIII)	54,5 %	140 °	²⁸⁾
Chloressigsäure-methylester	Dihydroresorcin	Cyclohexandion-(2,6)essigsäure-methylester-(1) (IX)	19 %	86 °	⁹⁾
Bromessigsäure-äthylester	Dihydroresorcin	Cyclohexandion-(2,6)essigsäure-äthylester-(1) (X)	51 %	93 °	⁹⁾
α -Brompropionsäure-äthylester	Dihydroresorcin	α -[Cyclohexandion-(2,6)-yl-(1)]-propionsäure-äthylester (XI)	8,7 %	107 °	²⁸⁾
γ -Bromcrotonsäure-methylester	Dihydroresorcin	γ -[Cyclohexandion-(2,6)-yl(1)]-crotonsäure-methylester (XII)	48 %	158–165 °	²¹⁾
2-Phenoxy-äthyljodid ..	Dihydroresorcin	1-(Phenoxy-äthyl)-cyclohexandion-(2,6) (XIII)	11,5 %	152–153 °	²⁶⁾
3-Phenoxy-propyljodid ..	Dihydroresorcin	1-(3-Phenoxy-propyl)-cyclohexandion-(2,6) (XIV)	17,8 %	128–130 °	²⁶⁾
Benzylchlorid	Dihydroresorcin	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	18%; 70 %	184–185 °	²⁸⁾
Phenacylbromid	Dihydroresorcin	1-Phenacyl-cyclohexandion-(2,6) (XVI)	44 %	158,5 °	^{21a)}
p-Methoxy-benzylchlorid	Dihydroresorcin	1-(p-Methoxy-benzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XVII)	52 %	69 °	²⁸⁾
o-Nitro-benzylchlorid ..	Dihydroresorcin	1-(o-Nitro-benzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XVIII)	52,2 %	187 ° (Zers.)	²⁸⁾
m-Nitro-benzylchlorid ..	Dihydroresorcin	1-(m-Nitro-benzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XIX)	65,5 %	192 ° (Zers.)	²⁸⁾
p-Nitro-benzylchlorid ..	Dihydroresorcin	1-(p-Nitro-benzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XX)	72,8 %	238 ° (Zers.)	²⁸⁾
o-Brombenzoësäure	Dihydroresorcin	Lacton XXI	54 %	172 °	²¹⁾
1,2-Dibrom-äthan	Dihydroresorcin	1,1'-Äthylen-bis-[cyclohexandion-(2,6)] (XXII)	19 %	270–271 °	²¹⁾
1,4-Dibrom-butene-(2) ..	Dihydroresorcin	1,4-[Cyclohexandion-(2,6)-yl-(1)]-buten-(2) (XXIII)	69 %	224 ° (Zers.)	²⁸⁾
ω,ω' -Dichlor-p-xytol	Dihydroresorcin	1,1'-p-Xylylen-bis-[cyclohexandion-(2,6)] (XXIV)	52 %	300 ° (Zers.)	²¹⁾
2,5-Dibrom-terephthal-säure	Dihydroresorcin	Dilacton XXV	42,5 %	380 ° (Zers.)	²¹⁾
Bromessigsäure-äthylester	Dimedon	1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(3,5)-essigsäure-(4)-äthylester (XXVI)	32,5 %	110,5 °	⁴⁰⁾
Benzylchlorid	Dimedon	1,1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3,5) (XXVII)	80,4 %	155 °	⁴⁰⁾
Benzyljodid	Dimedon	1,1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3,5) (XXVII)	36 %	155 °	²⁸⁾
Methyljodid	Dihydroresorcin	1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(2,6) (XXVIII)	15 %	40 °	³⁴⁾
Methyljodid	I-Methyl-cyclohexandion-(2,6)	1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(2,6) (XXVIII)	70,7 %	40 °	^{34a)}
Methyljodid	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1)-methylester (XXIX)	71 %	Kp, 160 °	²⁸⁾
n-Butyljodid	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	1-Butyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XXX)	10 %	89 °	²⁸⁾
Allylbromid	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	1-Allyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XXXI)	53,5 %	69 °	²⁸⁾
Benzylchlorid	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	1,1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2,6) (LXV)	69,2 %	137 °	²⁸⁾
Bromessigsäure-äthylester	1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)	1-Methyl-cyclohexandion-(2,6)-essigsäure-(1)-äthylester (XXXII)	56,5 %	67 °	²⁸⁾

Tabelle 4

Übersicht über die durch Alkylierung mit org. Halogenverbindungen erhaltenen, in 2-Stellung alkylierten Cyclohexandione-(1,3)

Nachweis von Aldehyden an Stelle des Dihydroresorcins selbst benutzt wird²⁸⁾.

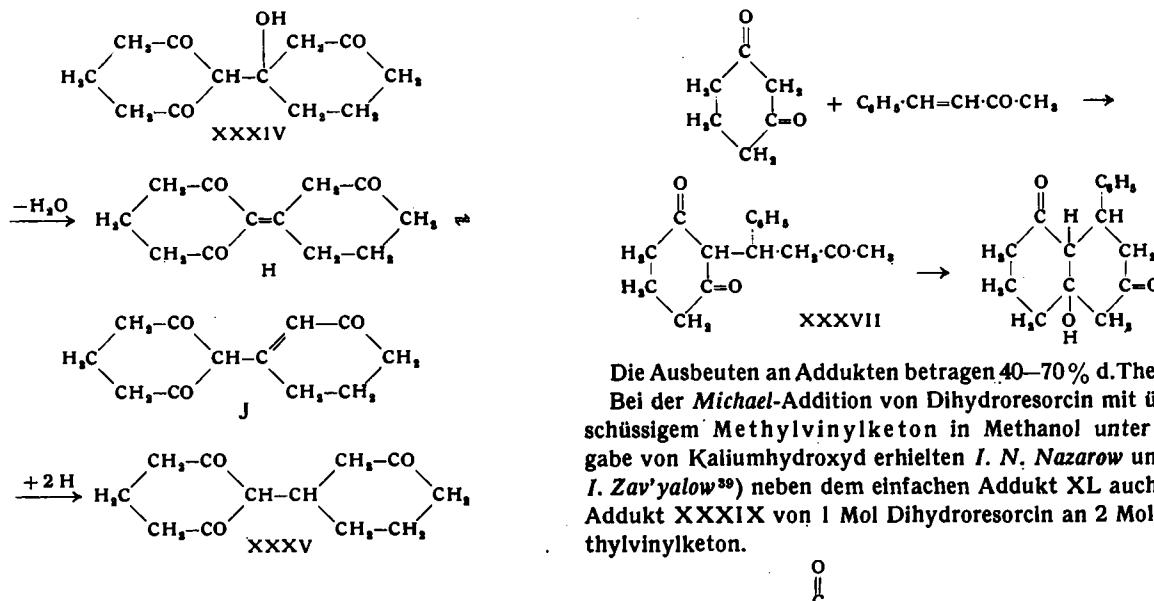
Ein weiteres Beispiel für die Einführung eines organischen Restes in die 2-Stellung des Dihydroresorcins fanden H. Stetter, E. Siehnhold, E. Klauke und M. Coenen³⁶). Wird Dihydroresorcin in wäßrigen Pufferlösungen von pH 6 10 h unter Rückfluß erhitzt, so erhält man in 78 proz. Ausbeute eine gut kristallisierte Verbindung, die sich in ihren An-

lysendaten vom Dihydroresorcin nur durch doppeltes Molekulargewicht unterscheidet. Es handelt sich um 1-Oxy-dlcyclohexyltrion-(3,2',6') (XXXIV), das sich durch Aldolkondensation zwischen zwei Molekülen Dihydroresorcin gebildet hat. Mit konz. Schwefelsäure tritt intramolekulare Wasserabspaltung ein. Es sind die Formeln H und J möglich. Eine Entscheidung erscheint schwierig, da beide Verbindungen tautomere Formen im Sinne einer Drei-Kohlenstoff-Tautomerie darstellen. Katalytische Hydrierung überführt die Verbindung in Dicyclohexyltrion-(3,2',6') (XXXV), das so in guter Ausbeute leicht zugänglich ist.

²⁴⁾ A. Auvilinen, A. Hirvimies, T. Rinne u. R. Waris, Suomen Kemistilehti (B) 27, 88 [1954].²⁵⁾ H. Stetter u. H. Spangenberger, Diplomarbeit, Bonn 1955.²⁶⁾ D. Vorlander, Z. analyt. Chem. 77, 241 [1927].²⁷⁾ H. Stetter, E. Siehnhold, E. Klauke u. M. Coenen, Chem. Ber. 86, 1308 [1953].

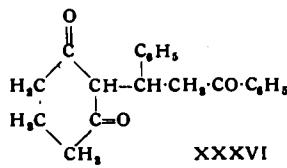
Ungesätt. Verb.	β-Diketon	Addukt	Ausbeute	Flp °C	Kp °C	Lit.
1 Mol Methylvinylketon	1 Mol Dihydroresorcin	XL	39 %	—	137–140 ° (0,2 Torr)	³³⁾
2 Mol Methylvinylketon	1 Mol Dihydroresorcin	XXXIX	36 %	—	140–143 ° (0,5 Torr)	³³⁾
1 Mol Benzalacetone	1 Mol Dihydroresorcin	XXXVII	50 %	127 °	—	³³⁾
1 Mol Benzalacetophenone	1 Mol Dihydroresorcin	XXXVI	—	—	—	³⁷⁾
1 Mol Methylvinylketon	1 Mol Dimedon	XLI	52 %	100–101 °	—	³³⁾
2 Mol Methylvinylketon	1 Mol Dimedon	XLII	43 %	106–107 °	—	³³⁾
1 Mol Divinylketone	2 Mol 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6)	XLIII	27 %	100–101 °	—	³³⁾
1 Mol Acrylsäure-äthylester	1 Mol Dihydroresorcin	XLIV	42 %	128 °	—	³³⁾
1 Mol Acrylsäure-äthylester	1 Mol Dimedon	XLV	32,5 %	164,5 °	—	⁴⁰⁾
1 Mol Acrylnitrile	1 Mol Dihydroresorcin	XLVI	60,5 %	—	—	³³⁾
1 Mol Acrylnitrile	1 Mol Dimedon	XLVII	44 %	150–151 °	—	^{40a)}

Tabelle 5
Übersicht über die Michael-Addukte von Cyclohexandionen-(1,3)



3.) Alkylierung durch Michael-Addition

Eine weitere einfache Möglichkeit zur Darstellung von am C-Atom 2 substituierten Dihydroresorcinen ergibt sich dadurch, daß Dihydroresorcin als CH-acide Verbindung der Michael-Addition an α,β -ungesättigte Ketone, Carbonsäureester und Nitrile zugänglich ist. Ein derartiges Michael-Addukt des Dihydroresorcins wurde erstmals von B. M. Michailow³⁷⁾ dargestellt. Michailow erhielt durch Addition von Dihydroresorcin an Benzalacetophenon unter katalytischer Wirkung von Piperidin das erwartete Addukt XXXVI.



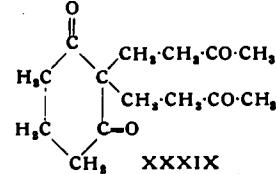
H. Stetter und M. Coenen³⁸⁾ konnten weitere derartige Addukte mit Benzalacetone, Acrylsäureäthylester und Acrylnitril erhalten. Die Addition gelingt in wasserfreien Alkoholen in Gegenwart von Alkoholat. Wegen der Acidität des Dihydroresorcins erweist es sich als notwendig, größere Mengen Alkali als Katalysator zu verwenden als dies sonst bei Michael-Additionen üblich ist.

Addition von Dihydroresorcin an Benzalacetone ergibt als Nebenprodukt 1-Phenyl-3,8-dioxo-10-oxy-decalin, das seine Entstehung einer cyclisierenden Aldolkondensation des primär entstandenen Adduktes XXXVII verdankt.

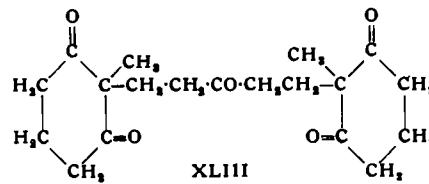
³⁷⁾ B. M. Michailow, Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. (russ.) 7, (69), 2950 [1937].

³⁸⁾ H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 869 [1954].

Die Ausbeuten an Addukten betragen 40–70 % d.Theorie. Bei der Michael-Addition von Dihydroresorcin mit überschüssigem Methylvinylketon in Methanol unter Zufügung von Kaliumhydroxyd erhielten I. N. Nazarow und S. I. Zav'yalow³⁹⁾ neben dem einfachen Addukt XL auch das Addukt XXXIX von 1 Mol Dihydroresorcin an 2 Mol Methylvinylketon.



Sie konnten durch Addition von 2 Mol 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) an 1 Mol Divinylketon in geringer Ausbeute XLIII erhalten.



Auch Dimedon läßt sich ohne weiteres für die Michael-Addition heranziehen. Solche Additionen sind mit Acrylsäure-äthylester⁴⁰⁾ und mit Methylvinylketon³³⁾ gelungen. Tabelle 5 zeigt die durch Michael-Addition hergestellten, in 2-Stellung substituierten Cyclohexandione-(1,3).

4. Sonstige Möglichkeiten

An dieser Stelle soll auf weitere Möglichkeiten zur Herstellung von 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) hingewiesen werden, obwohl diese Möglichkeiten bisher für die eigentliche Carbonsäure-Synthese noch nicht genutzt worden sind.

Durch Umsetzung von Dihydroresorcin mit Carbonsäureanhydriiden in Gegenwart der Alkalialze der betreffenden Carbonsäuren oder in Gegenwart von Pyridin

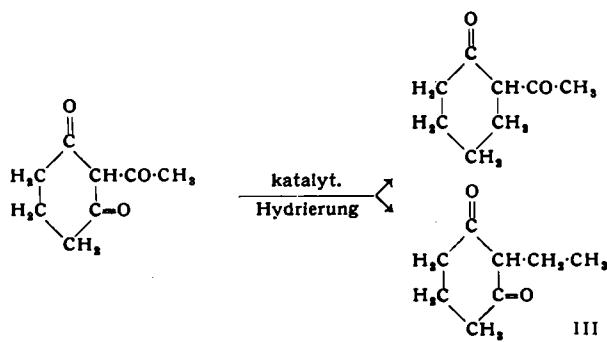
³⁹⁾ I. N. Nazarow u. S. I. Zav'yalow, Zhur. Obshchel. Khim. 23, 1703 [1953].

⁴⁰⁾ H. Stetter, H. Kesseler u. H. Meisel, Chem. Ber. 87, 1617 [1954].

^{40a)} L. Bradford, E. G. Meek, J. H. Turnbull u. W. Wilson, Chem. and Ind. 1951, 839.

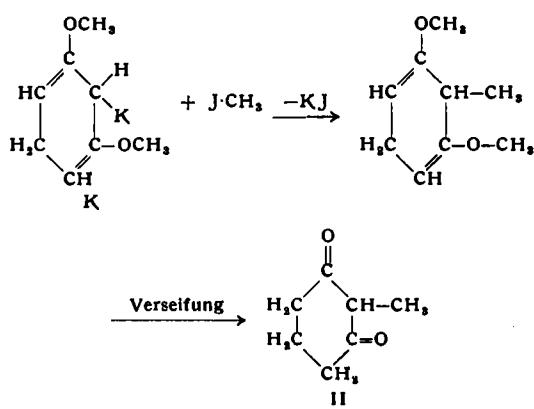
lässt sich Dihydroresorcin am C-Atom 2 acylieren. Solche 1-Acyl-cyclohexandione-(2,6) konnten in teilweise guter Ausbeute erhalten werden^{41).}

*H. Smith*⁴²⁾ hat das 1-Acetyl-cyclohexandion-(2,6) unter verschiedenen Bedingungen der katalytischen Hydrierung unterworfen. Bei der Hydrierung mit Palladium auf Kohle entsteht als Hauptprodukt 1-Acetyl-cyclohexanon(2), neben wenig 1-Äthyl-cyclohexandion-(2,6) (III). Setzt man dem Hydriergemisch wachsende Mengen Natriumhydroxyd zu, so nimmt die Menge des gebildeten 1-Acetyl-cyclohexanons-(2) ab, und statt dessen erhält man steigende Mengen 1-Äthyl-cyclohexandion-(2,6) (III). Die Ausbeute beträgt mit molaren Mengen Alkali 45% d. Theorie.



Es ist anzunehmen, daß ähnlich auch andere 1-Acyl-cyclohexandione-(2,6) zu 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) reduziert werden können. Damit öffnet sich ein weiterer Weg zur Darstellung der [1-Alkyl-cyclohexandione-(2,6)].

Die Darstellung von am C-Atom 2 alkylierten Dihydroresorcinen ist auch ausgehend von Resorcin-dimethylether möglich. Hydrierung mit Natrium und Alkohol in flüssigem Ammoniak ergibt 2,5-Dihydroresorcin-dimethyläther (K). Diese Verbindung bildet in flüssigem Ammoniak mit Kaliumamid eine Kalium-Verbindung; durch ihre Kondensation in flüssigem Ammoniak mit Methyljodid und anschließende Verseifung erhält man in 43,7 proz. Ausbeute 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)^{43).}



Gleichartig wurden durch Kondensation mit β -Phenyl- α -äthylbromid und β -(m-Methoxy-phenyl-äthyl)-bromid 1- β -(Phenyläthyl)-cyclohexandion-(2,6)⁴³ und 1- β -(m-Methoxy-phenyläthyl)-cyclohexandion-(2,6)⁴⁴ erhalten. Ein weiterer Weg zur Darstellung von 1-Alkyl-cyclohexan-dionen-(2,6) folgt im Abschnitt „Methode von Lettré und Jahn“.

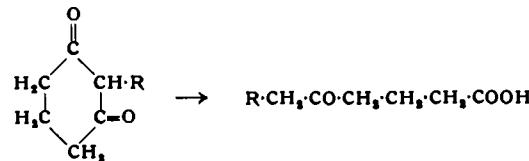
⁴¹) N. A. J. Rogers u. H. Smith, J. chem. Soc. [London] 1955, 341.

⁴²) H. Smith, J. chem. Soc. [London] 1953, 803.

⁴³) A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] 1950, 1551.
⁴⁴) N. N. Saha u. P. Bagchi, Science & Culture 18,

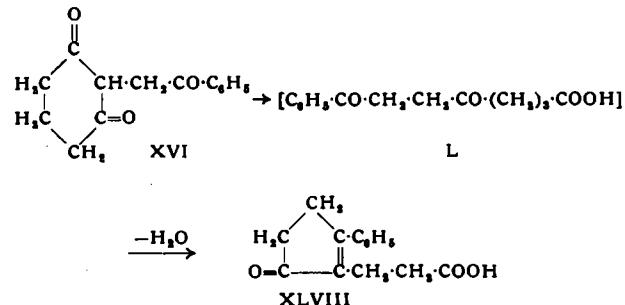
¹⁴) N. N. Sand u. P. Bugent, Science a. Culture 78, 190 (1952).

b) 2. Stufe der Reaktion:
Säurespaltung der Cyclohexandione-(1,3)



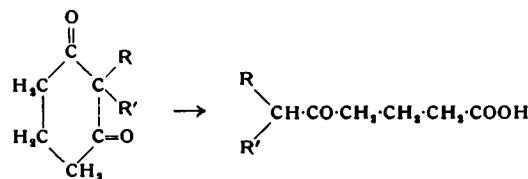
Die Säurespaltung als 2. Stufe der Carbonsäure-Synthese konnte von *H. Stetter* und *W. Dierichs⁸⁾* bei allen dargestellten 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) leicht erreicht werden und bietet eine einfache Möglichkeit, δ -Ketocarbonsäuren in guter Ausbeute zu erhalten. Am besten bewährt sich für die Säurespaltung Bariumhydroxyd. Sie ist aber auch mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd möglich. Die Ausbeuten an ringoffenen δ -Ketosäuren betragen bei den einfachen 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) zwischen 70 und 80%. Etwas niedriger liegen die Ausbeuten bei den ungesättigten δ -Ketocarbonsäuren.

Die primär entstandenen Ketocarbonsäuren werden nicht erhalten, wenn die Säurespaltung zu Diketocarbonsäuren führt, bei welchen sich die beiden Keto-Gruppen in 1,4- oder 1,5-Stellung befinden. Diese Diketocarbonsäuren erleiden durch Alkali-Einwirkung eine cyclisierende Aldolkondensation unter Bildung von Carbonsäuren der Cyclopentenon- und Cyclohexenon-Reihe. Beispiele sind die Säurespaltung von 1-(Phenacyl)-cyclohexan-dion - (2,6) (XVI) und Methylen - bis - dihydroresorcin (XXXIII). An Stelle der zu erwartenden 7-Phenyl-heptandion-(4,7)-carbonsäure-(1) L erhält man im ersten Falle als Produkt der cyclisierenden Aldolkondensation dieser Säure β -[1-Phenyl-3-oxo-cyclopenten-(1)-yl-(2)]-propionsäure (XLVIII) ^{21a}.



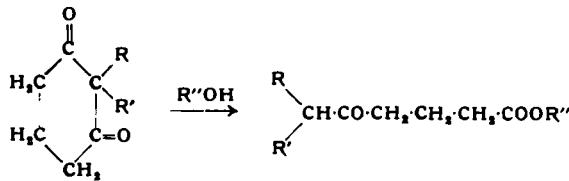
Über den analogen Verlauf der Säurespaltung von Methylen-bis-dihydroresorcin (XXXIII) siehe Abschnitt „Reduktive Säurespaltung“.

Besonders glatt verläuft die Säurespaltung bei den 1,1-Dialkyl-cyclohexandionen-(2,6), die zu in 5-Stellung verzweigten δ -Ketocarbonsäuren führt.



Während für die vollständige Säurespaltung der 1-Alkylcyclohexandione-(2,6) 30 h Erhitzen mit starken wäßrigen Laugen notwendig ist, gelingt bei den 1,1-Dialkyl-cyclohexandionen-(2,6) unter gleichen Bedingungen die Spaltung in wenigen Minuten²²). Die leichte Spaltbarkeit hat zur Folge, daß durch die kurze Einwirkungszeit des Alkalls die Ausbeute an verzweigten δ -Ketocarbonsäuren meist über 90% d. Theorie liegt.

Die leichte Spaltbarkeit ermöglicht auch die Alkoholyse dieser Verbindungen unter Bildung der entsprechenden δ -Ketocarbonsäureester.



Vgl. die Methylierung von 1-Benzylcyclohexandion-(2,6) im Abschnitt „Alkylierung mit organischen Halogenverbindungen“ und den Abschnitt „Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung“.

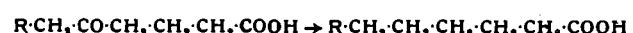
Tabelle 6 enthält die durch Säurespaltung dargestellten δ -Ketocarbonsäuren.

β -Diketon für die Spaltung	δ -Ketocarbonsäure	Ausbeute	Fp °C	Lit.
I	4-Oxo-pantan-carbonsäure-(1) (XLIX)	—		¹⁾
II	4-Oxo-hexan-carbonsäure-(1) (L)	78,2 %	50 °	²⁾
III	4-Oxo-heptan-carbonsäure-(1) (LI)	76 %	34 °	²⁾
IV	4-Oxo-octan-carbonsäure-(1) (LII)	81 %	40 °	²⁾
V	4-Oxo-nonan-carbonsäure-(1) (LIII)	81,9 %	57–58 °	²⁾
VI	4-Oxo-heneicosan-carbonsäure-(1) (LIV)	77,5 %	94 °	²⁾
VII	4-Oxo-octen-(7)-carbonsäure-(1) (LV)	61 %	28 °	³⁾
X	γ -Keto-korksäure (LVI)	83 %	123 °	⁴⁾
XII	8-Keto-sebacinsäure (LVII)	88 %	116 °	⁵⁾
XV	4-Oxo-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (LVIII)	78 %	55 °	³⁾
XXI	4-Oxo-5-[2-carboxy-phenyl]-pentan-carbonsäure-(1) (LIX)	96 %	134 °	⁶⁾
XXIV	6,6'- <i>p</i> -Phenylen-bis-[4-oxo-hexan-carbonsäure-(1)] (LX)	81 %	157 °	⁶⁾
XXV	5,5'-[2,5-Dicarboxy- <i>p</i> -phenylene]-bis-[4-Oxo-pentan-carbonsäure-(1)] (LXI)	53 %	242 °	³⁾
XXVIII	4-Oxo-5-methyl-hexan-carbonsäure-(1) (LXII)			
XXX	4-Oxo-5-benzyl-nonan-carbonsäure-(1) (LXIII)	96 %	73 °	³⁾
XXXI	4-Oxo-5-benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (LXIV)	92,5 %	40 °	³⁾
LXV	4-Oxo-6-phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (LXVI)	97 %	83 °	³⁾

Tabelle 6
Übersicht über die durch Säurespaltung erhaltenen δ -Ketocarbonsäuren

c) 3. Stufe der Reaktion:

Reduktion der δ -Ketocarbonsäuren



Für den 3. Schritt der Reaktionsfolge, die Reduktion der Carbonyl-Gruppe in den δ -Ketocarbonsäuren zur CH_2 -Gruppe, kommen praktisch nur zwei Methoden in Betracht: Die Clemmensen-Reduktion und die Wolff-Kishner-Reduktion.

Die Clemmensen-Reduktion eignet sich zwar grundsätzlich für die Reduktion der δ -Ketocarbonsäuren; die Ausbeuten aber liegen selten höher als 50% der Theorie.

Wesentlich besser eignet sich die Wolff-Kishner-Reduktion, die auf der durch Alkali katalysierten Stickstoff-Abspaltung der Hydrazonzone beruht. Nach M. Soffer und K. Sherk⁴⁵⁾ sowie Huang-Minlon⁴⁶⁾ wird die Hydrazon-Bildung und Stickstoff-Abspaltung in hochsiedenden Lösungsmitteln, vorzugsweise Diäthylenglykol, vorgenommen. Dadurch wird das lästige Arbeiten im Einschlußrohr vermieden. Hydrazon-Bildung und Stickstoff-Abspaltung können so durch einfaches Kochen unter Rückfluß bewirkt werden.

Mit dieser Methode gelingt es, die durch Säurespaltung erhaltenen δ -Ketocarbonsäuren in die reduzierten Carbonsäuren zu überführen²⁾. Die Ausbeuten betragen meist 80–95% der Theorie. Lediglich bei den δ -Ketocarbonsäuren, die noch olefinische Doppelbindungen in der Molekel besitzen, liegen die Ausbeuten niedriger (etwa 65–75% der Theorie.) Wahrscheinlich erleiden diese Säuren unter der Wirkung des Alkalis teilweisen Zerfall. Ein besonderer

Vorteil der Wolff-Kishner-Reduktion gegenüber der Clemmensen-Reduktion beruht darauf, daß die reduzierten Säuren in wesentlich größerer Reinheit erhalten werden.

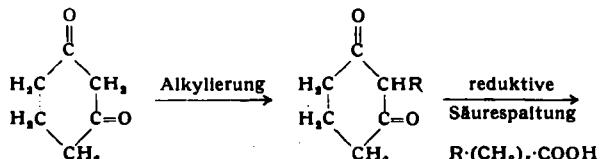
III) Reduktive Säurespaltung

Eine wichtige Vereinfachung des ursprünglichen Dreistufen-Verfahrens fanden H. Stetter und W. Dierichs⁴⁷⁾. Wenn man die C-alkylierten Cyclohexandione-(1,3) selbst der Wolff-Kishner-Reduktion unterwirft, erhält man in einem einzigen Arbeitsgang direkt die reduzierten, offenkettigen Carbonsäuren. Die Erklärung ist einfach: In der ersten Phase der Wolff-Kishner-Reduktion in Diäthylenglykol als Lösungsmittel wird die zu reduzierende Verbindung mit Alkalihydroxyd und Hydrazin unter Rückfluß erhitzt. Unter diesen Bedingungen verläuft aber auch die

Säurespaltung unter der Wirkung des Alkalis. Die entstandene δ -Ketosäure wird dann in Gegenwart von Hydrazin sofort in das Hydrazon überführt, das dann in normaler Weise unter Stickstoff-Abspaltung die reduzierte Carbonsäure ergibt. Dadurch wird aus dem Dreistufen-Verfahren ein Zweistufen-Verfahren. Die Synthese beschränkt sich damit auf die Alkylierung und die reduktive Säurespaltung.

Es ergibt sich aber noch ein weiterer Vorteil: Die Ausbeuten liegen bei der reduktiven Säurespaltung durchweg höher als bei

Trennung von Säurespaltung und Reduktion. So beträgt z. B. die Gesamtausbeute bei getrennten Operationen im Falle der einfachen 1-Alkyl-cyclohexandione-(2,6) etwa 65% d. Theorie, während die reduktive Säurespaltung 85% d. Theorie ergibt. Die höhere Ausbeute



lässt sich damit erklären, daß die gebildeten δ -Ketosäuren bei diesem Verfahren sofort unter Hydrazon-Bildung abgefangen und weiteren sekundären Veränderungen entzogen werden, die bei der für die Säurespaltung notwendigen langen Alkalibehandlung unvermeidlich sind.

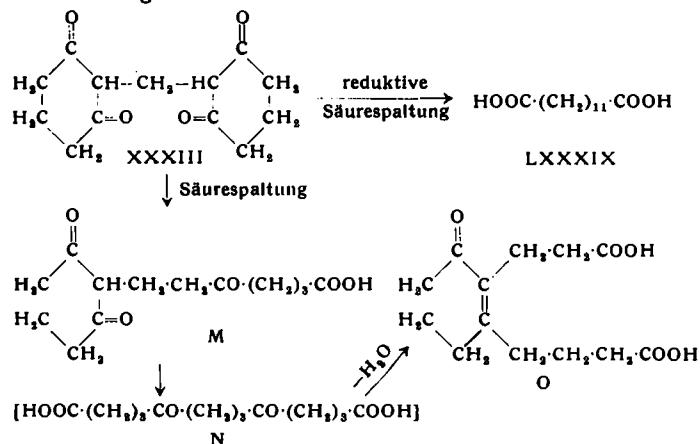
In einigen Fällen ermöglicht die reduktive Säurespaltung überhaupt erst die Herstellung der reduzierten Carbonsäuren. Ein instruktives Beispiel ist die Darstellung der Brassylsäure aus Methylen-bis-dihydroresorcin (XXXIII). Die Säurespaltung von Methylen-bis-dihydroresorcin war bereits von D. Vorländer⁴⁸⁾ versucht worden. Unter milden Bedingungen erhielt Vorländer auch die Öffnung eines der beiden Dihydroresorcin-Ringe unter Bildung der Ketosäure M. Energischere Bedingungen ergeben dagegen eine Säure, die ein Mol Wasser weniger enthält als die erwartete 4,8-Dioxo-undecan-dicarbon-

⁴⁵⁾ M. Soffer u. K. Sherk, J. Amer. chem. Soc. 67, 1435 [1945].
⁴⁶⁾ Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 [1946].

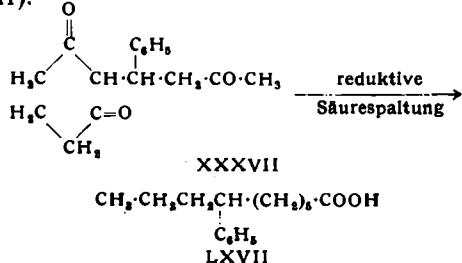
⁴⁷⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 290 [1952].
⁴⁸⁾ D. Vorländer u. F. Kalkow, Liebigs Ann. Chem. 309, 348 [1899].

säure (1,11) N. Unter Alkali-Einfluß war eine intramolekulare Wasserabspaltung eingetreten, wobei sich die Säure O gebildet hatte.

H. Stetter und W. Dierichs⁴⁷⁾ haben das Methylen-bis-dihydroresorcin der reduktiven Säurespaltung unterworfen und erhielten praktisch quantitativ die erwartete Brassylsäure (LXXXIX). Unter den Bedingungen der reduktiven Säurespaltung wird die primär entstandene Diketo-dicarbonsäure sofort in das Hydrazon überführt und verliert damit die Fähigkeit zur intramolekularen Cyclisierung.



Auch Michael-Addukte der Cyclohexandione-(1,3) können durch reduktive Säurespaltung in langkettige Carbonsäuren überführt werden⁴⁸⁾. Der Versuch, durch Behandlung mit Alkali bei diesen Addukten eine einfache Säurespaltung zu den δ -Ketocarbonsäuren zu erreichen, führt dagegen zu einer Rückspaltung der Addukte. Das Addukt von Dihydroresorcin an Benzalaceton (XXXVII) gibt z. B. beim Kochen mit Barytlauge eine Rückspaltung in Benzalaceton und Dihydroresorcin, welches dann der Säurespaltung unter Bildung von δ -Ketocapronsäure unterliegt. Die Anwendung der reduktiven Säurespaltung ergibt dagegen die erwartete 6-Phenyl-nanon-carbonsäure-(1) (LXVII).



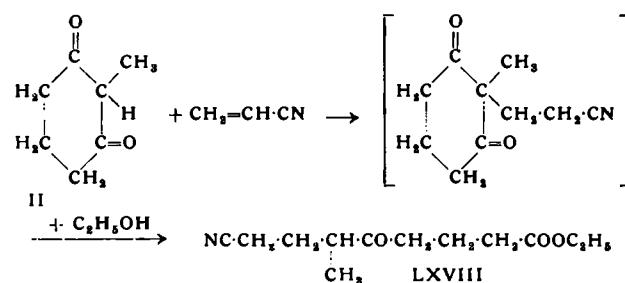
IV) Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung

Unterwirft man 1-Alkyl-cyclohexandione-(2,6) der Michael-Addition an α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen oder Nitrile in wasserfreien Alkoholen in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumalkoholat, so erhält man an Stelle der erwarteten Addukte die Ester der ringoffenen δ -Ketocarbonsäuren^{49, 50)}. Dieser Reaktionsverlauf wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die dialkylierten Dihydroresorcine sehr viel leichter die Säurespaltung erleiden. Unter den Bedingungen der Michael-Addition erleiden die prim. gebildeten Addukte, welche den Dialkylierungsprodukten entsprechen, eine Alkoholyse unter Ringöffnung und Bildung der ringoffenen δ -Keto-carbonatester. Als Beispiel mag die Addition von 1-Methyl-

⁴⁹⁾ H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 990 [1954].

⁵⁰⁾ H. Stetter, Chr. Büntgen u. M. Coenen, Chem. Ber. 88, 77 [1955].

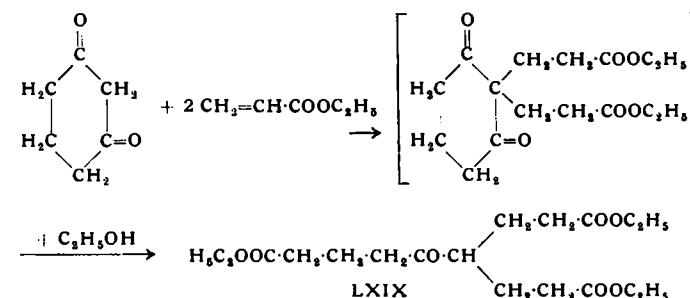
cyclohexandion-(2,6) (II) an Acrylnitril dienen, die zu 4-Oxo-7-cyan-5-methyl-heptan-carbonsäure-(1)-äthylester (LXVIII) führt⁴⁹⁾.



Die Ausbeuten betragen 60–70% d. Theorie und liegen damit höher als bei den eigentlichen Michael-Additionen. Der günstige Verlauf der Reaktion dürfte dadurch zu erklären sein, daß das Gleichgewicht der Michael-Addition durch die Alkoholyse der Addukte in günstiger Weise beeinflußt wird.

Als Komponenten dieser Reaktion wurden 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II), 1-Äthyl-cyclohexandion-(2,6) (III), 1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV), Acrylsäure-äthylester, Acrylnitril und Maleinsäure-diäthylester verwendet.

Den gleichen Reaktionsverlauf beobachtet man, wenn man Dihydroresorcin unter den oben beschriebenen Bedingungen direkt an zwei Mol der additionsfähigen Verbindung addiert. Ein Beispiel ist die Addition von Dihydroresorcin an zwei Mol Acrylsäure-äthylester, die zu dem Keto-tricarbonsäureester LXIX führt⁵⁰⁾.



Da die mit dieser Reaktion herstellbaren, verzweigten δ -Ketocarbonsäureester ebenfalls durch Wolff-Kishner-Reduktion in die reduzierten Carbonsäuren überführt werden können, ermöglicht diese Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung, verbunden mit der Wolff-Kishner-Reduktion der Keto-carbonsäureester, die Darstellung von verzweigten Carbonsäuren in einer 2-Stufen-Reaktion, die sich von der früher beschriebenen 2-Stufen-Reaktion dadurch unterscheidet, daß hierbei die ersten beiden Stufen der ursprünglichen 3-Stufen-Reaktion in einer einzigen Operation zusammengefaßt sind.

Die bei der Addition an Acrylnitril erhaltenen Keto-cyan-carbonsäureester werden bei der Wolff-Kishner-Reduktion unter gleichzeitiger Verseifung der Nitril-Gruppen in die verzweigten Azelainsäuren überführt.

Tabelle 7 faßt die bisher ausgeführten Reaktionen dieses Typs zusammen.

C) Darstellung von unverzweigten Monocarbonsäuren

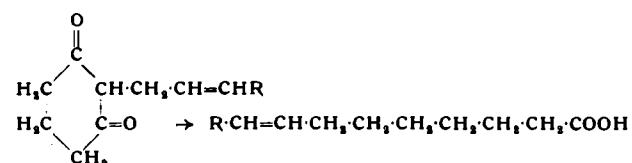
Für die Darstellung der unverzweigten, gesättigten Monocarbonsäuren kommt in erster Linie die reduktive Säurespaltung der durch Kondensation von Alkyljodiden mit Dihydroresorcin erhaltenen 1-Alkyl-cyclohexandione-(2,6) im Betracht. Die Ausbeuten bei der

ungesätt. Verb.	β-Diketon	δ-Ketocarbonsäureester	Ausbeute	Lit.
Acrylsäure-äthylester	1-Äthyl-cyclohexandion-(2,6) (III)	4-Oxo-3-äthyl-heptan-dicarbonsäure-(1,7)-diäthylester (LXX)	62 %	⁵⁰⁾
Acrylsäure-äthylester	1-Allyl-cyclohexandion-(2,6) (VII)	4-Oxo-5-allyl-heptan-dicarbonsäure-(1,7)-diäthylester (LXXI)	66 %	⁴⁹⁾
Acrylsäure-äthylester	1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)	4-Oxo-3-benzyl-heptan-dicarbonsäure-(1,7)-diäthylester (LXXII)	61 %	⁵⁰⁾
Maleinsäure-diäthylester ...	1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)	4-Oxo-3-methyl-heptan-tricarbonsäure-(1,2,7)-triäthylester (LXXXIII)	62 %	⁵⁰⁾
Acrylnitril	1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)	4-Oxo-7-cyan-5-methyl-heptan-carbonsäure-(1)-äthylester (LXVIII)	63 %	⁴⁹⁾
Acrylnitril	1-Allyl-cyclohexandion-(2,6) (VII)	4-Oxo-7-cyan-5-allyl-heptan-carbonsäure-(1)-äthylester (LXXIV)	63 %	⁴⁹⁾
2 Mol Acrylsäure-äthylester	Dihydroresorcin 1 Mol	4-Oxo-heptan-dicarbonsäure-(1,7)-propionsäure-(3)-triäthylester (LXXIX)	64,5 %	⁵⁰⁾

Tabelle 7
Übersicht über die durch Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung erhaltenen δ-Ketocarbonsäureester

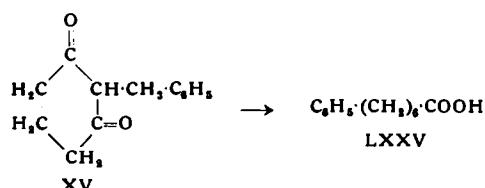
reduktiven Säurespaltung betragen hier etwa 85% der Theorie, während beim 3-Stufen-Verfahren die Ausbeuten geringer sind. Nachteilig erweist sich der Umstand, daß die erste Stufe der Alkylierung des Dihydroresorcins mit den Alkyljodiden nur etwa 27% d. Theorie an 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) ergibt. Eine Ausnahme bildet die Alkylierung mit Methyljodid, die mit 65proz. Ausbeute verläuft.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei der Herstellung der 7,8-ungesättigten Monocarbonsäuren, da die C-Alkylierung des Dihydroresorcins mit den ungesättigten Halogenverbindungen vom Typ des Allylbromids mit wesentlich besserer Ausbeute verläuft als bei den entspr. gesättigten Halogenverbindungen. Die hier vorhandene Doppelbindung bedingt jedoch eine etwas geringere Ausbeute bei der reduktiven Säurespaltung der ungesättigten Kondensationsprodukte.



Die Ausbeuten an ungesättigten Carbonsäuren betragen etwa 65–75% d. Theorie. Solche ungesättigten Carbonsäuren sind ausgehend von Allylbromid³³⁾ und 1-Brom-cyclohexen-(2)³³⁾ hergestellt worden.

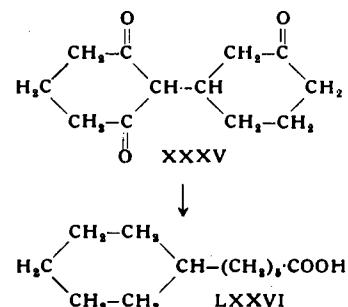
Besonders günstig erweist sich die Methode zur Herstellung von 6-Aryl-hexan-carbonsäuren-(1), da Halogenverbindungen vom Typ des Benzylchlorids besonders glatt die C-Alkylierung mit Dihydroresorcin eingehen. Durch reduktive Säurespaltung der Kondensationsprodukte werden die 6-Aryl-hexancarbonsäuren-(1) in über 90proz. Ausbeute zugänglich³³⁾.



Reduktive Säurespaltung der Kondensationsprodukte aus α-Halogenketonen und Dihydroresorcin führt nicht zu langkettigen Carbonsäuren. H. Stetter und E. Siehnhold^{31a)} versuchten, 1-Phenacyl-cyclohexandion-(2,6), das durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Phenacylbromid erhalten werden kann, durch reduktive Säurespaltung in 8-Phenyl-octan-carbonsäure-(1) zu überführen. Dabei konnte die Säure aber nicht erhalten werden. Der Miß-

erfolg beruht auf der 1,4-Stellung der Carbonyl-Gruppen, welche die Dihydrazon-Bildung unmöglich macht.

Ein spezielles Beispiel ist die Darstellung von 5-Cyclohexyl-pentan-carbonsäure-(1) (LXXVI)³⁶⁾ aus Dicyclohexyl-trion-(2,6,3') (XXXV). Die reduktive Säurespaltung dieser Verbindung ergibt unter gleichzeitiger Reduktion der zweiten Carbonyl-Gruppe die Säure in 96proz. Ausbeute.

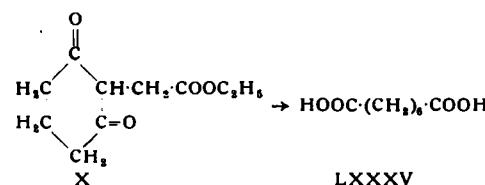


D) Darstellung von Dicarbonsäuren

Zur Darstellung langkettiger Dicarbonsäuren nach dieser Methode ergeben sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Man kann einmal in die 2-Stellung des Dihydroresorcins Carbonsäure-Reste einführen und die erhaltenen C-alkylierten Dihydroresorcine der Säurespaltung und Reduktion unterwerfen. Es entstehen Dicarbonsäuren, die eine um 6 C-Atome längere Kohlenstoffkette enthalten als der eingeführte Rest der Carbonsäure.

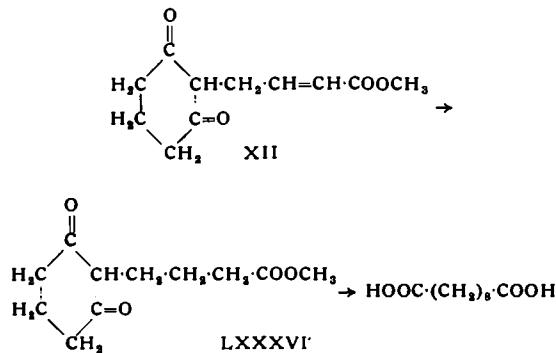
Eine weitere Möglichkeit beruht darauf, daß man durch geeignete Alkylierung des Dihydroresorcins Verbindungen mit zwei Dihydroresorcin-Resten darstellt und diese Verbindungen der Säurespaltung und Reduktion unterwirft. Derart erhält man eine Kettenverlängerung um 12 C-Atome.

Nach dem ersten Prinzip konnte aus dem durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Bromessigsäure-äthylester erhaltenen Cyclohexandion-(2,6)-essigsäureäthylester-(1) (X) durch reduktive Säurespaltung Korksäure (LXXXV) in 98proz. Ausbeute erhalten werden⁴⁷⁾.

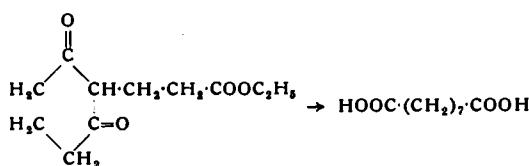


Zur Sebazinsäure gelangt man, wenn man den durch Kondensation von Dihydroresorcin mit γ-Brom-crotonsäure-methylester erhaltenen γ-[Cyclohexandion-(2,6)-yl-(1)]-

crotonsäure-methylester (XII) katalytisch hydriert und den gesättigten Ester LXXXVI der reduktiven Säurespaltung unterwirft^{51).}



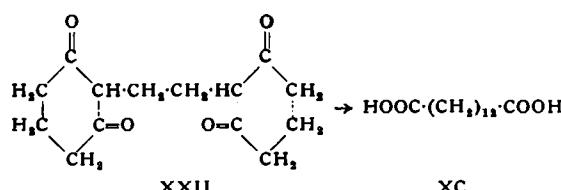
Aus dem durch Michael-Addition von Dihydroresorcin an Acrylsäure-Äthylester erhaltenen Addukt XLIV erhält man durch reduktive Säurespaltung Azelainsäure (LXXXVIII) in 69proz. Ausbeute^{52).}



In gleicher Weise ergibt auch das Addukt von Dihydroresorcin an Acrylnitril (XLVI) unter gleichzeitiger Verseifung der Nitril-Gruppen Azelainsäure (LXXXVIII)^{53).}

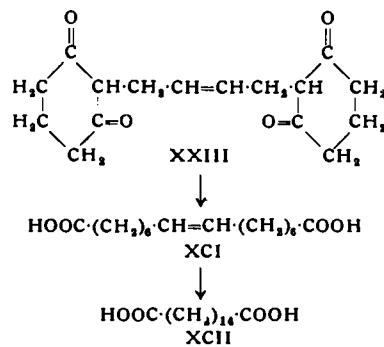
Ein besonders eindrucksvolles Beispiel der Kettenverlängerung um 12 C-Atome ist die bereits im Abschnitt „Reduktive Säurespaltung“ erwähnte reduktive Säurespaltung des Methylen-bis-dihydroresorcins (XXXIII), welche praktisch quantitativ Brassylsäure (LXXXIX) liefert^{47).}

Der Gedanke, solche zweikernigen Kondensationsprodukte durch Kondensation von α,ω -Dihalogen-Verbindungen darzustellen, führt nur im Falle des Äthylenbromids zum Ziel. Man erhält 1,1'-Äthylen-bis-[cyclohexandion-(2,6)] (XXII) in 19proz. Ausbeute. Die reduktive Säurespaltung liefert dann Dodecan-dicarbonsäure-(1,12) (XC) in 85proz. Ausbeute^{51).}

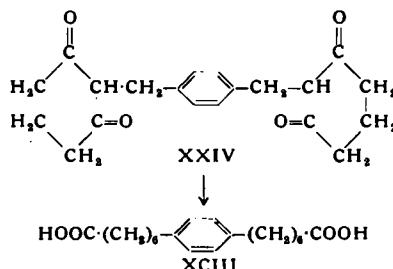


Nach den im Abschnitt „Alkylierung“ gemachten Ausführungen war zu erwarten, daß die Herstellung zweikerniger Kondensationsprodukte des Dihydroresorcins bessere Möglichkeiten bietet, wenn man solche Dihalogen-Verbindungen für die Alkylierung heranzieht, bei denen durch nachbarständige Doppelbindungen eine Aktivierung des Halogens vorhanden ist. Die einfachste Verbindung, bei welcher diese Voraussetzung erfüllt ist, ist 1,4-Dibrom-but-2-en-(2), welches durch Brom-Addition an Butadien leicht zugänglich ist. Die Kondensation dieses Dibromides mit Dihydroresorcin liefert das Kondensationsprodukt XXIII in 69proz. Ausbeute. Durch reduktive Säurespaltung erhält man hieraus Tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) (XCII), (Ausbeute: 79% d. Th.). Durch kata-

lytische Hydrierung dieser Säure ist die gesättigte Thapsiasäure (XCII) leicht zugänglich^{52).}



Zu einer langkettigen Dicarbonsäure mit mittelständigem Benzolkern (XCIII) gelangt man, wenn man das durch Kondensation von ω,ω' -Dichlor-p-xylol mit Dihydroresorcin erhältliche 1,1'-p-Xylylen-bis-cyclohexandion-(2,6) (XXIV) der reduktiven Säurespaltung unterwirft^{51).}



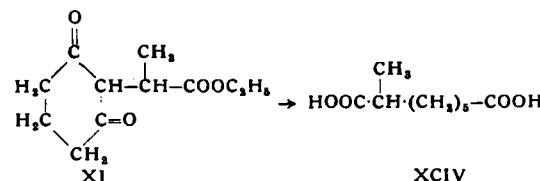
E) Darstellung verzweigter Mono-, Di- und Polycarbonsäuren

Für die Herstellung von verzweigten Carbonsäuren kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Man kann einmal von Dihydroresorcin ausgehen und in die 2-Stellung den verzweigten Kohlenstoff-Rest einführen oder beide Wasserstoff-Atome am C-Atom 2 durch Kohlenstoff-Reste ersetzen. Die Säurespaltung und Reduktion dieser Kondensationsprodukte führt zu verzweigten Carbonsäuren. Die zweite Möglichkeit beruht darauf, daß man an Stelle von Dihydroresorcin solche Cyclohexandione-(1,3) für die Synthese verwendet, die in 4- oder 5-Stellung durch Kohlenstoff-Reste substituiert sind. Auch in diesem Falle gibt die Säurespaltung und Reduktion der Kondensationsprodukte verzweigte Carbonsäuren.

I) Darstellung ausgehend von Dihydroresorcin

Die Einführung eines verzweigten Kohlenstoff-Restes in die 2-Stellung des Dihydroresorcins ist sowohl durch Kondensation mit entspr. Halogenverbindungen als auch durch Additionsreaktionen möglich.

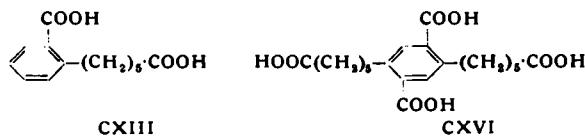
Beispiele für die Herstellung verzweigter Carbonsäuren, ausgehend von solchen Kondensationsprodukten, sind die Herstellung der α -Methyl-korksäure (XCIX) und der 6-Phenyl-nonan-carbonsäure-(1) (LXVII). α -Methyl-korksäure (XCIV) wurde durch reduktive Säurespaltung des aus Dihydroresorcin und α -Brom-propionsäure-Äthylester erhaltenen Kondensationsproduktes XI dargestellt^{53).}



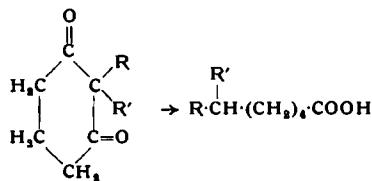
⁵¹⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 86, 693 [1953].

6-Phenyl-nanon-carbonsäure-(1) (LXVII) ist durch reduktive Säurespaltung des Michael-Adduktes von Dihydroresorcin an Benzalaceton XXXVII zugänglich^{38).}

Ausgehend von den beiden durch Kondensation von Dihydroresorcin mit o-Brom-benzoësäure und 2,5-Dibromterephthalsäure erhaltenen Lactonen XXI und XXV konnte die Dicarbonsäure CXIII und die Tetracarbonsäure CXVI erhalten werden^{31).}



Zu in 5-Stellung verzweigten Carbonsäuren gelangt man ganz allgemein durch Säurespaltung und Reduktion der Dialkylierungsprodukte des Dihydroresorcins^{32).}

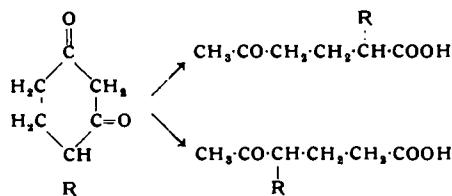


Ausgehend von 1-Allyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XXXI), 1,1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2,6) (LXV) und 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6)-essigsäure-(1)-äthylester (XXXII) konnten so 5-Benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (XCVIII), 6-Phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVII) und β-Methyl-korksäure (C) erhalten werden^{33).}

Eine weitere ausgezeichnete Möglichkeit zur Herstellung solcher in 5-Stellung verzweigten Carbonsäuren bietet die unter gleichzeitiger Alkoholyse verlaufende Michael-Addition von 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2,6) an α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen und Nitrile. Näheres hierüber siehe im Abschnitt „Michael-Addition unter gleichzeitiger Ringöffnung“. Durch Verseifung und Reduktion der dort beschriebenen δ-Ketocarbonsäureester gelangt man ohne Schwierigkeiten zu den reduzierten, verzweigten Carbonsäuren.

II) Darstellung ausgehend von in 4- oder 5-Stellung alkylierten Cyclohexandionen-(1,3)

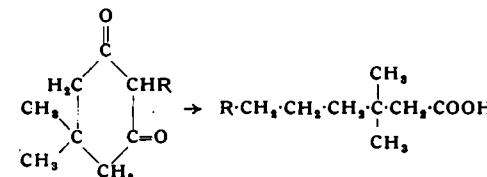
Verwendet man an Stelle von Dihydroresorcin für die Carbonsäure-Synthese solche Cyclohexandione-(1,3), welche in 4- oder 5-Stellung einen Kohlenstoff-Rest besitzen, so ist zu erwarten, daß man zu verzweigten Carbonsäuren gelangt, die in 1-, 2- oder 3-Stellung eine Verzweigung aufweisen. Dabei ist für die in 4-Stellung substituierten Cyclohexandione-(1,3) zu erwarten, daß die Säurespaltung grundsätzlich in 2 Richtungen verlaufen kann. Im ersten Falle sind δ-Ketocarbonsäuren zu erwarten, die in α-Stellung eine Verzweigung aufweisen, während im zweiten Falle sich solche δ-Ketocarbonsäuren bilden, die in γ-Stellung verzweigt sind.



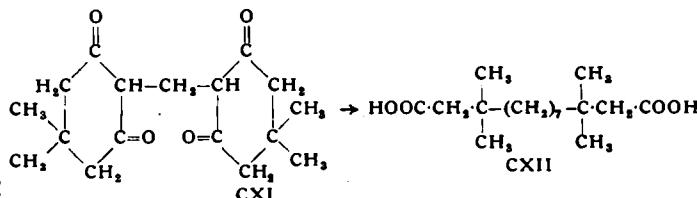
Versuche mit 1-Methyl-cyclohexandion-(2,4)³⁴⁾ ergaben, daß bei der Säurespaltung beide möglichen δ-Ketocarbonsäuren nebeneinander entstehen, deren vollständige

Trennung schwierig ist. Die Verwendung von in 4-Stellung substituierten Cyclohexandionen-(1,3) bietet also grundsätzlich die Möglichkeit, α- und γ-verzweigte Carbonsäuren darzustellen. Für präparative Zwecke erscheint diese Möglichkeit infolge der schwierigen Trennung der isomeren Säuren dagegen kaum geeignet. Es ist allerdings möglich, daß bei geeigneter Substitution am C-Atom 2 oder 4 eine der beiden möglichen Spaltungen bevorzugt ist. Wesentlich günstiger liegen die Verhältnisse bei den in 5-Stellung alkylierten Cyclohexandionen-(1,3). Hier muß die Säurespaltung und Reduktion eindeutig zu langketten Carbonsäuren führen, die in β-Stellung verzweigt sind. Die bekannteste Verbindung dieses Typs, das 1,1-Dimethylcyclohexandion-(3,5) (Dimedon), wurde für die Herstellung von in β-Stellung di-methylierten Carbonsäuren herangezogen^{40).}

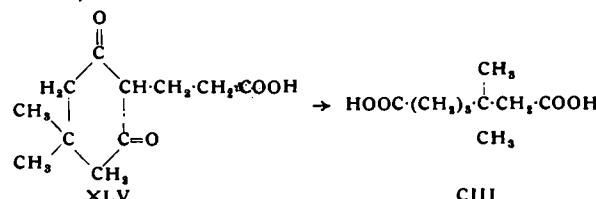
Dimedon selbst gibt bei der reduktiven Säurespaltung β,β-Dimethyl-capronsäure (XCIV). In der gleichen Weise ergeben die C-alkylierten Dimedone wie 1,1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3,5) (XXVII) und 1,1-Dimethyl-cyclohexandion-(3,5)-essigsäure-(4)-äthylester (XXVI) die entsprechenden β,β-dimethyl-verzweigten Carbonsäuren 2,2-Dimethyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVI) und β,β-Dimethyl-korksäure (C1).



Durch reduktive Säurespaltung des aus Formaldehyd und Dimedon leicht zugänglichen Methylen-bis-dimedons (CXI) erhält man β,β,β',β'-Tetramethyl-brassylsäure (CXII)^{40).}



Da Dimedon ebenfalls der Michael-Addition zugänglich ist, lassen sich wie beim Dihydroresorcin durch reduktive Säurespaltung der Addukte β,β-dimethyllerte Carbonsäuren erhalten. Ein Beispiel hierfür ist die reduktive Säurespaltung des Adduktes von Dimedon an Acrylsäure-ester XLV, welche zu β,β-Dimethyl-azelainsäure (CIII) führt^{40).}



Weitere Beispiele für die Herstellung von β-verzweigten Carbonsäuren sind die reduktive Säurespaltung von Methylen-bis-[1-methyl-cyclohexandion-(3,5)] (CVII) und Methylen-bis-[1-phenyl-cyclohexandion-(3,5)] (CIX), die beide durch Formaldehyd-Kondensation von 1-Methyl-cyclohexandion-(3,5) und 1-Phenyl-cyclohexandion-(3,5) leicht zugänglich sind. Als Reaktionsprodukte werden β,β-Dimethyl-brassylsäure (CVIII) und β,β'-Diphenyl-brassylsäure (CX) erhalten^{35).}

³²⁾ H. Kesseler, Diplomarbeit, Bonn 1953.

³³⁾ H. Stetter u. H. Meissel, unveröffentlicht.

Die ursprünglich für Dihydroresorcin ausgearbeitete Methode wird durch die Möglichkeit, an Stelle von Dihydroresorcin in 5-Stellung substituierte Cyclohexandione-(1,3) zu verwenden ganz beträchtlich erweitert.

Ausgangsmaterial	Carbonsäure	Ausbeute	Lit.
I	Pentan-carbonsäure-(1) (LXXVII)	85 %	⁴⁷⁾
L	Hexan-carbonsäure-(1) (LXXVIII)	86 %	⁴⁸⁾
LI	Heptan-carbonsäure-(1) (LXXIX)	72 %	⁴⁹⁾
III	Heptan-carbonsäure-(1) (LXXX)	85 %	⁴⁷⁾
LII	Octan-carbonsäure-(1) (LXXX)	76,3 %	⁵⁰⁾
LIII	Nonan-carbonsäure-(1) (LXXXI)	80,5 %	⁵⁰⁾
LIV	Heneikosan-carbonsäure-(1) (LXXXII)	87,5 %	⁵⁰⁾
VII	Octen-(7)-carbonsäure-(1) (LXXXIII)	64 %	⁵⁰⁾
VIII	5-[Cyclohexen-(2)-yl]-pentan-carbonsäure-(1) (LXXXIV)	73,2 %	⁵⁰⁾
XV	6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (LXXV)	98 %	⁵⁰⁾
XXXV	5-Cyclohexyl-pentan-carbonsäure-(1) (LXXVI)	96 %	⁵⁰⁾
X	Hexan-dicarbonsäure-(1,6) (Korkssäure) (LXXXV)	98 %	⁴⁷⁾
LVI	Hexan-dicarbonsäure-(1,6) (Korkssäure) (LXXXV)	89 %	⁵⁰⁾
XLIV	Heptan-dicarbonsäure-(1,7) (Azelainsäure) (LXXXVIII)	69 %	⁵⁰⁾
LXXXVI	Octan-dicarbonsäure-(1,8) (Sebazinsäure) (LXXXVII)	quant.	⁵¹⁾
XXXIII	Undecan-dicarbonsäure-(1,11) (Brassylsäure) (LXXXIX)	quant.	⁴⁷⁾
XXII	Dodecan-dicarbonsäure-(1,12) (XC)	85 %	⁵¹⁾
XXIII	Tetradecan-(7)-dicarbonsäure-(1,14) (XCI)	79 %	⁵⁰⁾
	daraus Tetradecan-dicarbonsäure-(1,14) (Thapsiasäure) (XCII)	quant.	
XXIV	6,6'-p-Phenylen-bis-[hexan-carbonsäure-(1)] (XCIII)	78 %	⁵²⁾
Dimedon	2,2-Dimethyl-pentan-carbonsäure-(1) (XCIV)	66 %	⁴⁰⁾
XXIX	5-Methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCV)	75 %	⁵⁰⁾
XXXVII	6-Phenyl-nonan-carbonsäure-(1) (LXVII)	72 %	⁵⁰⁾
XXVII	2,2-Dimethyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVI)	71 %	⁴⁰⁾
LXV	6-Phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVII)	92 %	⁵⁰⁾
XXXI	5-Benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (XCVIII)	79,5 %	⁵⁰⁾
XI	α -Methyl-korkssäure (XCIX)	75 %	⁵⁰⁾
XXXII	β -Methyl-korkssäure (C)	72,5 %	⁵⁰⁾
XXVI	β , β -Dimethyl-korkssäure (CI)	72 %	⁴⁰⁾
LXVIII	γ -Methyl-azelainsäure (CII)	63 %	⁵⁰⁾
XLV	β , β -Dimethyl-azelainsäure (CIII)	70 %	⁴⁰⁾
LXX	γ -Athyl-azelainsäure (CIV)	66 %	⁵⁰⁾
LXXI, LXXIV	γ -Allyl-azelainsäure (CV)	58 %	⁴⁰⁾
LXXII	γ -Benzyl-azelainsäure (CVI)	68 %	⁵⁰⁾
CVII	β , β '-Dimethyl-brassylsäure-(CVIII)	82 %	⁵⁰⁾
CIX	β , β '-Diphenyl-brassylsäure (CX)	71 %	⁵⁰⁾
CXI	β , β , β ', β '-Tetramethyl-brassylsäure (CXII)	65 %	⁴⁰⁾
XXI	5-[2-Carboxyphenyl]-pentan-carbonsäure-(1) (CXIII)	67 %	⁵¹⁾
LXXIII	3-Methyl-heptan-tricarbonsäure-(1,2,7) (CXIV)	52 %	⁵⁰⁾
LXIX	Heptan-dicarbonsäure-(1,7)-propionsäure-(3) (CXV)	75 %	⁵⁰⁾
LXI	5,5'-(2,5-Dicarboxy-p-phenylen)-bis-[pentan-carbonsäure-(1)] (CXVI)	76 %	⁵¹⁾
XIII	7-Phenoxy-heptan-carbonsäure-(1) (CXVII)	78,8 %	⁵⁴⁾
XIV	8-Phenoxy-octan-carbonsäure-(1) (CXVIII)	79,5 %	⁵⁴⁾
XVII	6-(p-Methoxy-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXIX)	65,5 %	⁵⁰⁾
CXX	6-(p-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXI)	72,3 %	⁵⁵⁾
CXXII	6-(m-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXIII)	75 %	⁵⁵⁾

Tabelle 8
Übersicht über die nach dem Verfahren hergestellten Carbonsäuren

F) Darstellung von Oxy- und Amino-carbonsäuren

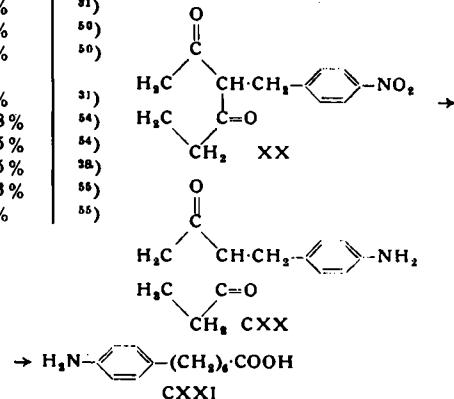
Die Darstellung langkettiger Oxy- und Aminocarbonsäuren ist grundsätzlich ebenfalls nach dieser Methode möglich. Zu langkettigen Äther-carbonsäuren kann man durch Kondensation von Halogenäthern mit Dihydroresorcin und reduktive Säurespaltung der Kondensationsprodukte gelangen.

Solche Kondensationsprodukte konnten durch Kondensation von Dihydroresorcin mit 2-Phenoxy-äthyljodid, 3-Phenoxy-propyljodid und p-Methoxy-benzylchlorid erhalten werden. Reduktive Säurespaltung dieser Produkte liefert 7-Phenoxy-heptan-carbonsäure-(1) (CXVII)⁵⁴⁾, 8-Phenoxy-octan-carbonsäure-(1) (CXVIII)⁵⁴⁾ und p-Methoxy-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (CXIX)⁵⁵⁾.

Für die Herstellung langkettiger Amino-carbonsäuren ergeben sich zwei Möglichkeiten. Man kann einmal Dihydroresorcin mit solchen Halogenverbindungen kon-

densieren, die eine durch Acylierung oder Sulfonamid-Bildung geschützte Amino-Gruppen enthalten, und die so erhaltenen C-alkylierten Dihydroresorcine der Säurespaltung und Reduktion unterwerfen. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich dadurch, daß man Dihydroresorcin mit halogenierten Nitro-Verbindungen kondensiert und die Nitro-Gruppe in diesen Kondensationsprodukten zur Amino-Gruppe reduziert. Diese Amino-Verbindungen können dann durch Säurespaltung und Reduktion in langkettige Aminocarbonsäuren überführt werden.

Nach dem ersten Prinzip sind bisher noch keine Aminosäuren hergestellt worden. Nach dem zweiten Prinzip wurden 6-(p-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXI) und 6-(m-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXIII) erhalten⁵⁵⁾. Zur Herstellung dieser Säuren wurde p- und m-Nitrobenzylchlorid mit Dihydroresorcin-kondensiert. 1-(p-Nitrobenzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XX) wurde durch katalytische Hydrierung in 1-(p-Aminobenzyl)-cyclohexandion-(2,6) (CXX) überführt (Ausbeute: 90% d. Th.). Die reduktive Säurespaltung dieser Verbindung ergab 6-(p-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXI) in 72-proz. Ausbeute.



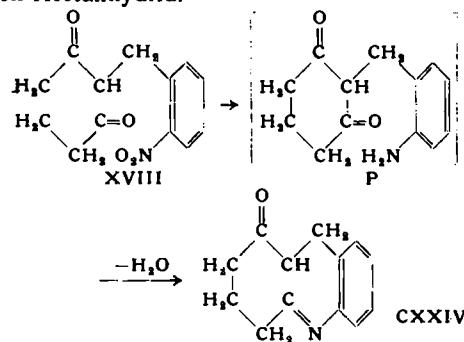
1-(m-Nitrobenzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XIX) läßt sich unter den gleichen Bedingungen nicht reduzieren. Die Reduktion gelingt hier unter gleichzeitiger Acetylierung mit Palladium als Katalysator in einem Essigsäure/Acetanhydrid-Gemisch unter Bildung von 1-(m-Acetamino-benzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XXII). Die reduktive Säurespaltung ergibt auch hier unter gleichzeitiger Verseifung der Acetamino-Gruppe 6-(m-Amino-phenyl)-hexan-carbonsäure-(1) (CXXIII)⁵⁵⁾.

Das durch Kondensation mit o-Nitrobenzylchlorid erhalten 1-(o-Nitrobenzyl)-cyclohexandion-(2,6) (XVIII) ergibt bei der katalytischen Hydrierung an Stelle der Amino-Verbindung P unter intramolekularer Wasserabspaltung 1,2,3,4,9,11-Hexahydro-acridon-(1) (CXXIV)⁵⁵⁾.

⁵⁴⁾ H. Stetter u. G. Hartmann, unveröffentlicht.

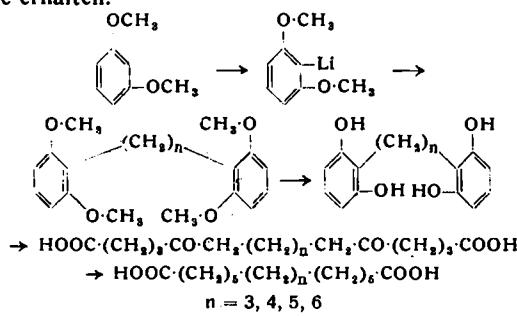
⁵⁵⁾ H. Stetter u. H. Figge, Chem. Ber. 87, 1331 [1954].

Hier versagt auch die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Acetanhydrid.



G) Methode von H. Lettré und A. Jahn

H. Lettré und *A. Jahn*⁵⁶⁾ gaben eine Methode zur Darstellung langkettiger Dicarbonsäuren an, die ebenfalls die hydrolytische Spaltung von Cyclohexandionen-(1,3) als wesentliches Merkmal zeigt. Die Methode geht von Resorcin-dimethyläther aus, der nach *G. Wittig*⁵⁷⁾ durch Behandlung mit Phenyl-lithium am C-Atom 2 metalliert werden kann. Dabei bildet sich 2,6-Dimethoxy-lithium-phenyl in 70proz. Ausbeute. Durch Umsetzung mit α -Dibrom-alkanen konnten hieraus α , ω -Bis-(2,6-dimethoxy-phenyl)-alkane erhalten werden. Die Kondensation gelang mit 1,3-Dibrompropan, 1,4-Dibrombutan, 1,5-Dibrompentan und 1,6-Dibromhexan, nicht dagegen mit 1,2-Dibromäthan. Die Ausbeuten betragen 50–90% d. Theorie. In der 3. Reaktionsstufe werden die Tetramethoxy-Verbindungen mit Jodwasserstoffsäure zu entsprechenden Tetraoxy-Verbindungen verseift, die in 33–93proz. Ausbeute erhalten werden können. Diese Tetraoxy-Verbindungen werden in einem 4. Reaktionsschritt mit Natriumamalgam hydriert. Dabei wird in einem einzigen Schritt die Hydrierung zur Dihydroresorcin-Stufe und die Säurespaltung erreicht. Man erhält sofort die ringoffenen Diketo-dicarbonsäuren. Die Dihydroresorcin-Stufe konnte als Zwischenprodukt nicht isoliert werden. Die Ausbeuten bei dieser Reaktionsstufe liegen allerdings unter 10% d. Theorie. Bei dem Kondensationsprodukt mit 1,3-Dibrompropan konnte die Diketo-dicarbonsäure nicht gefaßt werden. Durch Clemmensen-Reduktion wurden aus den Diketo-dicarbonsäuren die reduzierten Dicarbonsäuren in 50–60proz. Ausbeute erhalten.



Die Gesamtausbeute bei dieser 5-Stufen-Reaktion beträgt weniger als 3% d. Theorie. Sie dürfte sich aber wesentlich verbessern lassen, wenn man die Hydrierung der Tetraoxy-Verbindungen katalytisch in Gegenwart von 2 Mol Alkali vornimmt. In diesem Falle ist zu erwarten, daß man die zweikernigen Dihydroresorcin-Derivate leicht in guter Ausbeute isolieren kann. Durch reduktive Säurespaltung werden hieraus dann die langkettigen Dicarbonsäuren in wesentlich besseren Ausbeuten zugänglich sein.

⁵⁶⁾ *H. Lettré u. A. Jahn, Chem. Ber.* 85, 346 [1952].

⁵⁷⁾ *G. Wittig* in: *Neuere Methoden der präparativen organ. Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1944, S. 469.

Der Wert dieses Verfahrens beruht in erster Linie darauf, daß hier ein weiterer Weg für die Herstellung von am C-Atom 2 alkylierten Dihydroresorcinen ausgehend von Resorcin-dimethyläther vorgezeichnet ist.

H) Experimentelle Beispiele

Hexan-carbonsäure-(1) (Önanthsäure) (LXXVIII) nach dem 3 Stufen-Verfahren

1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II)⁵⁸⁾:

Zur Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 55 cm³ 50proz. Methanol gibt man 20 g Dihydroresorcin und löst unter Erwärmen. Nach Zugabe von 28 g Methyljodid erhitzt man 8 h auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Nach dem Erkalten filtriert man den Niederschlag ab und engt das Filtrat i.V. ein. Der Rückstand und der abfiltrierte Niederschlag werden in 180 cm³ 3proz. Natronlauge gelöst. Nach dem Ausäthern entfernt man die Ätherreste, indem man Luft durch die Lösung leitet. Unter Eiskühlung säuert man vorsichtig mit 4n-HCl bis pH 4 an. Das ausgefallene Kondensationsprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15 g (65 % d. Theorie) Fp 204 °C.

4-Oxo-hexan-carbonsäure-(1) (L)⁵⁹⁾:

189 g (0,6 Mol) krist. Bariumhydroxyd werden mit 440 cm³ dest. Wasser kurze Zeit aufgekocht und heiß filtriert. In dieser Lösung werden 19 g (0,15 Mol) 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II) gelöst und 30 h unter Rückfluß gekocht. Der Kühler wird mit einem Natronkalk-Röhren verschlossen. Die farblose Lösung verfärbt sich allmählich gelblich. Nach 30 h wird unter fortwährendem Erhitzen solange Kohlendioxid eingeleitet, bis die Lösung gegen Lackmus neutral reagiert. Es ist zweckmäßig, erst einen Teil des Bariums auszufüllen, abzufiltrieren und in das Filtrat erneut Kohlendioxid einzuleiten. Das ausgefallene Bariumcarbonat wird heiß abfiltriert, zweimal mit je 100 cm³ dest. Wasser ausgekocht, erneut abfiltriert und trocken gesaugt. Das klare Filtrat wird auf dem Wasserbad i.V. auf etwa 80 cm³ eingeeengt. Durch vorsichtiges Zutropfen einer 1:10 verd. Schwefelsäure wird die Ketosäure in Freiheit gesetzt. Etwaiger Überschuß an Schwefelsäure wird mit Bariumcarbonat neutralisiert. Die Lösung wird nun i.V. eingedampft. Es bleibt ein farbl. Öl, das beim Erkalten erstarrt. Die Säure kann aus einem Äther-Ligroin-Gemisch umkristallisiert werden.

Ausbeute: 17 g (78,2 % d.Th.) Fp 50 °C.

Hexan-carbonsäure-(1) (LXXVIII)⁶⁰⁾:

20 g feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter gelindem Erwärmen in 175 cm³ Diäthylenglykol gelöst. Nach Zugabe von 14 g 4-Oxo-hexan-carbonsäure-(1) (L) und 12,5 cm³ 85proz. Hydrizinhydrat⁵⁸⁾ erhitzt man 2 h im Ölbad unter Rückfluß. Darauf destilliert man das gebildete Wasser und überschüssiges Hydrizinhydrat ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung (Thermometer in der Flüssigkeit!) 195 °C erreicht hat. Bei dieser Temperatur kocht man weitere 20 h unter Rückfluß. Der nach Erkalten erstarrte Kolbeninhalt wird mit 100 cm³ Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert, wobei sich die Säure ölig abscheidet. Sie wird mit Benzol/Äther-Mischung (3:1) extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unterwirft man den Rückstand der frakt. Destillation.

Ausbeute: 11,4 g (86 % d.Th.) Kp 220 °C.

6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (LXXV) nach dem 2-Stufen-Verfahren

1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV)⁵⁸⁾:

Zur Lösung von 11 g (0,1 Mol) Dihydroresorcin in 22 cm³ 20proz. Kalilauge werden 13,6 g (0,11 Mol) Benzylchlorid und 1 g Kaliumjodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Das gebildete rotbraune Öl erstarrt beim Abkühlen zu einer halbfesten Masse. Man gibt verd. Natronlauge hinzu, bis das Öl in Lösung geht. Nach Ausäthern und Vertreiben des gelösten Äthers durch einen Luftstrom säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure bis pH 4 an. Man erhält 14 g XV (70 % d.Th.). Nach Umkristallisieren aus 70proz. Eisessig oder Methanol/Wasser ist der Fp 184 °C.

6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (LXXV)⁵⁸⁾:

Zur Lösung von 11,9 g (0,29 Mol) feingepulvertem Natriumhydroxyd in 89 cm³ Diäthylenglykol werden 12 g (0,06 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV) (Rohprodukt), 7,4 cm³ 85proz. Hydrizinhydrat⁵⁸⁾ und 10 cm³ absol. Methanol zugegeben. Zunächst wird 30 h bei 125 °C unter Rückfluß erhitzt. Nachdem man

⁵⁸⁾ 85proz. Hydrizinhydrat kann aus weniger konz. wäbr. Lösungen nach der Methode von *C. D. Hurd u. C. W. Bennett*, *J. Amer. chem. Soc.* 51, 268 [1929], erhalten werden.

das gebildete Wasser, Methanol und überschüssiges Hydrazinhydrat soweit abdestilliert hat, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 195 °C beträgt (Thermometer in der Flüssigkeit!), erhitzt man weitere 14 h bei dieser Temperatur. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt zu einer wachsartigen Masse. Man verdünnt mit dem gleichen Vol. Wasser und säuert mit Salzsäure an. Das sich abscheidende Öl wird mit Äther extrahiert und nach Abdestillieren des Äthers frakt. destilliert.

Ausbeute: 12 g (98 % d.Th.) Kp₁₄ 201 °C.

6-Phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVII) (Beispiel einer im 5-Stellung verzweigten Säure)

1,1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2,6) (LXV)³³:

Zur Lösung von 2 g (0,05 Grammatom) Kalium in 40 cm³ absol. Äthanol gibt man 10,1 g (0,05 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2,6) (XV). Sobald durch Erhitzen unter Rückfluß klare Lösung eintritt, fügt man 7,6 g (0,06 Mol) Benzylchlorid hinzu und erhitzt solange unter Rückfluß, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist (etwa 3 h). Nach Erkalten filtriert man vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab und dampft das Filtrat i.V. ein. Der Rückstand wird in etwa 80 cm³ Äther aufgenommen, dabei bleiben Kaliumchlorid und unverändertes XV ungelöst. Die ätherische Lösung wird mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, der Äther i.V. abgedampft und der Rückstand aus Methanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 11 g (69,2 % d.Th.) Fp 137 °C.

6-Phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (XCVII)³³:

Zur Lösung von 8 g feingepulvertem Natriumhydroxyd in 60 cm³ Diäthylenglykol gibt man 5 g 85 proz. Hydrazinhydrat³³) und 11 g 1,1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2,6) (LXV). Durch Zugabe kleiner Mengen Methanol stellt man die Temperatur der siedenden Lösung auf etwa 115 °C ein. Man erhitzt nun 3 h unter Rückfluß. Darauf destilliert man soweit ab, daß die Temperatur der siedenden Lösung 195 °C erreicht und erhitzt bei dieser Temperatur weitere 12 h. Nach dem Erkalten versetzt man mit 100 cm³ Wasser und säuert mit Salzsäure an. Nach Ausäthern und Abdestillieren des Äthers erstarrt die Säure kristallin. Sie wird aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 11 g (92 % d.Th.) Fp 66 °C.

Korksäure (LXXXV) als Beispiel für die Herstellung einer Dicarbonsäure nach dem ersten Prinzip

Cyclohexandion-(2,6)-essigsäure-äthylester-(1) (X)³⁴:

In einer unter Stickstoff hergestellten Lösung von 7,8 g (0,2 Grammatom) Kalium in 100 cm³ absol. Äthanol löst man 22 g (0,2 Mol) Dihydroresorcin und gibt 38,8 g (0,22 Mol) Bromessigsäure-äthylester hinzu. Nach 30 min Kochzeit ist die alkalische Reaktion verschwunden. Man destilliert das Äthanol i.V. ab und nimmt den Rückstand in 100 cm³ 8 proz. Natronlauge in der Kälte auf. Diese Lösung wird ausgeäthert und nach Entfernen der Ätherreste unter Eiskühlung bis pH 5 vorsichtig mit 4n-Salzsäure angesäuert. Man engt die Lösung i.V. bis auf 50 cm³ ein und hebt über Nacht im Eisschrank auf. Die ausgefallenen Kristalle lassen sich aus Wasser umkristallisieren.

Ausbeute: 22 g (51 % d.Th.) Fp 93 °C für das Hydrat.

Hexan-dicarbonsäure-(1,6) (Korksäure) (LXXXV)⁴⁷:

11 g feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter schwachem Erwärmen in 83 cm³ Diäthylenglykol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 7 cm³ 85 proz. Hydrazinhydrat³³) und 12 g Cyclohexandion-(2,6)-essigsäure-(1)-äthylester (X) und stellt durch Zugabe von wenig Methanol die Temperatur der siedenden Lösung auf etwa 115 °C ein. Nach 30ständigem Erhitzen im Ölbad unter Rückfluß destilliert man soweit ab, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 195 °C beträgt. Bei dieser Temperatur erhitzt man weitere 17 h unter Rückfluß. Nach Erkalten wird der ausgeschiedene Kristallbrei abfiltriert und in 100 cm³ Wasser gelöst. Beim Ansäuern fällt die Korksäure als feinkristallines Pulver aus. Nach Umkristallisieren aus Wasser beträgt der Fp 140 °C.

Ausbeute: 9,1 g (94,5 % d.Th.).

Heptan-Dicarbonsäure-(1,7) (Azelainsäure) als Beispiel für die Herstellung einer Dicarbonsäure nach dem 1. Prinzip ausgehend von einem Michael-Addukt

Addukt von Dihydroresorcin an Acrylsäureester (XLIV)³³:

Zur Lösung von 0,5 g Natrium in 30 cm³ absol. Äthanol gibt man 11 g (0,1 Mol) frisch destilliertes Acrylnitril und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 10 h unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch braun. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. auf dem Wasserbad wird der ölige Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. Sodalösung und darauf zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit frisch geblühtem Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und unterwirft den Rückstand der frakt. Vakuumdestillation.

Ausbeute: 9,0 g (42 % d.Th.) Fp 128 °C.

Heptan-dicarbonsäure-(1,7) (Azelainsäure) (LXXXVIII)³³:

20 g feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter leichtem Erwärmen in 150 cm³ Diäthylenglykol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 12,5 cm³ 85 proz. Hydrazinhydrat³³) und 21,2 g (0,1 Mol) des Adduktes XLIV und erhitzt 30 h unter Rückfluß, wobei die Temperatur der siedenden Lösung durch Zugabe von kleinen Mengen Methanol auf etwa 115 °C eingestellt wird. Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüssiges Hydrazinhydrat ab, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 195 °C beträgt. Bei dieser Temperatur erhitzt man weitere 15 h unter Rückfluß. Der nach Erkalten erstarrte Kolbeninhalt wird durch Zugabe von 150 cm³ Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion angesäuert. Die Säure scheidet sich zuerst als dunkles Öl ab, das in Äther aufgenommen wird (dreimaliges Ausschütteln mit je 100 cm³ Äther). Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt eine schwach braun gefärbte Kristallmasse, die aus Wasser umkristallisiert wird.

Ausbeute: 13 g (69 % d.Th.) Fp 106 °C.

Undecan-dicarbonsäure-(1,11) (Brassylsäure) als Beispiel für die Herstellung von Dicarbonsäuren nach dem 2. Prinzip

Methylen-bis-dihydroresorcin (XXXIII)⁴⁷:

20 g Dihydroresorcin werden in 300 cm³ Wasser gelöst und 8 cm³ 40 proz. Formalin-Lösung zugegeben. Die Lösung wird vorsichtig bis zur beginnenden Trübung erhitzt. Das Erhitzen wird dann sofort unterbrochen und die Lösung noch 12 h bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100 °C getrocknet. Fp 132 °C; Ausbeute: quantitativ.

Undecan-dicarbonsäure-(1,11) (Brassylsäure (LXXXIX)⁴⁷):

16,8 g feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter schwachem Erwärmen in 127 cm³ Diäthylenglykol gelöst. Nach Erkalten gibt man 21,2 cm³ 85 proz. Hydrazinhydrat³³) und 20 g Methylen-bis-dihydroresorcin (XXXIII) hinzu. Die Lösung wird im Ölbad unter Rückfluß erhitzt, wobei durch Zufügen von wenig Methanol die Temperatur der siedenden Lösung auf 125 °C eingestellt wird (Temperaturmessung in der Flüssigkeit!). Die zunächst inhomogene, gelbliche Lösung wird nach 30 min völlig klar und nimmt nach einiger Zeit eine bräunliche Färbung an. Nach 30 h Erhitzen werden Wasser, Methanol und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert, bis die Temperatur der siedenden Lösung auf 195 °C angestiegen ist. Bei dieser Temperatur kocht man weitere 10–11 h unter Rückfluß. Schon nach 1 h beginnt sich die Lösung zu trüben, wobei sich Kristalle abscheiden. Nach Erkalten erstarrt der gesamte Kolbeninhalt. Man nimmt mit 600 cm³ Wasser auf und fällt die Säure durch Ansäuern mit verd. Salzsäure. Nach Absaugen und Trocknen im Exsicicator schmilzt das Rohprodukt bei 106–107 °C; Ausbeute: 22 g (quantitativ). Die Säure läßt sich aus 50 proz. Alkohol oder Kohlenstofftetrachlorid mit Kohle Zusatz umkristallisieren. Deutliche Kristalle erhält man beim Umkristallisieren aus Essigester. Fp 112 °C.

4-Oxo-7-cyan-5-methyl-heptan-carbonsäure-(1)-äthyl-ester (LXVIII)⁴⁸) als Beispiel für die unter gleichzeitiger Ringöffnung verlaufende Michael-Addition

Zur Lösung von 0,2 g Natrium in 30 cm³ wasserfreiem Äthanol gibt man 12,6 g (0,1 Mol) 1-Methyl-cyclohexandion-(2,6) (II) und 5,8 g (0,11 Mol) frisch destilliertes Acrylnitril und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 10 h unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch braun. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. auf dem Wasserbad wird der ölige Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. Sodalösung und darauf zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit frisch geblühtem Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und unterwirft den Rückstand der frakt. Vakuumdestillation.

Ausbeute: 14,2 g (68 % d.Th.) Kp₁₈ 186–190 °C.

Eintrag am 26. April 1955 [A 670]