

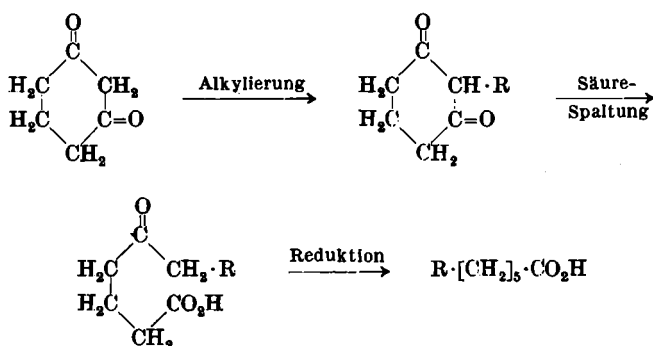
9. Hermann Stetter und Wolfgang Dierichs: Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, I. Mittel.: Darstellung einiger einfacher Mono- und Dicarbonsäuren

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 31. Oktober 1951)

Es wird eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren beschrieben, die in einem 3-Stufen-Verfahren die Verlängerung von Kohlenstoffketten um 6 C-Atome gestattet. Als Ausgangsmaterial dient Cyclohexandion-(1.3), das durch geeignete Alkylierung in C-alkylierte Cyclohexandione übergeführt werden kann. Die Säurespaltung dieser Produkte ergibt die um 6 C-Atome längeren δ -Ketosäuren, die durch Reduktion nach Wolff-Kishner in die zugehörigen Carbonsäuren übergeführt werden können. Nach dieser Methode wurden die einfachen Monocarbonsäuren mit 7, 8, 9, 10 und 22 C-Atomen dargestellt. Ferner wird die Darstellung der Korksäure nach dem gleichen Verfahren beschrieben.

Cyclohexandion-(1.3), das durch katalytische Hydrierung von Resorcin in alkalischem Mittel leicht in Ausbeuten von über 90% d.Th. zugänglich ist, kann als β -Diketon durch Säurespaltung mit Alkali glatt zu γ -Acetyl-buttersäure aufgespalten werden, wie bereits 1897 von D. Vorländer¹⁾ gefunden wurde. Auf der Suche nach einem einfachen, allgemein anwendbaren Verfahren zum Aufbau langkettiger Carbonsäuren erschien der Aufbau solcher Säuren dann möglich, wenn es gelang, Cyclohexandion-(1.3) zu alkylieren. Die Säurespaltung dieser C-alkylierten Cyclohexandione ließ dann δ -Ketosäuren erwarten, die eine um 6 C-Atome längere Kohlenstoffkette besitzen. Die Reduktion der Carbonylgruppe in diesen Ketosäuren muß zu den entsprechenden langkettigen Carbonsäuren führen.



Damit aber wäre in einem 3-Stufen-Verfahren die Verlängerung von Kohlenstoffketten um 6 C-Atome möglich.

Zur Darstellung des Cyclohexandions-(1.3) wurde das Verfahren von R. B. Thompson²⁾ gewählt, das auf der katalytischen Reduktion des Resorcins mit Raney-Nickel

¹⁾ A. 204, 253 [1897].

²⁾ Org. Syntheses 27, 21 [1947].

unter Druck beruht. Das Darstellungsverfahren konnte dadurch vereinfacht werden, daß die Hydrierung mit frisch aktiviertem Raney-Nickel bei Atmosphärendruck durchgeführt wurde. Auch in diesem Falle betragen die Ausbeuten 90–95% d.Theorie.

Cyclohexandion-(1.3) liegt in Lösung weitgehend in der Enolform vor. Nach Untersuchungen von G. Schwarzenbach³⁾ beträgt der Enolgehalt in wäßriger Lösung 95.3%. Es war also zu erwarten, daß bei Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) in erster Linie die Enoläther entstehen. Dem entsprechen Versuche von G. Merling⁴⁾, der bei der Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) ausschließlich die Enoläther erhielt. C-Alkylierung ist bisher nur in zwei Fällen bekannt geworden. C. L. Howett⁵⁾ beobachtete bei der Umsetzung von Benzylchlorid mit der Natriumverbindung des Cyclohexandions-(1.3) neben Enoläther auch die Bildung von C-alkyliertem Benzyl-cyclohexandion-(2.6). Ein weiteres C-Alkylierungs-Produkt wurde von M. Klingenfuss⁶⁾ bei Umsetzung von Allylbromid mit Cyclohexandion-(1.3) erhalten.

Um die optimalen Bedingungen der C-Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) zu finden, wurden die Bedingungen der Alkylierung systematisch variiert. Als Halogenid für die Durchführung dieser Testversuche wurde *n*-Butylbromid benutzt, da es eine gewisse Mittelstellung zu den niederen und höheren Alkylhalogeniden einnimmt. Die Trennung der bei der Reaktion nebeneinander auftretenden Enoläther und C-Alkylierungs-Produkte ließ sich dadurch leicht erreichen, daß die C-alkylierten Produkte in Laugen löslich sind, während die Enoläther in Alkalien unlöslich sind.

Die Umsetzung des Cyclohexandions-(1.3) mit Butylbromid wurde in ihrer Abhängigkeit von der Art des Lösungsmittels, der Art des verwendeten Alkalimetalls und der Konzentration des Lösungsmittels untersucht.

Um den Einfluß des Lösungsmittels auf die C-Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) zu ermitteln, wurde die Natriumverbindung des Cyclohexandions-(1.3) mit Butylbromid unter vergleichbaren Bedingungen in Methanol, Äthanol und *tert.* Butanol als Lösungsmittel umgesetzt.

Tafel 1. Umsetzung der Natriumverbindung des Cyclohexandions-(1.3) mit Butylbromid

Lösungsmittel	C-Verb.	O-Verb.	Gesamtausb.	Verhältnis C: O-Verb.
Methanol	15%	36.5%	51.5%	1:2.4
Äthanol	12%	30%	42%	1:2.5
<i>tert.</i> Butanol	12%	30%	42%	1:2.5

Die in der Tafel 1 zusammengefaßten Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß bei Verwendung dieser verschiedenen Alkohole als Lösungsmittel kein Einfluß auf das Verhältnis von C-alkyliertem Produkt zu Enoläther innerhalb der Versuchsfehler zu erkennen ist. Bemerkenswert ist die Verbesserung der Gesamtausbeute im Falle des Methanols.

Tafel 2. Einfluß des verwandten Alkalimetalls auf die Umsetzung von Cyclohexandion-(1.3) mit Butylbromid

	C-Verb.	O-Verb.	Gesamtausb.	Verhältnis C: O-Verb.
Lithium	6.2%	21.0%	27.2%	1:3.4
Natrium	15.0%	36.5%	51.5%	1:2.43
Kalium	17.5%	36.4%	53.9%	1:2.08

³⁾ Helv. chim. Acta 27, 1059 [1944].

⁴⁾ A. 278, 28 [1893].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 50.

⁶⁾ Festschrift Emil Borell, Basel 1936, 217–28.

Einen theoretisch nicht vorauszusehenden Effekt auf den Verlauf der Reaktion in Methanol hatte die Variation des Alkalimetalls. Es wurden Lithium, Natrium und Kalium zur Salzbildung benutzt (Tafel 2).

Hier erweist sich die Anwendung von Kalium als die günstigste, sowohl in Hinblick auf die Gesamtausbeute als auch auf das Verhältnis von C-alkyliertem Produkt zu Enoläther.

Um den Einfluß der Lösungsmittel-Konzentration auf die Alkylierung kennenzulernen, wurde die Umsetzung von Cyclohexandion-(1.3) mit Butylbromid in 3 verschiedenen Methanol-Konzentrationen vorgenommen (Tafel 3).

Tafel 3. Einfluß der Lösungsmittel-Konzentration auf die Umsetzung von Cyclohexandion-(1.3)-Kalium (0.1 Mol) mit Butylbromid

com Methanol	Kochzeit	C-Verb.	O-Verb.	Gesamtausb.	Verhältnis C : O-Verb.
30 ccm	5 Stdn.	18.2%	42.4%	60.6%	1 : 2.3
50 ccm	5 „	17.5%	36.4%	53.9%	1 : 2.08
200 ccm	15 „	6%	25%	31%	1 : 4.2

Die Versuchsergebnisse zeigen deutlich, daß die C-Alkylierung durch das Arbeiten in hoher Konzentration begünstigt wird.

Wie aus Arbeiten von L. Claisen⁷⁾ und K. von Auwers⁸⁾ hervorgeht, wird die C-Alkylierung um so stärker bevorzugt, je reaktionsfähiger das Halogen in dem verwendeten Halogenid ist. Verwendet man statt eines Alkylbromides das entsprechende Alkyljodid, so steigt die Ausbeute an C-alkylierter Substanz regelmäßig an. Um zu ermitteln, ob ein gleicher Effekt auch im Falle des Cyclohexandions-(1.3) eine Rolle spielt, wurde an Stelle des Butylbromids Butyljodid unter vergleichbaren Bedingungen zur Alkylierung benutzt.

Tafel 4. Einfluß des Halogens im Alkylhalogenid auf dessen Umsetzung mit Cyclohexandion-(1.3)

	Reakt.-Dauer	C-Verb.	O-Verb.	Gesamtausb.	Verhältnis C : O-Verb.
Butylbromid	5 Stdn.	18.2%	42.4%	60.6%	1 : 2.3
Butyljodid	3 Stdn.	28.4%	36.4%	64.8%	1 : 1.3

Wie aus der Tafel 4 hervorgeht, ergibt die Anwendung des reaktionsfähigeren Jodids auch im Falle des Cyclohexandions-(1.3) eine deutliche Bevorzugung der C-Alkylierung.

Ein völlig anderes Bild der Alkylierung ergab sich, als an Stelle der Butylhalogenide der *p*-Toluolsulfonsäureester des Butanols als Alkylierungsmittel angewandt wurde. Die Alkylierung verläuft in diesem Falle mit großer Geschwindigkeit und ergibt ausschließlich den Enoläther in einer Ausbeute von 80% d. Theorie.

Als Ergebnis aller dieser Versuche kann festgestellt werden, daß die Bildung von C-alkylierten Cyclohexandionen dann begünstigt ist, wenn unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel das Kaliumsalz des Cyclohexandions-(1.3) in möglichst hoher Konzentration mit solchen Alkylhalogeniden umgesetzt wird, die besonders reaktionsfähiges Halogen besitzen.

Unter Beachtung dieser Ergebnisse wurden einige einfache Alkyljodide mit Cyclohexandion-(1.3) in Methanol umgesetzt. Das Ergebnis dieser Versuche ist der Tafel 5 zu entnehmen.

⁷⁾ A. 442, 217 [1925].

⁸⁾ B. 61, 408 [1928].

Tafel 5. Umsetzung von Cyclohexandion-(1.3) mit verschiedenen Alkyljodiden

Alkyljodid	Reakt.-Zeit	C-Verb.	O-Verb.	Gesamtausb.	Verhältnis C : O-Verb.
Methyljodid ..	45 Min.	51.5%	—	51.5%	—
Äthyljodid ...	3 Std.	27.2%	43%	70.2%	1 : 1.6
Propyljodid ..	3 „	26.0%	32.5%	58.5%	1 : 1.25
Butyljodid ...	3 „	28.4%	36.4%	64.8%	1 : 1.3
Cetyljodid ...	24 „	27.0%	51.0%	78.0%	1 : 1.9

Die C-Alkylierungs-Produkte sind farblose, kristallisierte Verbindungen. Außer der Methylverbindung zeigen sie nach 1–2 Tagen Zersetzungserscheinungen unter Auftreten eines unangenehmen, schweißartigen Geruches und Verfärbung. Auffallend ist die von der Äthyl- zur Cetylverbindung zunehmende Zersetzlichkeit. Bemerkenswert ist ferner die Sonderstellung des Methyljodids in Hinblick auf die Ausbeute an C-alkyliertem Produkt, die auch sonst bei ähnlichen Umsetzungen beobachtet wurde⁹⁾. Der Methyläther konnte durch Umsetzung mit Methyljodid unter diesen Bedingungen nicht erhalten werden. Seine Darstellung erfolgte mit Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel. Die lange Reaktionszeit des Cetyljodids ist durch die Unlöslichkeit des Halogenids in Methanol bedingt. Die große Zersetzlichkeit der C-alkylierten Produkte erfordert eine sofortige Weiterverarbeitung dieser Verbindungen.

Da in Hinblick auf die Darstellung von Dicarbonsäuren die Halogenfett-säureester besonderes Interesse beanspruchen, wurden die einfachsten Vertreter dieser Verbindungsklasse, Chloressigester und Bromessigester, mit Cyclohexandion-(1.3) umgesetzt. Infolge der Aktivierung des Halogens in diesen Verbindungen war mit einer Begünstigung der C-Alkylierung zu rechnen. Im Falle des Chloressigesters wurden 19% C-Alkylierungsprodukt und im Falle des Bromessigesters 51% an C-Alkylierungsprodukt erhalten. Enol-äther konnten in diesem Falle nicht isoliert werden.

Zur Säurespaltung der so erhaltenen C-alkylierten Cyclohexandione wurde außer bei der Cetyl-Verbindung Bariumhydroxyd verwendet. Die Barytspaltung hat den Vorzug, daß man das überschüssige Barium am Ende der Reaktion mit Kohlendioxyd ausfällen kann. Im Falle der Cetylverbindung wurde die Spaltung mit alkoholischer Natronlauge durchgeführt, da die Verbindung in wäßriger alkalischer Lösung unlöslich ist. Es gelang in allen Fällen, die zugehörigen δ -Ketosäuren mit Ausbeuten von 76–83% d. Th. zu erhalten (Tafel 6).

Tafel 6. Spaltung C-alkylierter Cyclohexandione

Eingeführter Alkyl-Rest	Erhaltene Ketosäure	Schmp.	Ausbeute
CH_3	δ -Keto-heptansäure	50°	78.2%
C_2H_5	δ -Keto-octansäure	34°	76.0%
C_3H_7	δ -Keto-nonansäure	40°	81.0%
C_4H_9	δ -Keto-decansäure	57–58°	81.9%
$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	δ -Keto-dokosansäure	94°	77.5%
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	γ -Keto-korksäure	131–132°	83.0%

Die δ -Keto-heptansäure war bereits früher von E. Blaise und M. Maire¹⁰⁾ durch Erhitzen von 4-Oxo-hexan-dicarbonsäure-(1.1) erhalten worden. Auch die δ -Keto-octansäure hatte R. Wolffenstein¹¹⁾ bereits als Oxydationsprodukt des Coniins erhalten.

⁹⁾ D. Segaller, Journ. chem. Soc. London 108, 1163 [1913].

¹⁰⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 8, 424 [1908]. ¹¹⁾ B. 28, 1464 [1895].

Die Reduktion der δ -Ketosäuren gelang in befriedigender Weise nach Wolff-Kishner in der bequemen, vereinfachten Form nach M. Soffer und K. Sherk¹²⁾ und Huang-Minlon¹³⁾. Als Lösungsmittel wurde Diäthylenglykol verwandt. Die reduzierten Säuren wurden nach diesem Verfahren in großer Reinheit mit Ausbeuten von 72–89% erhalten (Tafel 7).

Tafel 7. Aus den δ -Ketosäuren durch Reduktion erhaltene Carbonsäuren

Erhaltene Säuren	Ausbeute
Heptansäure (Oenanthsäure)	86.0%
Octansäure (Capronsäure)	72.0%
Nonansäure (Pelargonsäure)	76.3%
Decansäure (Caprinsäure)	80.5%
Dokosansäure (Behensäure)	87.5%
Hexan-dicarbonssäure (Korksäure)	89.0%

Hier ist ein Verfahren gegeben, welches allgemein zur Darstellung langkettiger Fettsäuren anwendbar ist. Im Gegensatz zur Malonester- und Acetessigester-Synthese gestattet diese Methode die Verlängerung von Kohlenstoffketten um 6 C-Atome. In späteren Mitteilungen wird gezeigt werden, wie weit dieses Verfahren auch zur Darstellung von Polycarbonsäuren, ungesättigten Carbonsäuren und Säuren mit funktionellen Gruppen anwendbar ist.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Cyclohexandions-(1.3): Die Darstellung des Cyclohexandions-(1.3) nach der Vorschrift von R. B. Thompson²⁾ wurde dadurch vereinfacht, daß mit frisch aktiviertem Raney-Nickel bei Atmosphärendruck und 50° hydriert wurde. Dauer der Hydrierung etwa 24 Stdn.; Ausb. 93% d.Theorie.

Alkylierungen von Cyclohexandion-(1.3)

Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) mit *n*-Butylbromid in Methanol: 2.3 g (0.1 Mol) Natrium wurden in 50 ccm absol. Methanol gelöst. Nach Zugabe von 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurde einige Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zu dieser Lösung wurden 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid zugegeben und bis zum Verschwinden der alkal. Reaktion 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbte sich gegen Ende der Reaktion unter Abscheidung von Natriumbromid kirschrot. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Methanol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ccm 3-proz. Natronlauge aufgenommen. Nach dem Ausschütteln des Enoläthers mit 75 ccm Äther wurde überschüss. Äther durch Durchsaugen von Luft entfernt. Die gekühlte alkal. Lösung wurde mit 4*N*HCl vorsichtig bis pH 5 angesäuert. Ein zu starkes Ansäuern bedingt eine Braunfärbung der Präparate und ist deshalb zu vermeiden. Das 1-Butyl-cyclohexandion-(2.6) scheidet sich als schuppenförmiger Niederschlag ab. Das Rohprodukt kann aus Methanol + Wasser (1:3) umkristallisiert werden. Weiße, schuppenförmige Blättchen vom Schmp. 116°; Ausb. 2.5 g (15% d.Th.).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.45 H 9.59 Gef. C 71.50 H 9.55

An der Luft und unter Luftabschluß zersetzt sich die Verbindung nach einiger Zeit unter Auftreten eines üblen Geruches.

¹²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 1435 [1945].

¹³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 [1946].

Der Ätherextrakt wurde über Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde die bräunlich gefärbte Flüssigkeit i. Vak. destilliert. Man erhielt neben einem geringen Vorlauf den Butyläther des Cyclohexen-(1)-ol-(1)-ons-(3), eine farblose, aromatisch riechende Flüssigkeit. Sdp.₁₀ 140–142°; Ausb. 6 g (36.5% d.Th.).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.45 H 9.59 Gef. C 70.06, 70.41 H 9.41, 9.41

Alkylierung von Cyclohexandion-(1.3) mit *n*-Butylbromid in Äthanol: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden in einer Lösung von 2.3 g (0.1 Mol) Natrium in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion und Aufarbeitung wurden wie im ersten Versuch durchgeführt. Ausbeuten: 2 g *C*-Alkylierungs-Produkt (12% d.Th.) und 4.9 g Enoläther (30% d.Th.); Gesamtausb. 6.9 g (42% d.Th.).

Alkylierung von Cyclohexandion-(1.3) mit *n*-Butylbromid in *tert.* Butanol: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden in einer Lösung von 2.3 g (0.1 Mol) Natrium in 70 ccm *tert.* Butanol gelöst und mit 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid umgesetzt und das Reaktionsprodukt wie oben aufgearbeitet. Ausbeuten: 2 g *C*-Alkylierungs-Produkt (12% d.Th.) und 5 g Enoläther (30% d.Th.); Gesamtausb. 7 g (42%).

Alkylierung von Cyclohexandion-(1.3) mit *n*-Butylbromid in einer Lithiummethylat-Lösung: Zu einer Lösung von 0.69 g (0.1 Mol) Lithium in 50 ccm absol. Methanol wurden 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) und 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid zugegeben. Nach 5 stdg. Reaktion wurde die Aufarbeitung wie üblich vorgenommen. Beim Ansäuern beobachtete man eine kleine Menge eines roten, öligen Nebenproduktes, das auch nach längerem Stehen in der Kälte nicht fest wurde.

Ausbeuten: 1.0 g *C*-Alkylierungs-Produkt (6.2% d.Th.) und 3.5 g Enoläther (21% d.Th.); Gesamtausb. 4.5 g (27.2% d.Th.).

Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) mit *n*-Butylbromid in einer Kaliummethylat-Lösung: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden mit 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid in einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 50 ccm absol. Methanol umgesetzt. Wegen der sehr heftigen Reaktion des Kaliums mit Methanol darf das Kalium nur in kleinen Stücken zugesetzt werden. Besser arbeitet man unter Stickstoff; die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Ausbeuten: 2.9 g *C*-Alkylierungs-Produkt (17.5% d.Th.) und 6 g Enoläther (36.4% d.Th.); Gesamtausb. 8.9 g (53.9% d.Th.).

Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) in hoher Methanol-Konzentration: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden in einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 30 ccm absol. Methanol mit 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ausbeuten: 3 g *C*-Alkylierungs-Produkt (18.2% d.Th.) und 7 g Enoläther (42.4% d.Th.); Gesamtausb.: 10 g (60.6% d.Th.).

Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) in verd. Methanol-Lösung: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden mit 15 g (0.11 Mol) *n*-Butylbromid in einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 200 ccm absol. Methanol 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ausbeuten: 1.0 g *C*-Alkylierungs-Produkt (6% d.Th.) und 4.1 g Enoläther (25% d.Th.); Gesamtausb. 5.1 g (31% d.Th.).

Alkylierung des Cyclohexandions-(1.3) mit *n*-Butyljodid: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) und 20 g (0.11 Mol) *n*-Butyljodid wurden in einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 30 ccm absol. Methanol unter den oben beschriebenen Bedingungen unter Rückfluß erhitzt. Schon nach 30 Min. begann sich die Lösung unter Ausscheidung von Kaliumjodid rot zu färben. Nach 3 Stdn. war die alkal. Reaktion verschwunden; die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Ausbeuten: 4.7 g *C*-Alkylierungs-Produkt (28.4% d.Th.) und 6 g Enoläther (36.4% d.Th.); Gesamtausb. 10.7 g (64.8% d.Th.).

Alkylierung von Cyclohexandion-(1.3) mit Methyljodid: 11 g (0.1 Mol) Cyclohexandion-(1.3) wurden in einer Lösung von 3.9 g Kalium in 30 ccm absol. Methanol einige Minuten unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. wurden 15.6 g (0.11 Mol) Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf dem Wasserbad bis zum Sieden des Methanols

bekannten am Stickstoff ungleich disubstituierten iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthane möglich geworden. Es zeigte sich nämlich, daß unter Verwendung von sog. Aktivatoren³⁾, wie Aluminiumchlorid, Zinkchlorid bzw. Salzsäure, die katalytische Alkylierung der sekundären iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthane und auch die Dialkylierung des iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthans in Gegenwart von Platinkatalysatoren mit Aldehyden und Ketonen in guten Ausbeuten zu *N,N*-dialkylierten iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthanen führt. In Abwesenheit von Aktivatoren werden ausschließlich *N*-Monosubstitutionsprodukte erhalten. Der Hauptwert des Verfahrens liegt darin, daß man keine Gemische von *N*-mono- und *N,N*-dialkylierten Aminoalkoholen erhält.

Beschreibung der Versuche.

iso- α -Oxy- β -dimethyl amino- α,β -diphenyl-äthan (I, R=R'=CH₃): 12.5 g iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthan-hydrochlorid wurden in 300 ccm Methanol gelöst und mit 30 ccm 30-proz. Formalin-Lösung versetzt. Nach Zusatz von zwei Tropfen konz. Salzsäure wurde bei Zimmertemp. und 3.4 atü in Ggw. von 10 g Platin-Bariumsulfat-Katalysator (1 g Pt) hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge von 2.4 l wurde vom Katalysator filtriert und die Lösung eingeeengt. Nach dem Ausäthern der sauren Lösung wurde die Brse mit Natronlauge gefällt, in Äther aufgenommen und aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten Lösung das Hydrochlorid mit Chlorwasserstoff gefällt. Das salzsaure Salz fiel ölig aus; es wurde vom Äther getrennt und mit Ammoniakwasser in die Base übergeführt. Diese zeigte nach dem Umkrystallisieren aus verd. Methylalkohol den Schmp. 97–98.5°; Ausb. 8 g.

C₁₆H₁₉ON (241.2) Ber. C 79.61 H 7.94 N 5.81 Gef. C 79.40 H 8.07 N 5.83.

Hydrochlorid: Schmp. 175° (aus Essigester + Methanol).

C₁₆H₁₉ON + HCl (277.6) Ber. C 69.16 H 7.26 N 5.05 Gef. C 68.72 H 7.49 N 5.23.

iso- α -Oxy- β -diäthylamino- α,β -diphenyl-äthan (I, R=R'=C₂H₅): 10.5 g iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthan wurden in 200 ccm Methanol gelöst, mit 16 ccm Acetaldehyd und 6 g Aluminiumchlorid (AlCl₃·6 H₂O) versetzt und i. Ggw. von 10 g Platin-Bariumsulfat-Katalysator bei Zimmertemp. und 3.4 atü hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge von 2.4 l wurde der Katalysator von der Lösung getrennt und die Lösung nach Zusatz von konz. Salzsäure i. Vak. eingeeengt, wobei das Hydrochlorid auskrystallisierte. Die Base wurde aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorids kalt mit Ammoniakwasser gefällt. Aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert, zeigte sie den Schmp. 82–83°; Ausb. 6.5 g.

C₁₈H₂₃ON (269.2) Ber. C 80.21 H 8.61 N 5.20 Gef. C 80.11 H 8.37 N 5.58.

Hydrochlorid: Schmp. 217° (aus Essigester).

C₁₈H₂₃ON·HCl (305.6) Ber. C 70.67 H 7.91 N 4.58 Gef. C 70.43 H 7.65 N 4.88.

In analoger Weise wurden die folgenden am Stickstoff ungleich dialkylierten iso- α -Oxy- β -amino- α,β -diphenyl-äthane hergestellt:

iso- α -Oxy- β -[methyl-äthyl-amino]- α,β -diphenyl-äthan (I, R=CH₃, R'=C₂H₅) aus iso- α -Oxy- β -äthylamino- α,β -diphenyl-äthan und Formaldehyd; Schmp. (aus verd. Methanol) 91°.

C₁₇H₂₁ON (255.2) Ber. C 79.95 H 8.29 N 5.49 Gef. C 79.68 H 8.58 N 5.84.

Hydrochlorid: Schmp. 216–217° (aus Methanol + Äther).

C₁₇H₂₁ON·HCl (291.6) Ber. C 69.95 H 7.60 N 4.80 Gef. C 69.75 H 7.28 N 4.95.

iso- α -Oxy- β -[methyl-isopropyl-amino]- α,β -diphenyl-äthan (I, R=CH₃, R'=C₃H₇) aus iso- α -Oxy- β -isopropylamino- α,β -diphenyl-äthan und Formaldehyd; Schmp. (aus Ligroin) 111–113°.

C₁₈H₂₃ON (269.2) Ber. C 80.21 H 8.61 N 5.20 Gef. C 79.78 H 8.30 N 5.54.

³⁾ A. Skita u. A. Schneck, B. 55, 145 [1922]; A. Skita, A. 431, 5 [1923]; M. Failebin, Compt. rend. Acad. Sciences 175, 1077 [1922]; 177, 1118 [1923].

Das Hydrochlorid ist hygroakopisch.

$C_{18}H_{23}ON \cdot HCl$ (305.8) Ber. C 70.67 H 7.91 N 4.58 Gef. C 70.40 H 8.36 N 4.52.

iso- α -Oxy- β -[äthyl-isopropyl-amino]- α , β -diphenyl-äthan (I, $R=C_2H_5$, $R'=C_3H_7$) aus *iso*- α -Oxy- β -äthylamino- α , β -diphenyl-äthan und Aceton; Schmp. (aus Benzol) 127–129°.

$C_{19}H_{25}ON$ (283.2) Ber. C 80.50 H 8.90 N 4.95 Gef. C 80.80 H 9.17 N 4.86.

Hydrochlorid: Schmp. 193–194° (aus Essigester + Methanol).

$C_{19}H_{25}ON \cdot HCl$ (319.7) Ber. C 71.32 H 8.20 N 4.38 Gef. C 71.04 H 8.41 N 4.71.

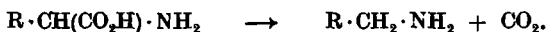
12. Kurt Hasse und Hans-Wilhelm Schumacher: Das Reaktionsprodukt der Decarboxylierung von *l*-Glutaminsäure mittels pflanzlicher Decarboxylase.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 13. September 1949.)

Für die enzymatische Decarboxylierung von *l*-Glutaminsäure mit Rettichgewebe wurden optimale Bedingungen ermittelt. Als Reaktionsprodukt wurde γ -Amino-buttersäure isoliert.

Zahlreiche natürliche Aminosäuren lassen sich enzymatisch zu den entsprechenden Aminen decarboxylieren:



Dieser Abbau erfolgt in Gegenwart tierischer, bakterieller und pflanzlicher Enzyme. In verschiedenen Fällen ist es gelungen, bei Bakterien Stämme zu züchten oder Enzympräparate zu bereiten, mit denen eine spezifische Decarboxylierung möglich ist.

Auch *l*-Glutaminsäure wird durch zahlreiche Mikroorganismen decarboxyliert, wie zuerst Ackermann fand und wie neuerdings von Gale eingehend untersucht wurde. K. Okunuki¹⁾ erbrachte den Nachweis, daß verschiedenes Pflanzenmaterial imstande ist, *l*-Glutaminsäure zu decarboxylieren. Die Verbreitung dieser Glutaminsäure-Decarboxylase ist eine recht mannigfaltige, doch scheint ein botanischer Zusammenhang zwischen den einzelnen enzymatisch aktiven Pflanzen nicht zu bestehen. Die Decarboxylase wurde in verschiedenen Rübenarten, im Weißkohl und in Rettichen gefunden, während sich Kartoffel und Zwiebel als enzymatisch weniger aktiv erwiesen. Das Enzym zeigt eine strenge Spezifität: nur *l*-Glutaminsäure und ihr Dehydratationsprodukt, die Pyrrolidon-carbonsäure, werden angegriffen. Das pH-Optimum liegt bei 6.

Als vermutliches Reaktionsprodukt des Abbaus ist in Analogie zu anderen Aminosäuren γ -Amino-buttersäure anzunehmen (vergl. die obenstehende Gleichung; $R=HO_2C \cdot [CH_2]_2-$). Es wurde daher versucht, das Decarboxylierungsprodukt der Glutaminsäure in Substanz zu gewinnen.

Für die Annahme einer Aminbildung spricht die Beobachtung, daß die Kohlendioxyd-Bildung aus Glutaminsäure in gleicher Weise unter aeroben

¹⁾ Botanical Magazine 51, 270 [1937].