

18. β -Amino-tricarballylsäure-dimethylester-hydrochlorid: 0.95 g (0.005 Mol) β -Amino-tricarballylsäure werden mit HCl-gesätt. Methanol verestert; die Lösung wird bis auf 5 ccm i. Vak. eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Über Nacht kristallisieren lange Nadeln vom Schmp. 155–157° aus. Ausb. 0.6 g (44% d.Th.).

$C_8H_{13}O_6N \cdot HCl$ (225.5) Ber. C 37.62 H 5.48 N 5.48 Gef. C 37.76 H 5.76 N 5.48

19. β -Amino-tricarballylsäure-diäthylester-hydrochlorid: 1.90 g (0.01 Mol) β -Amino-tricarballylsäure werden analog 18. mit Äthanol und Chlorwasserstoff behandelt. Schmp. 162–164°. Ausb. 1.65 g (58% d.Th.).

$C_{10}H_{17}O_6N \cdot HCl$ (283.5) Ber. C 42.30 H 6.34 N 4.93 Cl 12.52

Gef. C 42.20 H 6.16 N 4.96 Cl 12.81

189. Alfred Dornow und Ernst Fleischmann: Über die Darstellung der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 16. Mai 1955)

Nach einem Rückblick auf die bisherigen Synthesen wird über eine neue Darstellung dieser Ketosäure berichtet. Durch thermische Zersetzung der Cyanhydrine von Cyclohexanon-Mannich-Basen wird zunächst das Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) erhalten, das leicht zur Säure verseift werden kann.

Die Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) wurde bisher auf folgenden Wegen dargestellt:

1. Die nach anderen Verfahren gewonnene Cyclohexanol-(2)-essigsäure-(1) wird mit alkalischer Natriumhypobromit- bzw. Kaliumpermanganat-Lösung oder mit Chromtrioxyd zur Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) oxydiert¹⁾.

2. Die Natriumverbindung des Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-esters-(1) wird mit Halogen-essigsäure-estern umgesetzt und entstandener Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-ester-(1)-essigester-(1) zur Cyclohexanon-essigsäure verseift. Ausbeute-Angaben findet man nur für einzelne Stufen²⁾. Nach eigenen Versuchen dürfte die auf Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-ester-(1) bezogene Ausbeute 28% nicht überschreiten.

3. 2-Chlor-cyclohexanon wird mit Natriummalonat umgesetzt. Der Cyclohexanon-(2)-malonester-(1) wird verseift und aus der freien Säure mit Acetanhydrid unter Decarboxylierung das ungesättigte Lacton erhalten, das beim Erwärmen mit Natriummethylat die Cyclohexanon-essigsäure³⁾ liefert.

4. Bei einer 1954 aufgefundenen Synthese wird das Pyrrolidin-enamin des Cyclohexanons mit Brom-essigester umgesetzt. Nach der Hydrolyse des gebildeten Salzes erhält man den Ester der Cyclohexanon-essigsäure. Die Autoren schreiben von einer guten Ausbeute; doch wird die experimentelle Durchführung der einzelnen Stufen nicht mitgeteilt⁴⁾.

¹⁾ S. Coffey, *Receuil Trav. chim. Pays-Bas* **42**, 387 [1923]. Dtsch. Reichs-Pat. 590238; C. 1934 II, 1162. M. Mousseron u. M. Canet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **232**, 637 [1951]; J. A. McRae u. Mitarbb., *Canad. J. Res., Sect. B* **21**, [1943]; M. S. Newman u. C. A. Vander Werf, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 233 [1945].

²⁾ C. Chuang u. C. Ma, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 870 [1935]; N. Chatterjee, *J. Indian chem. Soc.* **12**, 591 [1935]; R. Ghosh, *ebenda* **12**, 601 [1935]; E. Charlesworth, J. McRae u. H. MacFaubane, *Canad. J. Res., Sect. B* **21**, 37 [1943]; F. Kuehl, jun., R. Linstead u. B. Orkin, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2213.

³⁾ W. Cocker u. S. Hornsby, *J. chem. Soc. [London]* **1947**, 1157.

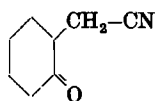
⁴⁾ G. Storck, R. Terrell u. J. Szmuszkowicz, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2029 [1954].

Da wir größere Mengen an Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) benötigten, lag uns an einer möglichst einfachen Darstellungsmethode. Zwar gelang es durch Abwandlung des Verfahrens von Cocker und Hornsby³⁾, die Ausbeute auf 31–33 % zu steigern; diese Methode ist aber für die Gewinnung der Säure in größerem Maßstab zu umständlich.

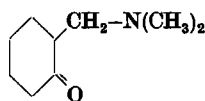
Ohne Erfolg blieben Versuche, das freie Cyclohexanon mit Oxy- oder Halogen-essigsäure oder deren Derivaten umzusetzen. Bei der Reaktion des Natrium-cyclohexanons mit Chlor-essigester oder Chlor-acetonitril wurden nur geringe Mengen Cyclohexanon-(2)-essigester-(1) bzw. Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) (I) erhalten.

Deshalb wurde untersucht, ob sich die Mannich-Base II mit Blausäure zum Nitril der Cyclohexanon-essigsäure umsetzen läßt. Auf Acetessigester⁵⁾, Malonester⁶⁾ oder Nitromethan⁷⁾ wirkt das 2-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon (II) alkylierend ein; doch war es bisher nicht gelungen, bei der Einwirkung von Blausäure auf rein aliphatische Keto-Mannich-Basen die Amin-Komponente durch die Nitril-Gruppe zu ersetzen⁸⁾. Zwar erhielt E. Knott⁹⁾ γ -Ketonitrile in guter Ausbeute, als er die Hydrochloride aromatisch-aliphatischer Keto-Mannich-Basen mit überschüssigem Kaliumcyanid behandelte und in wäßriger Lösung erhitze; die Reaktion gelang aber nicht, wenn die Mannich-Base aus einem cyclischen Keton aufgebaut war (oder einen cyclischen Amin-Rest enthielt).

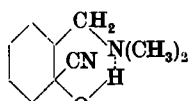
Wir konnten unter ähnlichen Bedingungen bei der Einwirkung von Blausäure auf II sehr geringe Mengen des gesuchten Cyclohexanon-acetonitrils (I) isolieren und stellten fest, daß die Ausbeute sowohl von der Konzentration der benutzten Kaliumcyanid-Lösung als auch besonders stark von der Reaktionsdauer und -Temperatur abhängig ist. Erst als wir das von C. Mannich¹⁰⁾ beschriebene Cyanhydrin des 2-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanons (III) trocken erhitzen, erhielten wir I in 70–80-proz. Ausbeute. Zu dem gleichen Erfolg führte auch die thermische Zersetzung des 2-[Piperidino-methyl]-cyclohexanon-cyanhydrins (IV)¹¹⁾.



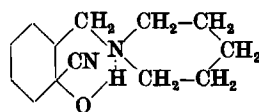
I



II



III



IV

Die besten Resultate werden erzielt, wenn man das betreffende Cyanhydrin 2 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Geringe Mengen an zugesetztem Wasser,

⁵⁾ C. Mannich, W. Koch u. F. Borowski, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 355 [1937].

⁶⁾ C. Mannich, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 803 [1942]; R. L. Frank u. R. C. Pierle, J. Amer. chem. Soc. **73**, 724 [1951].

⁷⁾ B. Reichert u. H. Posemann, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **275**, 67 [1937]. ⁸⁾ J. Brewster u. E. Eliel, Org. Reactions **7**, Kap. 3, S. 108.

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] **1947**, 1190.

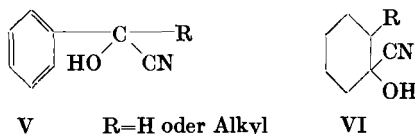
¹⁰⁾ C. Mannich u. R. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1874 [1920].

¹¹⁾ A. Dornow u. E. Fleischmann, Angew. Chem. **67**, 303 [1955].

Kaliumcyanid oder Amin scheinen die Reaktion kaum zu beeinflussen; kleine Zusätze starker Säuren unterdrücken dagegen die Nitril-Bildung und führen zu Harzen.

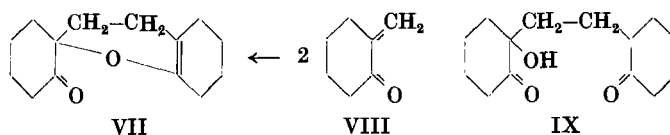
Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die hier verwendete Nitril-Synthese¹¹⁾ das Verfahren von E. Knott⁹⁾ ergänzt, denn sie ermöglicht die Darstellung von γ -Ketonitrilen auch aus rein aliphatischen Ketonen.

Ein Grund für das andersartige Verhalten der aromatisch-aliphatischen im Vergleich zu den rein aliphatischen Keto-Mannich-Basen (V bzw. VI) läßt sich darin erblicken, daß das Cyanhydrin des Cyclohexanons VI zu den stabilsten



gehört, die bisher bekannt sind¹²⁾. Dagegen besteht bei den Cyanhydrinen vom Typ V, welche in Konjugation zur ursprünglichen C=O-Doppelbindung eine aromatische C=C-Doppelbindung besitzen, eine erhöhte Neigung, die Cyan-Gruppe als Anion abzustoßen^{12, 13)}.

Als Nebenprodukte treten bei der thermischen Spaltung des 2-[Dimethyl-amino-methyl]-cyclohexanon-cyanhydrins wenig Dimethylammoniumcyanid und größere Mengen des von C. Mannich¹⁴⁾ bei anderen Reaktionen beobachteten „dimeren Ketons“ auf, für das Formel VII angenommen wurde.



Es bildet sich wohl auch hier durch Dimerisierung des bei der Spaltung zumindest teilweise auftretenden 2-Methylen-cyclohexanons (VIII).

Die Synthese des Mannich-Basen-hydrochlorids II erfolgt nach Angaben Mannichs¹⁰⁾; wir konnten die Ausbeute auf 93–95 % steigern. Es ist zur weiteren Umsetzung nicht erforderlich, das Hydrochlorid zu isolieren; nach dem Einengen seiner wäßrigen Lösung wird es durch Zugabe von Kaliumcyanid praktisch vollständig in das Cyanhydrin umgewandelt. Dieses scheidet sich als bald kristallisierendes Öl an der Oberfläche ab und kann nach kurzem Trocknen für die thermische Zersetzung verwendet werden. Das dabei wieder freiwerdende Amin läßt sich fast quantitativ zurückgewinnen. Die saure Verseifung des erhaltenen Nitrils ist vorteilhafter als die alkalische, da hierbei weniger Nebenprodukte auftreten; sie erfolgt schon in der Kälte mit 8 n HCl

¹²⁾ A. Lapworth u. R. Manske, J. chem. Soc. [London] 1928, 2545.

¹³⁾ J. W. Baker u. M. L. Hemming, J. chem. Soc. [London] 1942, 194; J. W. Baker u. H. B. Hopkins, ebenda 1949, 1089.

¹⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 554 [1941].

beim Stehenlassen der Reaktionslösung, ohne daß das Amid zu isolieren ist. Die Ausbeuten an Cyclohexanon-essigsäure liegen bei 70 %.

Durch Einwirkung von Alkohol und Halogenwasserstoff auf das Nitril ist der Ester der Cyclohexanon-essigsäure leicht und in sehr guter Ausbeute zugänglich.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Firma Dragoco, Holzminden, insbesondere Herrn C. W. Gerberding.

Beschreibung der Versuche

1. Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (modifizierte Darstellung nach Cocker und Hornsby³): 11.5 g (0.5 Mol) Natrium werden in 950 ccm Toluol suspendiert. Man gibt 116 g (0.75 Mol) Malonester zu und erwärmt unter Rühren, bis das Natrium gelöst ist. Danach tropft man innerhalb 1 Stde. die abgekühlte Lösung des Natrium-malonesters zu einer Mischung aus 79 g (0.6 Mol) 2-Chlor-cyclohexanon, 44 g (0.25 Mol) Malonester und 50 ccm Toluol, die in einem eisgekühlten Kolben lebhaft gerührt wird. Hierauf wird der Kolbeninhalt 4 Stdn. auf 80° erwärmt und 1 Stde. unter schwachem Rückfluß erhitzt. 12 Stdn. danach gibt man 200 ccm Wasser zu, bringt das ausgefallene Natriumchlorid in Lösung, trennt im Scheidetrichter von der Toluolschicht und schüttelt letztere noch zweimal mit Wasser durch. Der Toluol-Auszug wird über Natriumsulfat getrocknet, das Toluol entfernt und der Rückstand destilliert. Beim Sdp._{0.4} 141–145° (150–151°/3 Torr³) erhält man 92 g (72% d. Th.) Cyclohexanon-(2)-malonsäurediäthylester-(1).

Das aus ihm in üblicher Weise hergestellte Semicarbazon schmilzt bei 184–185° (verd. Äthanol).

$C_{14}H_{22}O_5N_2$ (313.4) Ber. N 13.41 Gef. N 13.39

25.6 g (0.1 Mol) Cyclohexanon-malonester werden unter Kühlung langsam mit 4.4 g (0.11 Mol) Natriumhydroxyd in 90-proz. Äthanol versetzt, um eine partielle Verseifung zum Natriumsalz des Monoesters schon in der Kälte zu erreichen. Durch Zugabe von Wasser wird das ausgefallene Salz gelöst und der Halbestер durch 12stdg. Erwärmen und anteilweises Zugabe von 6 g (0.15 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser vollständig verseift. Nach dem Abkühlen werden Verunreinigungen ausgeäthert und Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion zugesetzt. Man extrahiert mehrmals mit Äther und trocknet über Natriumsulfat. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand besteht aus noch unreiner Cyclohexanon-malonsäure.

Diese rohe Säure wird mit wenigen Tropfen Piperidin angerührt und zur Decarboxylierung erhitzt. Bei 120° erfolgt lebhaftes Kohlendioxyd-Entwicklung; ist sie beendet, so destilliert man die wasserklare und dickflüssige Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) ab. Sdp.₁₀ 173–175°; Ausb. 6.9 g (44% d. Th.).

2. [Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon-cyanhydrin (III): 650 g (6.66 Mol) Cyclohexanon, 1.33 Mol Dimethylammoniumchlorid in konzentriert wäßriger Lösung und Formalin mit einem Gehalt von 1.33 Mol Formaldehyd werden im Kolben auf dem Wasserbad unter stetem Rühren (zur Vermischung beider Phasen) in 1 Stde. langsam auf 70° erwärmt, diese Temperatur 30 Min. eingehalten und dann sehr langsam abgekühlt. Nach Zugabe von 400 ccm Wasser wird die Cyclohexanon-Schicht abgetrennt, die wäßrige Phase gründlich ausgeäthert (um alles Cyclohexanon zu entfernen) und i. Vak. eingeeengt. Beim Mischen mit 130 g (2 Mol) Kaliumcyanid in der zur Lösung nötigen Wassermenge scheidet sich ein schwach gelb gefärbtes, bald kristallisierendes Öl ab. Dieses Cyanhydrin wird über Nacht in einem mit Schwefelsäure beschicktem Exsiccator getrocknet. Ausb. 227 g (94% d. Th.).

3. 2-[Piperidino-methyl]-cyclohexanon-cyanhydrin (IV): Darstellung analog Verbindung III. Im Gegensatz zu Versuch 2 wird zur Bestimmung der Ausbeute die Mannich-Base mit Kalilauge freigemacht, ausgeäthert und nach dem Trocknen destilliert:

Aus 46 g (0.37 Mol) Piperidiniumchlorid, 0.37 Mol Formaldehyd und 175 g (1.78 Mol) Cyclohexanon werden beim Sdp.₁₀ 134–136° 43 g (49% d. Th.) 2-[Piperidino-methyl]-cyclohexanon gewonnen. Unter Eiskühlung stellt man mit verd. Salzsäure das Hydrochlorid her und aus diesem durch Zugabe einer konzentrierten wäßr. Lösung von 22 g (0.37 Mol) Kaliumcyanid das Cyanhydrin als rasch kristallisierendes Öl. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

4. Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) (I)

a) aus III: 70 g (0.385 Mol) 2-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon-cyanhydrin werden 120 Min. auf 150° erhitzt; gleichzeitig wird das freiwerdende Amin in verd. Salzsäure aufgefangen (79% d. Th.). Zu Anfang der Zersetzung sublimiert etwas Dimethylammoniumcyanid in den Kühler. Die Destillation des verbliebenen Rückstandes ergibt 42 g (80% d. Th.) Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) vom Sdp.₁₂ 143–145°. Will man das Nitril nicht innerhalb einiger Tage verwenden, so verhindert eine Destillation im Stickstoffstrom seine Gelbfärbung.

Bei erhöhter Zersetzungstemperatur ergibt sich:

Erhitzen auf 190° für 60 Min.: Ausb. 56% d. Th.

„ „ 250° „ 60 „ „ 17% d. Th.

Das wasserklare Nitril ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. d_4^{23} 1.013.

$C_8H_{11}ON$ (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.91 H 8.02 N 10.19

Das aus dem Nitril erhaltene Semicarbazon schmilzt bei 189–190° (verd. Äthanol).

$C_9H_{14}ON_4$ (194.2) Ber. N 28.85 Gef. N 28.90

Sein Thiosemicarbazon schmilzt bei 190–191° (verd. Äthanol).

$C_9H_{14}N_4S$ (210.3) Ber. N 26.65 Gef. N 26.80

Das an der Luft sehr leicht zersetzliche Phenylhydrazon schmilzt bei 112–113° (verd. Methanol).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 166.5–167° (verd. Methanol).

$C_{14}H_{15}O_4N_5$ (317.3) Ber. N 22.07 Gef. N 22.28

b) Einfluß anderer Stoffe auf die Spaltung des Cyanhydrins III: Zersetzung und Destillation werden unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt mit jeweils 0.01 Mol Cyanhydrin.

Beim Zusatz von a) 0.24 g Wasser, b) 0.2 g Kaliumcyanid, c) 3 ccm Methyl-naphthalin, d) 1 ccm Piperidin schwankt die Ausbeute an Cyclohexanon-(2)-acetonitril – im Vergleich mit der Zersetzung umkristallisierter Cyanhydrins – in allen Fällen um weniger als 4%.

Bei Zugabe von e) 0.3 g Amidosulfosäure entsteht kein Nitril.

c) Aus IV: 14.5 g (0.065 Mol) Cyanhydrin IV werden 120 Min. auf 160° erhitzt. Gegen Ende der Spaltung wird durch Anlegen eines schwachen Vak. auch das restliche Piperidin abdestilliert (5 g = 91% d. Th.). Beim Sdp.₁₀ 138–140° werden 6.7 g (75% d. Th.) Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) erhalten.

5. Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) aus I

A. Saure Verseifung

a) 13.7 g (0.1 Mol) Nitril I werden in 75 ccm 12*N* HCl eingerührt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man, macht mit Natronlauge alkalisch, äthert aus (dieser Auszug hinterläßt kaum einen Rückstand) und säuert die wäßr. Phase mit Schwefelsäure an. Die Cyclohexanon-essigsäure wird ausgeäthert, der Auszug über Natriumsulfat getrocknet, und nach Abdampfen des Äthers die Säure destilliert. Beim Sdp.₁₂ 176–177° werden 11 g (70.5% d. Th.) Cyclohexanon-essigsäure erhalten.

b) 4 g (0.028 Mol) Nitril I werden unter Kühlung zu 15 ccm 8*N* HCl gegeben und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 22 Stdn. filtriert man vom Ammoniumchlorid ab und verfährt nach Ablauf 12 weiterer Stunden wie unter a). Die nach der Entfernung des Äthers vorliegende Säure ist fast rein und braucht für viele Zwecke nicht destilliert zu werden. Ausb. 3.1 g (70% d. Th.).

Sowohl bei Verfahren a) als auch b) fällt gleich zu Beginn der Verseifung ein Stoff aus, der sich als IX (siehe allgem. Teil) erweist. Das „dimere Keton“ (VII) begleitet z.Tl. das Cyclohexanon-acetonitril beim Destillieren, wird aber durch Säuren wie es schon C. Mannich¹⁵⁾ beschrieb, in IX umgewandelt und fällt aus; da das Oxy-diketon bei der Verseifung nicht stört, ist ein Abfiltrieren unnötig.

B. Alkalische Verseifung: 20.5 g (0.15 Mol) Nitril I werden in 60 ccm alkoholischer 4*n* KOH (0.24 Mol) gelöst und im Wasserbad solange erwärmt, bis der Geruch nach Ammoniak nachläßt (2–3 Stdn.). Man verdünnt mit 60 ccm Wasser und äthert aus. Dieser Auszug enthält 5.3 g eines dunkelbraunen Öles, aus dem 0.9 g Nitril zurückgewonnen werden konnten. Die wäßrige Phase wird mit 0.3 Mol Schwefelsäure sauer gemacht und danach ausgeäthert. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet wurde, erhält man durch Destillation beim Sdp.₁₁ 174–176° 14 g (60% d. Th.) Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1).

6. Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester: 13.7 g (0.1 Mol) Nitril I werden mit 50 ccm absol. äthanolischer 5*n* HBr 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen, darauf 20 ccm Wasser zugegeben und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Ammoniumbromids und Destillation des HBr-Äthanol wird mit Wasser aufgenommen und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Darauf extrahiert man mit Äther und trocknet den Auszug über Natriumsulfat. Beim Sdp.₁₄ 140–143° werden 16.3 g (92% d. Th.) Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester erhalten.

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 565 [1941].