

HERMANN STETTER und HANS MEISEL

Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, XIII¹⁾HERSTELLUNG β -VERZWEIGTER CARBONSÄUREN

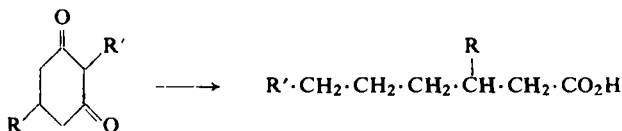
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
und dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 12. Oktober 1957)

Es wird eine Reihe von β -verzweigten Mono- und Dicarbonsäuren, ausgehend von 1-Methyl-cyclohexandion-(3.5), 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) und Cyclohexandion-(3.5)-carbonsäure-(1), nach der früher beschriebenen Methode hergestellt.

In einer früheren Mitteilung²⁾ wurde die Herstellung β -dimethylverzweigter, langkettiger Carbonsäuren durch Alkylierung von Dimedon und anschließende reduktive Säurespaltung der C-alkylierten Dimedone beschrieben. Nach der gleichen Methode werden in der vorliegenden Arbeit β -methyl-, β -phenyl- und β -carboxy-substituierte Carbonsäuren hergestellt. Die Darstellung erfolgte ausgehend von 1-Methyl-cyclohexandion-(3.5) (I), 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (V) und Cyclohexandion-(3.5)-carbonsäure-(1) (IX).

1-Methyl-cyclohexandion-(3.5) (I) und 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (V) wurden nach bekannten Methoden³⁾ durch Ringsynthesen dargestellt. Cyclohexandion-(3.5)-carbonsäure-(1) ist durch katalytische Hydrierung von 3.5-Dihydroxy-benzoesäure im alkalischen Milieu⁴⁾ leicht zugänglich.



I:	R = CH ₃ ,	R' = H	: XII
II:	R = CH ₃ ,	R' = CH ₃	: XIII
III:	R = CH ₃ ,	R' = CH ₂ ·C ₆ H ₅	: XIV
IV:	R = CH ₃ ,	R' = CH ₂ ·CO ₂ C ₂ H ₅ bzw. CH ₂ ·CO ₂ H	: XV
V:	R = C ₆ H ₅ ,	R' = H	: XVI
VI:	R = C ₆ H ₅ ,	R' = CH ₃	: XVII
VII:	R = C ₆ H ₅ ,	R' = CH ₂ ·C ₆ H ₅	: XVIII
VIII:	R = C ₆ H ₅ ,	R' = CH ₂ ·CO ₂ C ₂ H ₅ bzw. CH ₂ ·CO ₂ H	: XIX
IX:	R = CO ₂ H,	R' = H	: XX
X:	R = CO ₂ H,	R' = CH ₃	: XXI
XI:	R = CO ₂ H,	R' = CH ₂ ·CH:CH ₂	: XXII

¹⁾ XII. Mittell.: H. STETTER und E. SIEHNHOLD, Chem. Ber. **88**, 1223 [1955].

²⁾ H. STETTER, H. KESSELER und H. MEISEL, Chem. Ber. **87**, 1617 [1954].

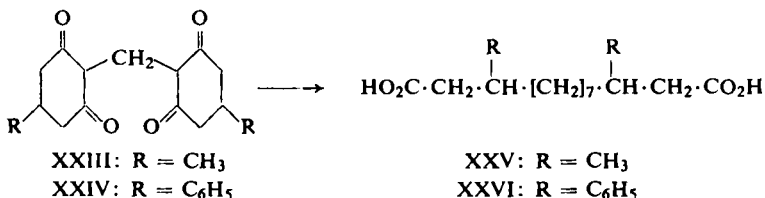
³⁾ A. W. CROSSLEY und N. RENOUF, J. chem. Soc. [London] **107**, 605 [1915]; D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. **309**, 371 [1899].

⁴⁾ E. E. VAN TAMELEN und G. T. HILDAHL, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5451 [1953].

Es wurden eine Reihe von C-Alkylierungen dieser Diketone durchgeführt, die im allgemeinen mit ähnlichen Ausbeuten verliefen, wie die entsprechenden Alkylierungen des Dimedons.

Durch reduktive Säurespaltung⁵⁾ aller in dieser Arbeit hergestellten cyclischen Diketone konnten die entsprechenden β -verzweigten Carbonsäuren in Ausbeuten von 60–85 % d. Th. erhalten werden.

In der gleichen Weise wurden durch die reduktive Säurespaltung der Formaldehyd-Kondensationsprodukte von 1-Methyl-cyclohexandion-(3.5) (I) und 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5) (V) β,β' -Dimethyl-brassylsäure (XXV) und β,β' -Diphenyl-brassylsäure (XXVI) erhalten.



Den FARBENFABRIKEN BAYER sind wir für die Überlassung von größeren Mengen 3.5-Dihydroxy-benzoesäure zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.4-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5) (II): Die Herstellung dieser Verbindung ist bereits beschrieben⁶⁾. Durch die nachstehende Variation der Vorschrift konnte die Ausbeute verbessert werden. 12.6 g (0.1 Mol) *I* werden unter Erwärmen in 22 ccm einer 20-proz. methanol. Kalilauge (Methanol/Wasser 2:1) gelöst. Nach Zugabe von 14.2 g (0.1 Mol) Methyljodid wird das Reaktionsgemisch unter Rühren und Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt (ca. 3 Stdn.). Nach dem Abziehen des Methanols i. Vak. wird der Rückstand in 200 ccm 3-proz. Natronlauge aufgenommen. Man extrahiert mit Äther, entfernt dann die Ätherreste, indem man Luft durchsaugt, und säuert mit 4 *n* HCl bis p_H 4 unter Eiskühlung an. Die ausgefallenen Kristalle können aus Essigester umkristallisiert werden. Ausb. 8.5 g (60.7 % d. Th.), Schmp. 175.5°.

1-Methyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3.5) (III): 12.6 g (0.1 Mol) *I* werden in 22 ccm einer 20-proz. Kalilauge unter Erwärmen aufgelöst. Nach Zugabe von 12.6 g (0.1 Mol) Benzylchlorid und 1 g Kaliumjodid erhitzt man ca. 2 Stdn. wie oben und arbeitet in der gleichen Weise auf. Das als weiße, schwammige Masse ausfallende Rohprodukt wird i. Vak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet und aus Essigester/Petroläther (3:1) umkristallisiert. Ausb. 16.2 g (75 % d. Th.), Schmp. 137°. Lit.⁷⁾: Schmp. 134°.

1-Methyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (IV): Zu einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 50 ccm absol. Äthanol (unter N_2 hergestellt!) werden 12.6 g (0.1 Mol) *I* gegeben und darauf 18.4 g (0.11 Mol) Bromessigsäure-äthylester hinzugefügt. Man erwärmt 45 Min. auf dem Wasserbad, worauf die alkalische Reaktion verschwunden ist. Man filtriert

⁵⁾ Vgl. H. STETTER und W. DIERICHs, Chem. Ber. **85**, 290 [1952]; H. STETTER, Angew. Chem. **67**, 769 [1955].

⁶⁾ A. SONN, CH. RIESZ und H. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1848 [1931].

⁷⁾ A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1865 [1932].

das ausgefallene Kaliumbromid ab, wäscht mit wenig absol. Äthanol und destilliert den Alkohol i. Vak. ab. Der Rückstand wird in 120 ccm 4-proz. Natronlauge unter Eiskühlung aufgenommen, die alkalische Lösung mit Äther extrahiert und die Ätherreste im Luftstrom entfernt. Man säuert unter Eiskühlung mit 4 *n* HCl an, wobei sich ein gelbes Öl ausscheidet, das nach kurzer Zeit erstarrt. Das abfiltrierte Rohprodukt wird über Diphosphorpentoxyd getrocknet und mit Äther extrahiert, wobei I ungelöst bleibt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Äthers wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.3 g (29.7% d. Th.), Schmp. 94°. Löslich in Alkohol, Äther, Essigester, Chloroform und Benzol; schwer löslich in Wasser und Schwefelkohlenstoff; unlöslich in Ligroin.

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.60 H 7.63

1-Phenyl-4-methyl-cyclohexandion-(3.5) (VI): Die Alkylierung von *V* erfolgte entsprechend der Vorschrift von R. D. DESAI⁸⁾ in Methanol/Wasser (2:1). Die Aufarbeitung des Alkylierungsgemisches entsprach der Vorschrift für II. Ausb. 53.9% d. Th., Schmp. 214°.

1-Phenyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3.5) (VII): Diese Alkylierung ist bereits beschrieben⁸⁾. Die Vorschrift wurde entsprechend der Vorschrift für III abgeändert. Ausb. 8.6 g (62% d. Th.); Schmp. 172.5 (Umwandlungspunkt bei 160°).

1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (VIII): Diese Verbindung wurde in Abänderung der Vorschrift von K. W. ROSEN MUND, H. HERZBERG und H. SCHÜTT⁹⁾ unter Verwendung von Kaliumäthylat an Stelle von Natriumäthylat hergestellt. Hierdurch konnte die Ausbeute auf 34% d. Th. gesteigert werden.

4-Methyl-cyclohexandion-(3.5)-carbonsäure-(1) (X): 15.6 g (0.1 Mol) *IX* werden in 44 ccm einer 20-proz. Kalilauge aufgelöst und nach Zugabe von 14.2 g (0.1 Mol) *Methyljodid* 8 Stdn. unter Rühren und Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf fügt man 100 ccm 6-proz. Natronlauge hinzu, extrahiert mit Äther und säuert die alkalische Lösung unter Eiskühlung vorsichtig mit 6 *n* HCl bis *p*_H 2 an. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank kristallisiert das Kondensationsprodukt mit nicht umgesetztem Ausgangsmaterial vermischt aus. Nach dem Trocknen des Kristallbreis über Diphosphorpentoxyd i. Vak. extrahiert man mit Äther. Der Ätherrückstand wird aus wenig Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.5 g (38% d. Th.); Schmp. 229°. Leicht löslich in Alkohol, Dioxan und Äther, löslich in Wasser und Eisessig, unlöslich in Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Ligroin.

$C_8H_{10}O_4$ (170.2) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.75 H 5.83

4-Allyl-cyclohexandion-(3.5)-carbonsäure-(1) (XI): 15.6 g (0.1 Mol) *IX* werden in 44 ccm einer 20-proz. Kalilauge gelöst und mit 13 g *Allylbromid* und 0.3 g Kupferpulver 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ccm 6-proz. Natronlauge wird mit Äther extrahiert und nach Entfernen der Ätherreste vorsichtig unter Eiskühlung mit 4 *n* HCl bis *p*_H 2 angesäuert. Das als gelbes Öl ausfallende Kondensationsprodukt wird in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand erstarrt kristallin und kann aus Essigester/Ligroin umkristallisiert werden. Ausb. 10.2 g (51.8% d. Th.), Schmp. 169°. Löslich in Alkohol, Äther, Dioxan und Essigester, unlöslich in Benzol und Ligroin.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. C 61.28 H 6.17 Gef. C 61.53 H 6.36

Reduktive Säurespaltung der Diketone

Allgemeine Vorschrift: 20 g (0.5 Mol) feingepulvertes Natriumhydroxyd werden unter schwachem Erwärmen in 150 ccm Diäthylenglykol gelöst. Nach Zugabe von 0.1 Mol des

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1932, 1079.

⁹⁾ Chem. Ber. 87, 1258 [1954].

Diketons und 12.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat gibt man soviel absol. Methanol hinzu, daß die Innentemperatur der siedenden Lösung ca. 125° beträgt, und kocht 30 Stdn. unter Rückfluß. Darauf destilliert man Methanol, Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat ab, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung auf 195° gestiegen ist. Bei dieser Temperatur kocht man weitere 10 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten verdünnt man den Kolbeninhalt mit 100 ccm Wasser und säuert unter Kühlung mit 6 *n* HCl an. Die sich hierbei auscheidenden Säuren werden mit Äther extrahiert und mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung der Säuren erfolgt dann durch Destillation i. Vak. Dabei ist zu bemerken, daß die meisten der verzweigten Säuren sehr hygroskopisch sind. Es ist deshalb zweckmäßig, die rohen Säuren vor der Destillation über Diphosphorpentoxyd scharf zu trocknen.

2-Methyl-pentan-carbonsäure-(1) (XII) aus I: Ausb. 61% d. Th., Sdp.₃ 86–87°. Sehr hygroskopisch. Zur Identifizierung wurde das *Amid* hergestellt. Hierzu werden 2.6 g der Säure mit 6 ccm Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids wird das Säurechlorid unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zu 10 ccm einer 25-proz. *Ammoniaklösung* gegeben. Das ausfallende *Amid* kann aus Benzol/Petroläther (1:1) umkristallisiert werden. Ausb. 2.1 g (81% d. Th.), Schmp. 97°.

C₇H₁₅ON (129.2) Ber. C 65.07 H 11.64 N 10.85 Gef. C 65.35 H 11.75 N 10.64

2-Methyl-hexan-carbonsäure-(1) (XIII) aus II: Ausb. 58% d. Th., Sdp.₄ 98°.

C₈H₁₆O₂ (144.2) Ber. C 66.63 H 11.18 Gef. C 66.16 H 11.13

2-Methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XIV) aus III: Ausb. 66.4% d. Th., Sdp.₆ 196–197°.

C₁₄H₂₀O₂ (220.3) Ber. C 76.40 H 9.15 Gef. C 76.88 H 9.32

2-Methyl-hexan-dicarbonsäure-(1.6) (XV) aus IV: Ausb. 73% d. Th., Schmp. 83° aus Kohlenstofftetrachlorid. Die Säure erwies sich als identisch mit der früher¹⁰⁾ aus 1-Methylcyclohexandion-(2.6) dargestellten Säure.

2-Phenyl-pentan-carbonsäure-(1) (XVI) aus V: Ausb. 65.6% d. Th., Sdp.₆ 149°. Die Säure wurde bereits auf anderem Wege hergestellt¹¹⁾. Zur Charakterisierung wurde das *Amid* auf die gleiche Weise hergestellt wie das *Amid* von XII. Ausb. 70.6% d. Th., Schmp. 86° aus Äther/Petroläther (1:1).

C₁₂H₁₇ON (191.3) Ber. C 75.35 H 8.98 N 7.32 Gef. C 75.33 H 9.21 N 7.23

2-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XVII) aus VI: Ausb. 75.7% d. Th., Sdp.₂ 138–139°.

C₁₃H₁₈O₂ (206.3) Ber. C 75.72 H 8.80 Gef. C 75.94 H 8.85

2.6-Diphenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XVIII) aus VII: Ausb. 67.6% d. Th., Schmp. 82°. Das Umkristallisieren kann aus 60-proz. Methanol erfolgen.

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.87 H 7.80 Gef. C 80.94 H 7.74

2-Phenyl-hexan-dicarbonsäure-(1.6) (XIX) aus VIII: Ausb. 71% d. Th., Schmp. 86.5° aus Benzol.

C₁₄H₁₈O₄ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 66.74 H 7.13

Pentan-dicarbonsäure-(1.2) (XX) aus IX: Ausb. 75% d. Th., Schmp. 94°. Das Umkristallisieren erfolgte aus Benzol. Diese Säure wurde bereits auf anderen Wegen dargestellt^{12,13)}.

¹⁰⁾ H. STETTER und E. KLAUKE, Chem. Ber. **86**, 513 [1953].

¹¹⁾ P. W. CLUTTERBUCK und H. S. RAPER, Biochem. J. **19**, 911 [1925].

¹²⁾ R. FITTIG und F. GLASER, Liebigs Ann. Chem. **304**, 188 [1898]; A. HIGSON und J. THORPE, J. chem. Soc. [London] **89**, 1465 [1906].

¹³⁾ K. ALDER, F. PASCHER und A. SCHMITZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 [1943].

Hexan-dicarbonsäure-(1.2) (XXI) aus X: Ausb. 74.4 % d. Th., Schmp. 82°. Das Umkristallisieren erfolgte aus Wasser. Diese Säure wurde bereits auf anderen Wegen dargestellt^{13,14)}.

Octen-(7)-dicarbonsäure-(1.2) (XXII) aus XI: Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der zähflüssig rotbraune Rückstand durch Anreiben mit Chlorbenzol zur Kristallisation gebracht. Das Umkristallisieren erfolgte aus Chlorbenzol/Ligroin (1:1). Da die Säure wenig kristallisationsfreudig ist, erforderte die Kristallisation lange Zeit. Ausb. 68 % d. Th., Schmp. 74 – 75°.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.80 H 7.91

2.10-Dimethyl-undecan-dicarbonsäure-(1.11) (XXV) aus XXIII: XXIII wurde durch Kondensation von I mit *Formaldehyd* in alkoholischer Lösung in 75-proz. Ausbeute erhalten¹⁵⁾. Die durch reduktive Säurespaltung erhaltene Säure konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. an Rohsäure 82 % d. Th. Zur Identifizierung wurde sie in den Dimethylester übergeführt.

Dimethylester von XXV: 11.2 g der Rohsäure werden mit 30 ccm *Methanol* und 3 ccm konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt in 200 ccm Eiswasser gegeben. Der ausgeschiedene Ester wird in Äther aufgenommen, mit Hydrogencarbonatlösung und darauf mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat fraktioniert man i. Vak.; Ausb. 6.2 g (50 % d. Th.), Sdp.₃ 132 bis 133°.

$C_{17}H_{32}O_4$ (300.4) Ber. C 68.10 H 10.73 Gef. C 68.41 H 10.88

2.10-Diphenyl-undecan-dicarbonsäure-(1.11) (XXVI) aus XXIV: XXIV wurde durch Kondensation von V mit *Formaldehyd* in alkoholischer Lösung in 79-proz. Ausbeute erhalten¹⁵⁾. Reduktive Säurespaltung ergab XXVI in 70.7-proz. Ausbeute. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 97°.

$C_{25}H_{32}O_4$ (396.5) Ber. C 75.70 H 8.08 Gef. C 75.46 H 8.15

¹⁴⁾ R. FITTIG und F. FICHTLER, Liebigs Ann. Chem. **304**, 254 [1889].

¹⁵⁾ D. VORLÄNDER und F. KALKOW, Liebigs Ann. Chem. **309**, 370 [1899].