

SIEGFRIED HÜNIG und EBERHARD LÜCKE¹⁾

Synthesen mit Enaminen, III²⁾

Kettenverlängerung von Dicarbonsäuren um 6 und 12 C-Atome

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

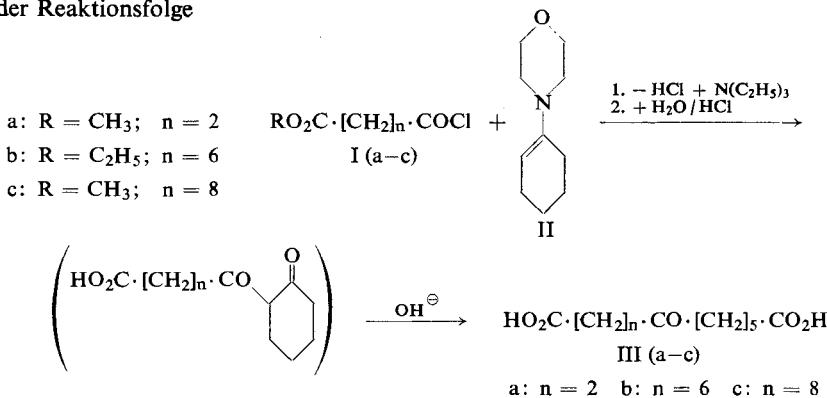
(Eingegangen am 22. November 1958)

1-Morpholino-cyclohexen-(1) wird von Dicarbonsäureester-chloriden in 2-Stellung acyliert. Dicarbonsäure-dichloride mit mehr als 7 C-Atomen reagieren mit zwei Moll. des Enamins, während Dicarbonsäure-dichloride mit weniger als 7 C-Atomen cyclische Enolester bilden. Die saure Hydrolyse der Acylierungsprodukte führt zu Diketocarbonsäuren bzw. zu Tetraketonen. Bei der anschließenden Säurespaltung entstehen Ketodicarbonsäuren bzw. Diketodicarbon-säuren. Diese liefern nach Reduktion der Ketogruppe die um 6 bzw. 12 C-Atome verlängerten Dicarbonsäuren in Ausbeuten von 35–45 % d. Th.

Die letzte Mitteilung dieser Reihe berichtet über ein Verfahren, nach dem sich Carbonsäuren mit 45–60 % Ausbeute um 6 C-Atome verlängern lassen²⁾. Man geht dabei von Carbonsäurechloriden aus, welche 1-Morpholino-cyclohexen-(1) in 2-Stellung acylieren. Die hydrolysierten Reaktionsprodukte sind 2-Acyl-cyclohexanone, deren Säurespaltung ϵ -Acyl-capronsäuren liefern, die durch Reduktion der Carbonylgruppe glatt in die kettenverlängerten Carbonsäuren verwandelt werden. Diese Reaktionsfolge lässt sich auch auf Dicarbonsäuren übertragen, wobei z. T. überraschende Besonderheiten auftreten.

A. KETTENVERLÄNGERUNG VON DICARBONSÄUREESTER-CHLORIDEN

Dicarbonsäureester-chloride schließen sich erwartungsgemäß im Verhalten den Monocarbonsäurechloriden völlig an. So liefert das leicht zugängliche Bernstein-säure-monomethylester-chlorid³⁾ (Ia) ohne Isolierung der Zwischenprodukte nach der Reaktionsfolge



¹⁾ Teil der Dissertat. Univ. Marburg 1958.

²⁾ II. Mitteil.: S. HÜNIG, E. LÜCKE und E. BENZING, Chem. Ber. 91, 129 [1958].

³⁾ Org. Syntheses 25, 19 [1945] bzw. Coll. Vol. III, 169 [1955].

57% d. Th. γ -Oxo-sebacsäure (IIIa). Bei den Esterchloriden höherer Dicarbon- säuren verläuft zwar die Acylierungsreaktion ebenfalls glatt, aber die Abtrennung der rohen Ketosäure III von noch beigemengter Ausgangsdicarbonsäure gestaltet sich, wie Tab. 1 lehrt, mit steigender Kettenlänge immer verlustreicher. Schon beim Einsatz des Sebacsäureester-chlorides Ic lässt sich die rohe 6-Oxo-tetradecan-dicarbon- säure-(1.14) (IIIc) durch Kristallisation nicht mehr einwandfrei von beigemengter Sebacsäure befreien, wie die Kontrolle der Carbonyl- und Carboxyläquivalente zeigt.

Dagegen lässt sich die Ketodicarbonsäure glatt als Semicarbazone abtrennen und durch dessen Spaltung mit Salzsäure rein gewinnen. In die Reduktion zur Dicarbonsäure nach WOLFF-KISHNER kann man das Semicarbazone direkt einsetzen.

Bei größeren Ansätzen dürfte die destillative Trennung der Methylester (evtl. nach Reduktion der Ketogruppe) empfehlenswerter sein.

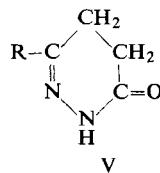
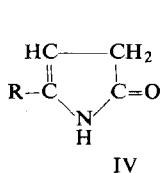
Tab. 1. Einseitige Verlängerung von Dicarbonsäuren über ihre Esterchloride

Ausgangsprodukt: Esterchloride der	Ausb. an Ketodicarbonsäure in % d.Th.	Endprodukt	Gesamtausb. in % d.Th.
Bernsteinsäure	57	Sebacinsäure	48
Korksäure	46 *)	Dodecan- dicarbonsäure-(1.12)	34
Sebacinsäure	42 *)	Tetradecan- dicarbonsäure-(1.14)	32

*) Als Semicarbazone

Die sonst so glatt verlaufende Wolff-Kishner-Reduktion in der Modifikation nach HUANG-MINLON⁴⁾ führt im Falle der γ -Oxo-sebacinsäure nur zu minimalen Ausbeuten.

Dieses eigentümliche Verhalten hat A. KREUCHUNAS⁵⁾ bereits an anderen γ -Oxo-dicarbonsäuren beobachtet und J. CASON, G. SUNWELL und R. S. MITCHELL⁶⁾ berichten das gleiche für verzweigte γ -Oxo-carbonsäuren. Nach diesen Autoren entzieht sich die Ketosäure der Reduktion durch Ringschluß zu Pyrrolonen IV.



Ob die Bildung von IV über die ringgeschlossenen Hydrazide V verläuft, die als solche der Wolff-Kishner-Reduktion unterliegen⁷⁾, ist ungewiß. Diese unerwünschten Nebenreaktionen lassen sich völlig unterdrücken, wenn man die Carboxylgruppe als Anion blockiert: Auf Zusatz von 1 Mol. Alkali bereits bei der Hydrazonbildung stellt sich die normale Ausbeute an Dicarbonsäure (hier 88% d. Th.) wieder ein.

Dicarbonsäureester-chloride lassen sich also mit befriedigenden Ausbeuten um 6 C-Atome verlängern.

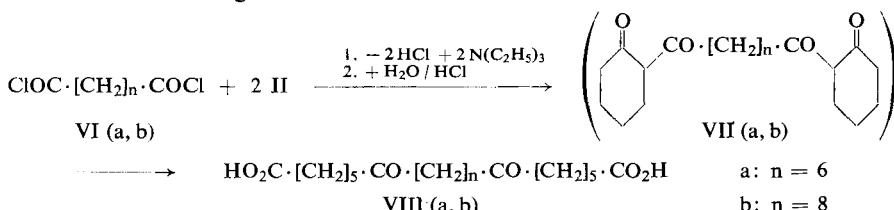
⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 [1946]; **71**, 3301 [1949].

⁵⁾ J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3339 [1953]. ⁶⁾ J. org. Chemistry **15**, 850 [1950].

7) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 394, 98 [1912].

B. KETTENVERLÄNGERUNG DER HÖHEREN DICARBONSÄURE-DICHLORIDE (VI, n ≥ 6)

Ein sehr einheitliches Bild zeigt die Acylierung des 1-Morpholino-cyclohexens-(1)-(II) durch Dicarbonsäure-dichloride mit mindestens 8 C-Atomen. Im Sinne der erwarteten Reaktionsfolge



entstehen zunächst Tetraketone vom Typ VII, deren UV-Spektren (λ_{max} 287 m μ) und rotviolette Eisenchloridreaktion ganz den früher beschriebenen 2-Acyl-cyclohexanonen entsprechen⁸⁾. Ausgehend von Korksäure- (VIIa) bzw. Sebacinsäure-dichlorid (VIIb) bilden sich die Tetraketone VIIa bzw. b mit etwa 60 % Ausbeute als kristalline Substanzen, die von Alkali glatt zu den entsprechenden Diketodicarbonsäuren VIIIa bzw. b gespalten werden. Deren Ketogruppen werden ohne Schwierigkeiten von Hydrazinhydrat reduziert. Auf diese Weise lassen sich *Kork-* und *Sebacinsäure* ohne Isolierung der Tetraketone VII mit etwa 40 % Ausbeute um 12 C-Atome verlängern. Tab. 2 faßt die Ergebnisse zusammen.

Tab. 2. Zweiseitige Verlängerung der höheren Dicarbonsäure-dichloride

Ausgangsprodukt: Dichloride der	Ausb. an Diketodicarbonsäure in % d. Th.	Endprodukt	Gesamtausb. in % d. Th.
Pimelinsäure	10 *)	Heptadecan- dicarbonsäure-(1.17)	—
Korksäure	48	Octadecan- dicarbonsäure-(1.18)	44
Sebacinsäure	45	Eicosan- dicarbonsäure-(1.20)	39

^{*)} Daneben einfache Verlängerung.

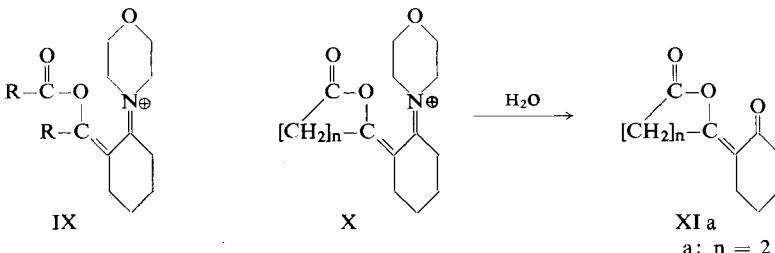
Es ist zu erwarten, daß sich auch weitere Dicarbonsäuren mit mehr als 8 C-Atomen mit den gleichen Ausbeuten um 12 C-Atome verlängern lassen.

C. KETTENVERLÄNGERUNG DER NIEDEREN DICARBONSÄURE-DICHLORIDE (VI; n = 4)

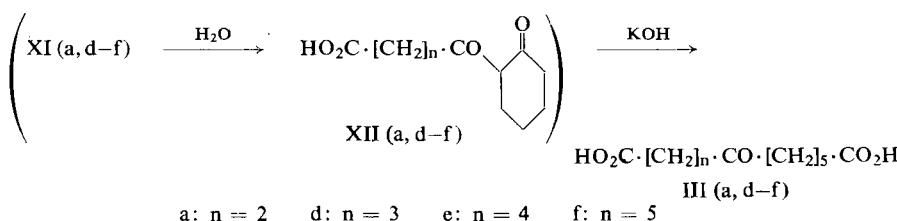
Beim Versuch, die eben besprochene zweiseitige Acylierung auf Dicarbonsäuredichloride mit höchstens 6 C-Atomen zu übertragen, bilden sich stets nur einseitig verlängerte Dicarbonsäuren, auch wenn man überschüssiges Enamin einsetzt. Dieses scheinbar widersprüchvolle Verhalten erklärt sich aus dem früher beschriebenen Befund⁸⁾, daß die mit Monocarbonsäurechloriden entstehenden Acyl-enamine durch überschüssiges Carbonsäurechlorid am Carbonylsauerstoff zu IX weiter acyliert werden. Beim Arbeiten mit den Dichloriden der Bernstein-, Glutar- und Adipinsäure steht nun nach der einseitigen Acylierung die restliche Carbonsäurechlorid-

⁸⁾ 1. Mitteil.: S. HÜNING, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957].

gruppe räumlich so günstig, daß der intramolekulare Ringschluß zu X der doppelseitigen Acylierung den Rang abläuft. Diese Reaktion scheidet für die höheren Dicarbonsäure-dichloride aus, einmal, weil man mit $n = 6-9$ in das Ringbildungsmimum der 9-12gliedrigen Ringe gerät, zum anderen, weil die längerketigen Dichloride zum Ringschluß des Verdünnungsprinzipes bedürften⁹⁾. Die Bildung von



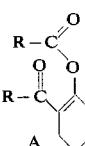
X läßt sich besonders gut am Bernsteinsäure-dichlorid ($n = 2$) demonstrieren, da die vorsichtige Hydrolyse der Reaktionslösung zu einer farblosen kristallinen Substanz vom Schmp. 89.5–91.0° führt, deren Analyse der geforderten Formel XIa entspricht. Die reine Verbindung gibt eine nur zögernd einsetzende Eisenchloridreaktion, die sich allmählich verstärkt. Außerdem weicht das UV-Spektrum völlig von dem der 2-Acyl-cyclohexanone ab, stimmt aber mit dem der aus IX durch Hydrolyse entstehenden Enolester⁸⁾ überein¹⁰⁾. Bereits nach kurzem Aufkochen mit Wasser läßt sich durch Titration der Substanz mit Natronlauge gegen Phenolphthalein das für XIa erwartete Äquivalentgewicht ermitteln. Die aus der angesäuerten Lösung isolierte Verbindung vom Schmp. 121–123° hat genau 1 Mol. Wasser aufgenommen. Sie stellt 2-[β -Carboxy-propionyl]-cyclohexanon-(1) (XIIa) dar, dessen Konstitution sowohl durch das typische β -Diketonenspektrum und die intensive Eisenchloridreaktion



als auch durch die glatte Spaltung mit konz. Kalilauge zu der schon eingangs genannten γ -Oxo-sebacinsäure (IIIa) bewiesen wird. Hydrolysiert man den Acylierungsansatz unmittelbar mit Salzsäure, so entsteht direkt die Diketocarbonsäure XIIa in einer Ausbeute von 57 % d. Th.

⁹⁾ Die Mittelstellung der Pimelinsäure wird noch zu besprechen sein.

¹⁰⁾ Während der Habitus der Spektren völlig übereinstimmt, liegt das Absorptionsmaximum der ringgeschlossenen Enolester vom Typ XI um etwa 20 m μ längerwellig als das der entsprechenden (durch Hydrolyse von IX gebildeten) offenkettigen Enolester. Dies ist einer der Gründe, weshalb bei den offenkettigen Enolestern auch mit der nebenstehenden Konstitution A zu rechnen ist. A könnte leicht durch intramolekulare Acylwanderung aus den zunächst entstehenden Enolestern (entsprechend IX) entstehen. Nähere Diskussion s. l. c.¹¹⁾.



Glutarsäure- und Adipinsäure-dichlorid verhalten sich im Prinzip genauso, wenn man auch, wie die Destillation der ölichen Produkte zeigt, bereits bei der Spaltung mit Wasser das Enolketon XI und die Ketosäure XII nebeneinander erhält. Infolge der großen Empfindlichkeit dieser Dicarbonsäure-dichloride gegenüber Triäthylamin, die sich in starker Verharzung äußert, muß man das Säurechlorid sehr langsam der Chloroformlösung von Enamin und Triäthylamin zutropfen lassen. Beim Bernsteinsäure-dichlorid ist auch diese Maßnahme wirkungslos. Hier muß an Stelle der Hilfsbase ein zweites Mol. Enamin eingesetzt werden.

Pimelinsäure-dichlorid wird in der üblichen Reaktionsanordnung durch 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (II) sowohl um 6 (rd. 8 % d. Th.)¹¹⁾ als auch um 12 C-Atome (10 % d. Th.)¹¹⁾ verlängert (vgl. Tab. 2). Läßt man dagegen das Enamin langsam zu einer vorgelegten Chloroformlösung des Pimelinsäurechlorids tropfen, so tritt der zu III f führende Ringschluß in den Vordergrund. Man erhält schließlich 24 % d. Th. Undecan-dicarbonsäure-(1.11), womit, wie Tab. 3 zeigt, fast die mit den niederen Dicarbonsäure-dichloriden erzielbaren Ausbeuten erreicht werden.

Tab. 3. Einfache Verlängerung der niederen Dicarbonsäure-dichloride

Ausgangsprodukt: Dichloride der	Ausb. an Ketodicarbonsäure in % d. Th.	Endprodukt	Gesamtausb. in % d. Th.
Bernsteinsäure	31	Sebacinsäure	26
Glutarsäure	40	Nonan-dicarbonsäure-(1.9)	34
Adipinsäure	39	Decan-dicarbonsäure-(1.10)	34
Pimelinsäure	27	Undecan-dicarbonsäure-(1.11)	24

Wie Tab. 3 lehrt, bleiben die Ausbeuten bei der einseitigen Kettenverlängerung nur wenig hinter den mit Dicarbonsäureester-chloriden erzielten zurück (vgl. Tab. 1). Nur wenn die letzteren leicht zugänglich sind, lohnt deren Einsatz.

ANWENDUNGSBREITE DER REAKTION UND VERGLEICH MIT ANDEREN METHODEN

Beim Einsatz von *Dicarbonsäureester-chloriden* lassen sich nach der beschriebenen Reaktionsfolge prinzipiell alle Dicarbonsäuren von C_{10} an aufwärts mit befriedigenden Ausbeuten darstellen. Entscheidend ist lediglich die Zugänglichkeit der als Ausgangsbasis benutzten Dicarbonsäuren. Von dieser Einschränkung werden auch alle Verfahren zur Molekülverdoppelung von Dicarbonsäuren betroffen, so die besonders ergiebige Synthese nach A. T. BLOMQUIST und Mitarbb.¹²⁾ (Esterchloride und Triäthylamin), die stets zu *ungeradzahligen* Dicarbonsäuren C_{2n-1} führt und für diese Fälle vorzuziehen ist. Dagegen bleiben die Ausbeuten bei der Elektrolyse von Halb-estern¹³⁾ ($2C_n \rightarrow C_{2n-2}$) und bei der thermischen Zersetzung der nach J. ERNEST¹⁴⁾

¹¹⁾ Jeweils Ausbeute an Ketosäure. ¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 4203 [1952].

¹³⁾ A. C. BROWN und J. WALKER, Liebigs Ann. Chem. **261**, 107 [1891]; **274**, 41 [1893]; L. RUCKA, M. STOLL und H. SCHINZ, Helv. chim. Acta **11**, 1179 [1928]; K. ZIEGLER und W. HECHELHAMMER, Liebigs Ann. Chem. **528**, 131 [1937].

¹⁴⁾ Chem. Listy **48**, 847 [1954]; Collect. czechoslov. chem. Commun. **19**, 1179 [1954].

aus Esterchloriden und Diazomethan entstehenden Diazoketone ($2 C_n \rightarrow C_{2n+2}$) häufig hinter den über die Enaminverlängerung erzielten zurück. Außerdem werden dort nur *geradzahlige* Dicarbonsäuren zugänglich. Schließlich gestatten alle „Verdoppelungsverfahren“ nur symmetrisch substituierte Dicarbonsäuren darzustellen.

Demgegenüber führt die Kettenverlängerung von Dicarbonsäuren über Cyclohexenylamine um 6 oder 12 C-Atome sowohl zu gerad- wie auch zu ungeradzähligen Dicarbonsäuren. Bei einseitiger Verlängerung gelingt der Aufbau unsymmetrisch substituierter Dicarbonsäuren glatt¹⁵⁾. Das variationsfähige Verfahren von H. STETTER¹⁶⁾, nach dem geeignete Alkylreste über die Reaktion mit Dihydroresorcin um 6 oder 12 C-Atome verlängert werden, eignet sich besonders zum Aufbau der Dicarbonsäuren mit 8 bis 16 C-Atomen (außer C₁₁, C₁₂ und C₁₅). Es ist für die Synthese der Undecan- und der Dodecan-dicarbonsäure vorzuziehen.

Wir danken sehr herzlich dem FONDS DER CHEMIE sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG., Ludwigshafen, für die Förderung der vorliegenden Untersuchung. Außerdem dankt E. Lücke der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT noch besonders für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nach Kofler bestimmt und korrigiert. Carboxyl- und Carbonyl-Äquivalentgewichte wurden wie früher²⁾ ermittelt.

Kettenverlängerung von Dicarbonsäureester-chloriden

1. *γ-Oxo-sebacinsäure (IIa)*: Der Lösung von 16.7 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* (II) und 12.1 g (0.12 Mol) Triäthylamin in 100 ccm trockenem Chloroform lässt man bei 35° unter Röhren während 1/2 Stde. 14.5 g (0.11 Mol) *Bernsteinsäure-monomethylester-chlorid* (Ia)³⁾ in 45 ccm Chloroform zutropfen. Nach 1stdg. Aufbewahren bei 35° und über Nacht bei Raumtemperatur kocht man die Mischung unter kräftigem Röhren mit 50 ccm 20-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß. Die währ. Phase wird mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt; die Chloroformphase wird mehrmals mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen hinterlassen beim Verdampfen ein braunes Öl. Dieses versetzt man bei 100° unter Röhren mit der ebenfalls heißen Lösung von 22.2 g KOH in 16 ccm Wasser, wobei eine heftige Reaktion erfolgt. Nach 3 Min. kühlte man ab, löst die Schmelze in Wasser und säuert mit konz. Salzsäure stark an. Der ausgefallene Niederschlag wird nach 24 Stdn. abgesaugt, getrocknet und in Chloroform gelöst. Durch vorsichtige Zugabe von Petroläther fällt das Produkt wieder aus. Unter Einbezug der Mutterlauge erhält man 12.2 g (57 % d. Th.) *γ-Oxo-sebacinsäure (IIa)* vom Schmp. 108–110.5°, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthylenchlorid auf 109–111° steigt.

$C_{10}H_{16}O_5$ (216.5) Ber. C 55.55 H 7.46 CO-Äquiv.-Gew. 216.5 COOH-Äquiv.-Gew. 108.2
Gef. C 55.35 H 7.32 CO-Äquiv.-Gew. 214 COOH-Äquiv.-Gew. 108

Semicarbazon: Schmp. 164–164.5° (aus Äthanol).

2. *Sebacinsäure*: 6.54 g (30 mMol) *γ-Oxo-sebacinsäure (IIa)* werden in einer Lösung von 4.1 g KOH in 25 ccm Diäthylenglykol gelöst, mit 14 ccm 82-proz. *Hydrazinhydrat* versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von 8.5 g KOH in 30 ccm Diäthylen-

¹⁵⁾ Unveröffentlichte Versuche. ¹⁶⁾ Angew. Chem. 67, 769 [1955].

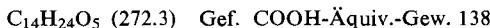
glykol erhitzt man im offenen Kolben bis auf 195° Innentemperatur und kocht noch 14 Stdn. unter Rückfluß (Ölbad 220°).

Der erkalte Kolbeninhalt wird in der doppelten Wassermenge gelöst und mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Der sich bildende schleimige Niederschlag wird durch mehrmaliges Ausschütteln in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterläßt beim Verdampfen 6.7 g bräunlichen Rückstand, der beim Umkristallisieren aus 70 ccm konz. Salpetersäure 5.37 g (88 % d. Th.) rein weiße *Sebacinsäure* vom Schmp. 131.5–133.5° (Lit.¹⁷⁾; 133–134° liefert.



3. *6-Oxo-dodecan-dicarbonsäure-(1.12) (IIIb) (als Semicarbazone):* Aus 18.4 g (0.11 Mol) II, 11.1 g (0.11 Mol) Triäthylamin in 175 ccm Chloroform und 22.1 g (0.1 Mol) *Korksäure-monoäthylester-chlorid* (Ib) in 50 ccm Chloroform; 50 ccm 20-proz. Salzsäure zur Hydrolyse des Reaktionsproduktes. Durchführung wie unter 1. Das erhaltene Rohprodukt wird 2 Stdn. mit der Lösung von 12.3 g (0.22 Mol) KOH in 230 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht, die wieder erkalte Lösung 2mal ausgeäthert und dann angesäuert. Nach Absaugen und Trocknen des Niederschlags erhält man 21.2 g durch Korksäure verunreinigte IIIb. 10 g dieses Rohproduktes werden in der Lösung von 6.8 g KOH in 5 ccm Wasser gelöst und vorsichtig mit 9.5 ccm Eisessig und 30 ccm Isopropylalkohol versetzt. Nach Zusatz von 5.4 g Semicarbazid-hydrochlorid in 16 ccm Wasser kocht man die klare Lösung 1 Stde. unter Rückfluß und verdünnt dann in der Hitze mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Tags darauf kann das zunächst ölig ausfallende Semicarbazone abgesaugt werden. Durch Umkristallisation aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 7.2 g (46.5 % d. Th.) farbloses Produkt vom Schmp. 114–116°.

Kocht man 3.6 g des Semicarbazons 1 Stde. mit halbkonz. Salzsäure unter Rückfluß, so erhält man 2.5 g (84 % d. Th.) *6-Oxo-dodecan-dicarbonsäure-(1.12) (IIIb)* vom Schmp. 107 bis 109°.



4. *Dodecan-dicarbonsäure-(1.12):* 6.0 g (18 mMol) des erhaltenen *Semicarbazons* werden mit 2.5 g (45 mMol) KOH in 15 ccm Diäthylenglykol und 9 ccm 82-proz. *Hydrazinhydrat* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann wie unter 2. mit 5 g (90 mMol) KOH in 20 ccm Diäthylenglykol bei 195° zersetzt. Anschließend nimmt man den Kolbeninhalt in Wasser auf, äthert die alkalische Lösung einmal aus und säuert mit konz. Salzsäure stark an. Der dabei ausfallende voluminöse Niederschlag wird durch mehrmaliges Ausschütteln in Äther aufgenommen, die äther. Lösung kurz über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende hellbraune Rückstand liefert nach einmaligem Umkristallisieren aus konz. Salpetersäure 3.5 g (74 % d. Th.) rein weiße *Dodecan-dicarbonsäure-(1.12)* vom Schmp. 124–125° (Lit.⁵⁾; 124–125.5°). Die Gesamtausb., bez. auf eingesetztes Korksäure-monoäthylester-chlorid, beträgt demnach 34 % d. Th.



5. *6-Oxo-tetradecan-dicarbonsäure-(1.14) (IIIc) (als Semicarbazone):* Aus 18.4 g (0.11 Mol) II, 11.1 g (0.11 Mol) Triäthylamin in 175 ccm Chloroform und 23.5 g (0.1 Mol) *Sebacinsäure-monomethylester-chlorid* in 50 ccm Chloroform, wie unter 3. beschrieben. Hydrolyse mit 50 ccm 20-proz. Salzsäure und anschließende alkalische Spaltung mit 12.3 g (0.22 Mol) KOH in 230 ccm Wasser liefert 22.13 g rohe, durch Sebacinsäure verunreinigte IIIc.

Aus 10 g roher Ketosäure IIIc erhält man mit 6.8 g KOH in 5 ccm Wasser, 9.5 ccm Eisessig, 30 ccm Isopropylalkohol und 5.4 g Semicarbazid-hydrochlorid in 16 ccm Wasser das

¹⁷⁾ H. WYNBERG und A. LOGOTHETIS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1958 [1956].

Semicarbazon, wie unter 3. beschrieben. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol, einmal unter Zusatz von Aktivkohle, resultieren 6.75 g Semicarbazon vom Schmp. 122 bis 124° (42 % d. Th., bez. auf eingesetztes Esterchlorid).

6. *Tetradecan-dicarbonsäure-(1.14)*: Wie unter 4. beschrieben, reduziert man 6.3 g (17.5 mMol) des vorstehenden *Semicarbazons* mit 2.5 g (45 mMol) KOH in 15 ccm Diäthylenglykol und 9 ccm 82-proz. *Hydrazinhydrat*, zersetzt mit 5.0 g (90 mMol) KOH in 20 ccm Diäthylenglykol, nimmt anschließend in Wasser auf, säuert stark an und äthert mehrmals aus. Die äther. Lösung wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem hellbraunen Rückstand erhält man durch Umkristallisieren aus konz. Salpetersäure und anschließend aus Äthylchlorid 3.8 g (75.5 % d. Th.) *Tetradecan-dicarbonsäure-(1.14)* vom Schmp. 124 bis 126° (Lit.^{5,18)}: 124°). Gesamtausb., bez. auf *Sebacinsäure-monomethylester-chlorid* 32 % d. Th.

Kettenverlängerung von Dicarbonsäure-dichloriden mit mehr als 7 C-Atomen

7. *6.13-Dioxo-octadecan-dicarbonsäure-(1.18) (VIIa)*: Aus 23.4 g (0.14 Mol) II, 14.3 g (0.14 Mol) Triäthylamin in 150 ccm Chloroform und 14.7 g (0.07 Mol) *Korksäure-dichlorid* (VIa) in 50 ccm Chloroform, wie unter 1. beschrieben. Das nach der Hydrolyse mit 65 ccm 20-proz. Salzsäure erhaltene rohe Tetraketon VIIa wird bei 100° mit einer ebenfalls heißen Lösung von 9 g KOH in 5 ccm Wasser und 4 ccm Diäthylenglykol versetzt. Unter stark exothermer Reaktion erstarrt die Mischung. Sie wird nach 5 Min. in etwa 100 ccm Wasser aufgenommen und nach Ausziehen mit Petroläther stark angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird abzentrifugiert und noch feucht aus Aceton, dann aus verd. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 12.3 g (48 % d. Th.) farblose *6.13-Dioxo-octadecan-dicarbonsäure-(1.18) (VIIa)* vom Schmp. 132—135°. Schmp. der reinen Substanz 136.5—137.5°.

C ₂₀ H ₃₂ O ₆ (368.5)	Ber. CO-Äquiv.-Gew. 184.3	COOH-Äquiv.-Gew. 184.3
	Gef. CO-Äquiv.-Gew. 184	COOH-Äquiv.-Gew. 183

8. *Tetraketon VIIa*: Das nach 7. erhaltene rohe Tetraketon wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 74—78°, Ausb. 13.9 g (59 % d. Th.). Man behandelt die benzol. Lösung dieses Produktes mit Aktivkohle und kristallisiert den Abdampfrückstand aus n-Butanol, dann aus Methanol um. Schmp. 81—85° (konst.). Die Verbindung gibt in Methanol eine intensive, violette Eisenchloridreaktion. UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} 287 m μ . (log ε = 4.24).

C ₂₀ H ₃₀ O ₄ (334.5)	Ber. C 71.81	H 9.04	Gef. C 71.81	H 9.12
--	--------------	--------	--------------	--------

9. *Octadecan-dicarbonsäure-(1.18)*: Reduktion und Aufarbeitung von 3.65 g VIIa entsprechend Versuch 12. liefert 3.07 g (91 % d. Th.) *Octadecan-dicarbonsäure-(1.18)* vom Schmp. 125—127° (Lit.⁵⁾: 125.4—126.6°).

C ₂₀ H ₃₈ O ₄ (342.6)	Gef. Äquiv.-Gew. 169
--	----------------------

10. *6.15-Dioxo-eicosan-dicarbonsäure-(1.20) (VIIb)*: Aus 23.4 g (0.14 Mol) II, 14.3 g (0.14 Mol) Triäthylamin in 150 ccm Chloroform und 16.7 g (0.07 Mol) *Sebacinsäure-dichlorid* (VIb), wie unter 1. beschrieben. Das nach der sauren Hydrolyse verbleibende rohe Tetraketon wird entsprechend 7. mit KOH gespalten, die ausgefällte Säure abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und noch feucht aus Aceton, dann aus Äthanol umkristallisiert. 12.4 g (45 % d. Th.) VIIb vom Schmp. 135.5—136.5°.

C ₂₂ H ₃₈ O ₆ (394.5)	Ber. CO-Äquiv.-Gew. 197.3	COOH-Äquiv.-Gew. 197.3
	Gef. CO-Äquiv.-Gew. 200	COOH-Äquiv.-Gew. 198

¹⁸⁾ PH. CHUIT, Helv. chim. Acta 9, 264 [1926].

11. *Tetraketon VIIb*: Das nach 10. erhaltene rohe Tetraketon liefert aus Äther unter Zusatz von Aktivkohle 14.7 g (58 % d. Th.) *VIIb* vom Schmp. 64–70°, der nach 2maligem Umkristallisieren aus n-Butanol auf 68–72° (konst.) steigt. Die Verbindung gibt in Methanol eine intensive, violette Eisenchloridreaktion. UV-Spektrum (in Hexan): λ_{\max} 287 m μ . ($\log \epsilon = 4.02$).

$C_{22}H_{34}O_4$ (362.5) Ber. C 72.89 H 9.46 CO-Äquiv.-Gew. 181.2 (für 2 CO-Gruppen)
Gef. C 73.04 H 9.09 CO-Äquiv.-Gew. 182

12. *Eicosan-dicarbonsäure-(1.20)*: Aus 3 g (7.6 mMol) *VIIb*, 0.85 g KOH in 7 ccm Diäthylenglykol und 10 ccm 82-proz. Hydrazinhydrat. Man führt den Versuch wie unter 2. und zersetzt mit 4.25 g KOH in 25 ccm Diäthylenglykol. Der nach dem Ansäuern erhaltene Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Wasser ausgewaschen und noch feucht in heißem Aceton gelöst. Im Kühlschrank kristallisieren 2.4 g (86 % d. Th.) *Eicosan-dicarbonsäure-(1.20)* in feinen Blättchen aus. Schmp. 126–128°, beim Umkristallisieren aus konz. Salpetersäure unverändert (Lit.¹¹⁾: 125.5–126.5°.

$C_{22}H_{42}O_4$ (370.6) Gef. Äquiv.-Gew. 184

Kettenverlängerung von Dicarbonsäure-dichloriden mit 7 oder weniger C-Atomen

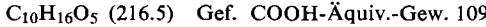
13. 2-[β -Carboxy-propionyl]-cyclohexanon-(1) (*XIIa*): Der Lösung von 15.5 g (0.1 Mol) *Bernsteinsäure-dichlorid* in 100 ccm Chloroform läßt man innerhalb von 6 Stdn. bei Raumtemperatur unter Röhren 33.4 g *II* in 100 ccm Chloroform zutropfen. Die Lösung, welche sich sofort dunkel färbt, wird am andern Morgen mit 50 ccm 20-proz. Salzsäure unter kräftigem Röhren 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Chloroformphase schüttelt man mehrfach mit verd. Salzsäure, die wäßr. Phase mit Chloroform aus, engt die vereinigten Chloroformauszüge auf 150 ccm ein und verdünnt mit Petroläther auf 600 ccm. Aus der entstehenden Trübung scheiden sich 11.57 g (57 % d. Th.) schöne Kristalle ab, die zur Reinigung mit Äther ausgekocht werden. Der Rückstand des Ätherauszuges liefert nach 2maligem Umkristallisieren aus je 60 ccm Äthylenchlorid 8.0 g (40 % d. Th.) *XIIa*. Schmp. 121–123°. UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{\max} 290 m μ . ($\log \epsilon = 3.94$).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.60 H 7.12 Gef. C 60.67 H 7.31 Äquiv.-Gew. 200

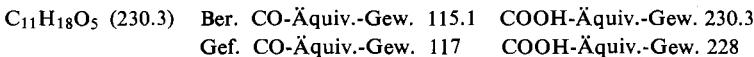
14. 2-[β -Carboxy-propionyl]-cyclohexanon-(1)-enol-lacton (*XIa*): Der Acylierungsansatz nach 13. wird nach beendeter Reaktion durch 6stdg. kräftiges Röhren mit 100 ccm Wasser bei Raumtemperatur hydrolysiert. Man stellt mit etwas Hydrogencarbonat neutral, wäscht die Chloroformphase mit Wasser, schüttelt die wäßr. Auszüge mit Chloroform aus und dampft die Chloroformauszüge ein. Der Rückstand liefert bei rascher Destillation 11.7 g (65 % d. Th.) eines gelben, sofort kristallisierenden Öles vom Sdp._{0.05} 123–155°. Aus der Lösung dieses Produktes in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff fallen auf vorsichtigen Zusatz von etwa 200 ccm Petroläther 7.5 g (42 % d. Th.) *XIa* in farblosen Nadeln vom Schmp. 72–90° aus. Aus Cyclohexan Schmp. 89.5–91°. Das Produkt entwickelt mit Eisen(III)-chlorid erst allmählich eine Violettfärbung. UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{\max} 260 m μ . ($\log \epsilon = 4.10$). Kocht man das Lacton mit Wasser auf, so kristallisiert beim Abkühlen die Säure *XIIa* aus (Schmp. 122–124°).

15. γ -Oxo-sebacinsäure (*IIIa*): Zu 1 g (5.5 mMol) geschmolzenem *Enol-lacton XIa* werden bei 100° 1.3 g (22 mMol) KOH in 1.2 ccm Wasser gegeben. Nach Abklingen der heftigen Reaktion (ca. 3 Min.) wird die Mischung in 10 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung einmal mit Petroläther ausgeschüttelt und dann in der Hitze mit konz. Salzsäure angesäuert. Beim Erkalten scheidet sich die γ -Oxo-sebacinsäure (*IIIa*) in feinen Kristallen ab. Sie wird

abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.9 g (75 % d. Th.). Schmp. 109–111° (vgl. Versuch 1.).



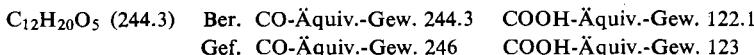
16. *3-Oxo-nonan-dicarbonsäure-(1.9)* (*III**d*): Lösung A: 16.9 g (0.1 Mol) *Glutarsäure-dichlorid* in 50 ccm Chloroform. Lösung B: 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Chloroform. Der Lösung von 16.7 g (0.1 Mol) *II* in 100 ccm Chloroform läßt man während 6 Stdn. bei 35° unter Röhren abwechselnd 31 ccm A, 31 ccm B, 16 ccm A, 16 ccm B, 15 ccm A, 15 ccm B zutropfen. Am andern Morgen wird weiterverarbeitet, wie unter 1. beschrieben. Die rohe Ketosäure liefert aus Äthylenchlorid 9.2 g (40 % d. Th.) *III**d* vom Schmp. 98–99°.



17. *Nonan-dicarbonsäure-(1.9)*: Bei der Reduktion von *III**d* entsteht ein hellbraunes Rohprodukt, welches aus konz. Salpetersäure 86 % d. Th. reine *Nonan-dicarbonsäure-(1.9)* vom Schmp. 108.5–110° (Lit.¹³): 110° liefert.



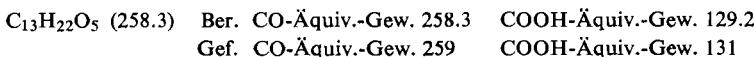
18. *5-Oxo-decan-dicarbonsäure-(1.10)* (*III**e*): Ansatz und Arbeitsweise wie in Versuch 16., jedoch 18.3 g (0.1 Mol) *Adipinsäure-dichlorid* an Stelle von *Glutarsäure-dichlorid*. Statt der sauren Hydrolyse erfolgt 5stdg. kräftiges Röhren mit 100 ccm Wasser. Die Säure-spaltung des rohen Diketons wird durch 2stdg. Kochen in 200 ccm 1*n* NaOH bewirkt. Beim Ansäubern fallen 10.0 g (41 % d. Th.) rohe Ketosäure aus. 9.4 g des Rohproduktes liefern nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthylenchlorid 8.8 g (39 % d. Th.) *III**e* vom Schmp. 110.5–111.5°.



19. *Decan-dicarbonsäure-(1.10)*: Das aus *III**e* nach 2. erhaltene Rohprodukt scheidet aus konz. Salpetersäure 87 % d. Th. *Decan-dicarbonsäure-(1.10)* ab. Schmp. 127.5–129° (Lit.¹⁹): 127°).



20. *6-Oxo-undecan-dicarbonsäure-(1.11)* (*III**f*): Der Lösung von 19.6 g (0.1 Mol) *Pimelinsäure-dichlorid* in 130 ccm CHCl₃ läßt man im Laufe 1/2 Stde. bei 35° unter Röhren die Lösung von 16.7 g (0.1 Mol) *II* und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 70 ccm CHCl₃ zutropfen, beläßt anschließend noch 1 Stde. bei 35° und über Nacht bei Raumtemperatur. Durch 5stdg. kräftiges Röhren mit 50 ccm Wasser bei Raumtemperatur wird hydrolysiert und die dabei stark sauer werdende währ. Phase durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung auf pH 4 gehalten. Nach beendet Hydrolyse schüttelt man die Chloroformlösung 3mal mit verd. Salzsäure aus, bringt die währ. Anteile auf pH 3–4 und zieht 2mal mit Chloroform aus. Nach Abdampfen des Chloroforms hinterbleibt ein flüssiger Rückstand (21 g). Dieser wird 2 Stdn. mit der Lösung von 8.8 g (0.22 Mol) NaOH in 175 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Die trübe Lösung wird nach dem Erkalten 2mal ausgeäthert und dann angesäuert. Es fällt ein dicker, gelblicher Niederschlag, der tags darauf abgesaugt und i. Vak. getrocknet wird. Rohausb. 9.1 g (35 % d. Th.). Aus Äthylenchlorid 6.8 g (27 % d. Th.) *III**f*. Schmp. (aus Wasser) 112–115° (Lit.²⁰): 115–116°.



¹⁹) J. WALKER und J. S. LUMSDEN, J. chem. Soc. [London] **79**, 1195 [1901].

²⁰) N. J. LEONARD und W. E. GOODE, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5404 [1950].

21. *Undecan-dicarbonsäure-(1.11)*: Das aus *IIIf* nach 2. erhaltene Rohprodukt führt nach 2maligem Umkristallisieren aus konz. Salpetersäure zu 88 % d. Th. *Undecan-dicarbonsäure-(1.11)* vom Schmp. 110–113° (Lit.¹⁹⁾: 113°).

$C_{13}H_{24}O_4$ (244.3) Gef. Äquiv.-Gew. 124

22. *6.12-Dioxo-heptadecan-dicarbonsäure-(1.17)*: 23.4 g (0.14 Mol) *II* und 14.3 g (0.14 Mol) Triäthylamin in 150 ccm Chloroform sowie 13.8 g (0.07 Mol) *Pimelinsäure-dichlorid* in 50 ccm Chloroform werden entsprechend Versuch 1. verarbeitet.

Die rohe Ketosäure wird noch feucht in 150 ccm Aceton gelöst. Nach Aufkochen mit Aktivkohle engt man auf 60 ccm ein. Beim Erkalten fallen 2.34 g, aus der weiter eingeengten Mutterlauge 0.23 g Kristalle aus. 2.57 g (10 % d. Th.) *6.12-Dioxo-heptadecan-dicarbonsäure-(1.17)*. Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol 131.5–133°.

$C_{19}H_{32}O_6$ (356.5) Ber. CO-Äquiv.-Gew. 178.3 COOH-Äquiv.-Gew. 178.3
Gef. CO-Äquiv.-Gew. 178 COOH-Äquiv.-Gew. 179

Aus den salzauren, wäsr. Mutterlaugen lässt sich beim Einengen sehr wenig *IIIf* isolieren.

OSKAR GLEMSER, GERHARD RIECK und HELMUT LACKNER

Verwendung von Eisenhydroxyd für die Chromatographie mit heißen Lösungsmitteln

Aus dem Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen
(Eingegangen am 23. August 1958)

Die gute Eignung von Eisenhydroxyd für die chromatographische Adsorption mit heißen Lösungsmitteln wird an Hand der Trennung des Gemisches Anthracen/Pyren beschrieben. Die Trennung dieser Kohlenwasserstoffe ist bei etwa 80° Säulentemperatur nahezu quantitativ; die eluierten Fraktionen sind zum größten Teil spektralrein. Der Vorteil des Arbeitsens bei höherer Temperatur gegenüber Raumtemperatur ist augenfällig: Die Säule ist bei knapp halbem Zeitaufwand mit der 8fachen Menge Substanz belastbar, die Lösungsmittelmengen zum Aufbringen der Substanz sind viel geringer, und die Trennung gelingt besser.

R. MEIER und J. FLETSCHINGER¹⁾ haben kürzlich an Aluminiumoxyd die Chromatographie mit siedenden Lösungsmitteln beschrieben, die besonders bei schwerlöslichen Verbindungen, wie höher anellierten Kohlenwasserstoffen Vorteile bietet. Neben der besseren Löslichkeit bei erhöhter Temperatur ist es möglich, größere Mengen Substanz pro Gramm Adsorptionsmittel aufzuarbeiten. Weiterhin wird die Trennung von Substanzgemischen beschleunigt und die Eluierwirkung des Lösungsmittels verstärkt. Auch ist bei höheren Temperaturen gegebenenfalls mit einer Änderung der

¹⁾ Angew. Chem. **68**, 373 [1956].