

Daß es sich bei dieser Verbindung um den reinen Enoläther handelte, zeigte die Verseifung mit verdünnter Salzsäure, die quantitativ 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) zurücklieferte. Es gelang nicht, aus dem Reaktionsgemisch das *C*-Alkylierungsprodukt zu isolieren. Wenn überhaupt, so kann die *C*-Alkylierung in diesem Falle nur in sehr geringem Umfange stattgefunden haben.

Bei der Kondensation des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) mit *n*-Butyl-jodid konnte dagegen 1-Butyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (II) vom Schmp. 89° in 10-proz. Ausbeute isoliert werden. Auch hier hatte sich als Hauptprodukt der Enoläther gebildet, auf dessen Isolierung verzichtet wurde. Die Säurespaltung des 1-Butyl-1-benzyl-cyclohexandions-(2.6) (II) mit Natronlauge ergab in 96-proz. Ausbeute die ringoffene 4-Oxo-5-benzyl-nonan-carbonsäure-(1) (III).

Es zeigt sich also, daß bei der Dialkylierung des Dihydroresorcins das Methyljodid eine ähnliche Sonderstellung in der Reihe der einfachen Alkylhalogenide einnimmt, wie es bereits früher bei der Monoalkylierung beobachtet wurde¹⁾. Überraschend erscheint es, daß die *C*-Methylierung des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) mit besseren Ausbeuten verläuft als die Methylierung des Dihydroresorcins, während die *C*-Alkylierung mit Äthyljodid und *n*-Butyljodid wesentlich schlechtere Ausbeuten ergibt als die entsprechenden Alkylierungen beim Dihydroresorcin. Nach den Erfahrungen bei der Monoalkylierung des Dihydroresorcins waren bessere Ausbeuten an Dialkylierungsprodukten zu erwarten, wenn zur Alkylierung Verbindungen mit aktiviertem Halogen herangezogen werden.

Dementsprechend ergab die Alkylierung des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) mit Allylbromid 1-Benzyl-1-allyl-cyclohexandion-(2.6) (IV) in einer Ausbeute von 53.5% d.Theorie. Im Gegensatz zur Allylierung des Dihydroresorcins konnte auch in diesem Falle die Bildung von Enoläther beobachtet werden, auf dessen Reindarstellung verzichtet wurde. Die Säurespaltung des Kondensationsproduktes mit Natronlauge ergab in 92.5-proz. Ausbeute 4-Oxo-5-benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (V) vom Schmelzpunkt 40°. Durch Säurespaltung und Reduktion nach dem in der II. Mitteilung²⁾ beschriebenen vereinfachten Verfahren konnte 5-Benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (VI) als destillierbare Flüssigkeit erhalten werden (Ausb. 79.5% d.Th.).

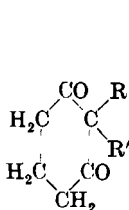
Mit ähnlich guter Ausbeute (69.2% d.Th.) gelang die Darstellung von 1.1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2.6) (VII) durch Kondensation von 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) mit Benzylchlorid. Durch Säurespaltung mit Natronlauge konnte in fast quantitativer Ausbeute 4-Oxo-6-phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (VIII) erhalten werden, während sich durch Säurespaltung und Reduktion nach dem vereinfachten Verfahren 5-Benzyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (IX) in 92-proz. Ausbeute bildete.

Als weiteres Beispiel für eine Dialkylierung wurde die Kaliumverbindung des 1-Methyl-cyclohexandions-(2.6) mit Bromessigsäure-äthylester kondensiert. Dabei konnte 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1)-äthylester (X) vom Schmp. 67° in 56.5-proz. Ausbeute erhalten werden. Die Säurespaltung

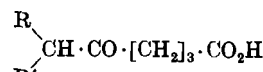
¹⁾ I. Mittel.: H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 61 [1952].

²⁾ II. Mittel.: H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 290 [1952].

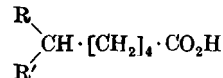
und Reduktion dieses Kondensationsproduktes nach dem vereinfachten Verfahren ergab die β -Methyl-korksäure (XI) mit 72.5% Ausbeute.



- II: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{[CH}_2\text{]}_3 \cdot \text{CH}_2$
 IV: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$
 VII: R = R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
 X: R = $-\text{CH}_3$, R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$
 XII: R = H, R' = $-\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$



- III: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{[CH}_2\text{]}_3 \cdot \text{CH}_3$
 V: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$
 VIII: R = R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$



- VI: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$
 IX: R = R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
 XI: R = $-\text{CH}_3$, R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$
 XIII: R = H, R' = $-\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2\text{H}$

Bemerkenswert erscheint es, daß die Dialkylierungsprodukte des Dihydroresorcins sehr viel leichter die Säurespaltung bei der Einwirkung von Alkali erleiden als die Monoalkyl-cyclohexandione-(2.6). Während für die Säurespaltung der letzteren sich 30stdg. Kochen mit Laugen als notwendig erwies, genügte bei den Dialkylierungsprodukten eine Kochzeit von einer Stunde zur vollständigen Spaltung. Eine Alkohololyse konnte in keinem Falle beobachtet werden. Die bei der Methylierung von 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) beobachtete Alkohololyse erweist sich also vorläufig als Sonderfall.

Eine weitere verzweigte Dicarbonsäure, die α -Methyl-korksäure (XIII), konnte durch Kondensation von Dihydroresorcinn mit α -Brom-propionsäure-äthylester und Anwendung des vereinfachten Verfahrens der Säurespaltung und Reduktion erhalten werden. α -[Cyclohexandion-(2.6)-yl-(1)]-propionsäure-äthylester (XII) bildet sich mit 9-proz. Ausbeute. Die C-Alkylierung verläuft also bei diesem Ester mit sekundär gebundenem Brom schlechter als im Falle des Bromessigesters. Säurespaltung und Reduktion nach dem vereinfachten Verfahren führt in 75-proz. Ausbeute zur α -Methyl-korksäure (XIII).

Als Ergebnis dieser Arbeit läßt sich feststellen, daß die Darstellung verzweigter langkettiger Carbonsäuren sowohl auf dem Wege über die Dialkylierung des Dihydroresorcins als auch durch Monoalkylierung des Dihydroresorcins mit Halogen-Verbindungen, welche sekundär gebundenes Halogen enthalten, eine Möglichkeit bietet, solche auf anderen Wegen nur schwer zugänglichen Carbonsäuren auf einfache Weise zu gewinnen.

Beschreibung der Versuche

Alkylierungen des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6)

Allgemeine Durchführung: Zu einer Lösung von 1.95 g (0.05 Grammatom) Kalium in 40 ccm absol. Äthanol gibt man 10.1 g (0.05 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6)*). Sobald durch Erhitzen unter Rückfluß eine klare Lösung eingetreten ist, fügt man 0.06 Mol des Alkylhalogenids hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluß, bis die alkal. Reaktion verschwunden ist. Nach dem Erkalten filtriert man von dem ausgeschiedenen Kaliumjodid ab und wäscht mit wenig absol. Äthanol nach. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in etwa 80 ccm absol. Äther aufgenommen. Dabei bleiben Kaliumjodid und unverändertes 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) ungelöst und wer-

den abfiltriert. Die äther. Lösung wird mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, der Äther i. Vak. abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

2-Äthoxy-1-benzyl-cyclohexen-(1)-on-(6) (I): Man kocht mit Äthyljodid 5 Stdn. und kristallisiert aus Ligroin um. Ausb. 8.5 g (74% d.Th.); Schmp. 63°.

$C_{15}H_{18}O_2$ (230.1) Ber. C 78.22 H 7.88 Gef. C 78.10 H 7.96

Durch kurzes Erwärmen mit verd. alkohol. Salzsäure (Wasser: Alkohol = 1:1) erhält man 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) zurück.

1-Butyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (II): Man kondensiert mit *n*-Butyljodid durch 5stdg. Kochen und kristallisiert aus Methanol + Wasser (1:1) um. Ausb. 1.3 g (10% d.Th.); Schmp. 89°.

$C_{17}H_{22}O_2$ (258.2) Ber. C 79.01 H 8.59 Gef. C 79.07 H 8.65

Beim Einengen der Mutterlauge erhält man immer nur ölige Abscheidungen, die bei der Behandlung mit verd. alkohol. Salzsäure 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) ergeben. Es dürfte sich demnach im wesentlichen um den Enoläther handeln.

1-Allyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (IV): Man kocht 30 Min. mit Allylbromid und kristallisiert aus Methanol + Wasser (1:1) um. Ausb. 6.5 g (53.5% d.Th.); Schmp. 69°.

$C_{16}H_{18}O_2$ (242.1) Ber. C 79.29 H 7.51 Gef. C 79.21 H 7.78

1.1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2.6) (VII): Man kondensiert mit Benzylchlorid (Kochzeit: 3 Stdn.) und kristallisiert aus Methanol + Wasser (1:1) um. Ausb. 11 g (69.2% d.Th.); Schmp. 137°. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform, unlöslich in Wasser und Ligroin.

$C_{20}H_{24}O_2$ (292.2) Ber. C 82.15 H 6.89 Gef. C 82.39 H 7.00

1-Methyl-cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1)-äthylester (X): Zu einer Lösung von 3.9 g (0.1 Grammatom) Kalium in 50 ccm absol. Äthanol gibt man in der Siedehitze 12.6 g (0.1 Mol) 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6) (Darst. siehe I. Mittel.¹)). Das sich bildende Kaliumsalz ist nicht völlig löslich. Man erhitzt 10 Min. unter Rückfluß und gibt dann 18.4 g (0.11 Mol) Bromessigsäure-äthylester hinzu. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß ist die alkal. Reaktion verschwunden. Nach dem Erkalten filtriert man von ausgeschiedenem Kaliumbromid ab, wäscht mit absol. Äthanol nach und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wird in 80 ccm absol. Äther aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren und Abdestillieren des Äthers bleibt ein teilweise kristalliner Rückstand, der i. Vak. destilliert wird. Die Hauptfraktion geht bei 175--195°/20 Torr über und erstarrt kristallin. Durch Umkristallisieren aus Ligroin erhält man das Produkt analysenrein. Ausb. 12 g (56.5% d.Th.); Schmp. 67°. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform, schwer in Ligroin und Wasser.

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.1) Ber. C 62.27 H 7.61 Gef. C 61.98 H 7.83

α -[Cyclohexandion-(2.6)-yl-(1)]-propionsäure-äthylester (XII): Zu einer Lösung von 3.9 g (0.1 Mol) Kalium in 50 ccm absol. Äthanol werden 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin und in der Siedehitze 19.9 g (0.11 Mol) α -Brom-propionsäure-äthylester gegeben. Nach 30 Min. Kochen unter Rückfluß ist die alkal. Reaktion verschwunden. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft. Um Stoßen zu vermeiden, empfiehlt es sich, vorher das ausgefallene Kaliumbromid abzufiltrieren. Der Rückstand wird in 100 ccm 3-proz. Natronlauge aufgenommen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 25 ccm Äther und Vertreiben des gelösten Äthers im Luftstrom säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure bis p_H 5 an. Der krist. Rückstand wird abfiltriert, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge läßt sich nach dem Einengen und Stehenlassen im Eisschrank noch eine geringe Menge isolieren. Ausb. 2 g (8.7% d.Th.); Schmp. 107°.

$C_{11}H_{16}O_4 \cdot H_2O$ (230.1) Ber. C 57.39 H 7.89 Gef. C 57.03 H 7.93

Säurespaltung der Dialkylierungsprodukte

Allgemeine Durchführung: 0.01 Mol Dialkylierungsprodukt wird in 30 ccm 6-proz. Natronlauge unter Zusatz von 10 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt.

Die erkaltete Lösung wird vorsichtig mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach dem Stehenlassen im Eisschrank erstarren die zuerst ölig anfallenden Ketosäuren kristallin.

4-Oxo-5-benzyl-nonan-carbonsäure-(1) (III) aus 1-Butyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (II): Man kristallisiert aus Ligroin um. Ausb. 2.7 g (96% d. Th.); Schmp. 73°. Leicht löslich in Chloroform, Äthanol und Kohlenstofftetrachlorid, löslich in Benzol, wenig löslich in Ligroin.

$C_{17}H_{24}O_3$ (276.2) Ber. C 73.75 H 8.74 Gef. C 73.50 H 8.95

4-Oxo-5-benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (V) aus 1-Allyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (IV): Man kristallisiert aus Methanol + Wasser (1:1) um. Ausb. 2.4 g (92.5% d. Th.); Schmp. 40°. Leicht löslich in Chloroform, Äthanol und Kohlenstofftetrachlorid, löslich in Benzol, wenig löslich in Ligroin.

$C_{16}H_{20}O_3$ (260.2) Ber. C 73.80 H 7.73 Gef. C 73.63 H 7.79

4-Oxo-6-phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (VIII) aus 1.1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2.6) (VII): Man reinigt durch Lösen in verd. Natronlauge und vorsichtiges Ansäuern mit verd. Salzsäure unter Eiskühlung. Ausb. 3 g (97% d. Th.); Schmp. 83°.

$C_{20}H_{22}O_3$ (310.2) Ber. C 77.36 H 7.15 Gef. C 77.24 H 7.26

Darstellung der reduzierten Carbonsäuren

Allgemeine Durchführung: Für die Darstellung der reduzierten Carbonsäuren wurde das in der II. Mitteil.³⁾ beschriebene vereinfachte Verfahren der Säurespaltung und Reduktion angewandt. Die Reduktionslösung besteht aus einer Lösung von 20 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 150 ccm Diäthylenglykol, der man 12.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat zusetzt. Durch Zugabe von kleinen Mengen Methanol stellt man die Temperatur der siedenden Lösung auf etwa 115° ein (Thermometer in der Flüssigkeit). Die Dialkylierungsprodukte werden 3 Stdn. in dieser Reduktionslösung unter Rückfluß erhitzt. Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazin ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung (Temperaturmessung in der siedenden Lösung) 195° erreicht hat. Bei dieser Temperatur erhitzt man weitere 12 Stdn. unter Rückfluß. Die erkaltete Lösung wird dann angesäuert und die gebildete Säure ausgeäthert.

5-benzyl-octen-(7)-carbonsäure-(1) (VI): Das Reaktionsgemisch aus 10 g 1-Allyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (IV) und 65 ccm Reduktionslösung wird nach dem Erkalten mit 80 ccm Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert, das sich ausscheidende Öl in Äther aufgenommen und die Äther-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der Äther-Rückstand wird i. Vak. destilliert. Ausb. 8 g (79.5% d. Th.); Sdp.₄ 194–195°.

$C_{16}H_{22}O_2$ (246.2) Ber. C 78.00 H 8.99 Gef. C 77.82 H 9.16

6-Phenyl-5-benzyl-hexan-carbonsäure-(1) (IX): Das Reaktionsgemisch aus 5.8 g 1.1-Dibenzyl-cyclohexandion-(2.6) (VII) und 33 ccm Reduktionslösung wird mit 50 ccm Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach dem Ausäthern und Abdestillieren des Äthers erstarrt die Säure kristallin. Sie wird aus Methanol + Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 5.7 g (92% d. Th.); Schmp. 66°. Löslich in Äthanol, Benzol und Chloroform, wenig löslich in Ligroin.

$C_{20}H_{24}O_2$ (296.2) Ber. C 81.02 H 8.17 Gef. C 81.03 H 8.06

β -Methyl-korksäure (XI): Das Reaktionsprodukt aus 5.3 g 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6)-essigsäure-(1)-äthylester (X) und 41 ccm Reduktionslösung wird nach dem Verdünnen mit 50 ccm Wasser und Ansäuern mit verd. Salzsäure erschöpfend ausgeäthert, die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. Vak. abdestilliert. Es bleibt ein braun gefärbter Kristallbrei zurück, der aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert werden kann. Ausb. 3.4 g (72.5% d. Th.); Schmp. 83°.

$C_9H_{16}O_4$ (188.1) Ber. C 57.41 H 8.57 Gef. C 57.40 H 8.63

Diese Säure erweist sich als identisch mit der von P. Gauber und R. P. Lindsteadt³⁾ auf anderem Wege dargestellten β -Methyl-korksäure.

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1974.

α -Methyl-korksäure (XIII): Man setzt 2,3 g α -[Cyclohexandion-(2.6)-yl-(1)]-propionsäure-äthylester (XII) mit 16,5 ccm der Reduktionslösung um. Das Gemisch wird abweichend von den vorstehenden Beispielen 30 Stdn. bei 115° und 12 Stdn. bei 195° unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt in der gleichen Weise, wie bei der β -Methyl-korksäure beschrieben. Zum Umkristallisieren wird die Säure in Chloroform gelöst und hochsiedendes Ligroin bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Durch Zugabe eines Tropfens Chloroform bringt man die Trübung zum Verschwinden und läßt das Chloroform allmählich abdunsten. Dabei scheidet sich die Säure kristallin ab. Ausb. 1,4 g (75% d. Th.); Schmp. 76°.

$C_9H_{16}O_4$ (188,1) Ber. C 57,41 H 8,57 Gef. C 57,24 H 8,49

81. Siegfried Hünig und Herbert Kahanek*): Über die stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 8. Dezember 1952)

Es werden Synthesen, Eigenschaften und ein Konfigurationsbeweis für die stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren angegeben.

Von den drei stellungsisomeren Amino-cyclohexan-carbonsäuren sollten naturgemäß je zwei Stereoisomere existieren. Bisher kennt man lediglich von der 4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1) die beiden Raumformen¹⁾, von denen sich die *cis*-Form durch die glatte Bildung des endocyclischen Lactams zu erkennen gibt²⁾. Die Synthese geht für beide Formen von der *p*-Amino-benzoesäure aus: durch Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol erhält man die *cis*-Form³⁾, während sich durch katalytische Hydrierung beide Raumformen nebeneinander bilden²⁾.

Für die Darstellung der stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren, die wir zum Konfigurationsbeweis von Dien-Addukten benötigten⁴⁾, eignet sich die katalytische Hydrierung der Anthranilsäure nicht, wie zahlreiche Versuche in der Literatur zeigen²⁾. Dagegen liefert die Einhornsche Methode (Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol) in brauchbarer Ausbeute eine sterisch einheitliche Hexahydro-anthranilsäure vom Schmp. 273°⁵⁾, deren Konfiguration allerdings unbekannt ist.

Zur Vermeidung dieser umständlichen Reduktion haben nun G. R. Clemo, J. G. Cook und R. Raper⁶⁾ den Δ^1 -Tetrahydro-anthranilsäureester II, der aus Cyclohexanon-(2)-carbonsäureester (I) bequem zugänglich ist, katalytisch zu Hexahydro-anthranilsäureester (III) hydriert, der im Siedepunkt mit dem nach Einhorn gewonnenen Ester übereinstimmt.

*) Teil der Diplomarbeit, Marburg 1952.

¹⁾ a) G. Wendt, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 425 [1942]; b) E. Ferber u. H. Brückner, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1019 [1943].

²⁾ a) J. Houben u. A. Pfau, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2298 [1917]; b) I. Orthner u. R. Hein, Biochem. Z. **262**, 470 [1933]; c) J. P. Greenstein u. J. Wymann, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2343 [1938].

³⁾ A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2833 [1894].

⁴⁾ Veröffentlichung demnächst.

⁵⁾ A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2467 [1894].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **1938**, 1184.