

## 212. Hermann Stetter und Hugo Figge: Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, IX. Mitteil.\*): Darstellung langkettiger, durch Aminophenyl-Reste substituierter Säuren

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 10. Juli 1954)

Durch Kondensation der drei isomeren Nitrobenzylchloride mit Dihydroresorcin wurden die drei isomeren 1-[Nitrobenzyl]-cyclohexandione-(2.6) erhalten. Durch katalytische Reduktion der *p*- und *m*-Verbindung bilden sich die entsprechenden Aminoverbindungen, die durch reduktive Säurespaltung in 6-[*p*-Amino-phenyl]-hexancarbonsäure-(1) und 6-[*m*-Amino-phenyl]-hexancarbonsäure-(1) übergeführt werden konnten. Bei der katalytischen Reduktion der *o*-Nitro-Verbindung bildet sich unter gleichzeitiger intramolekularer Wasserabspaltung 1.2.3.4.9.11-Hexahydro-acridon-(1).

Für die Darstellung langkettiger Aminosäuren nach der früher beschriebenen Methode ergeben sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Man kann einmal Dihydroresorcin mit solchen Halogenverbindungen kondensieren, die eine durch Acylierung oder Sulfonamidbildung geschützte Aminogruppe enthalten und die so erhaltenen *C*-alkylierten Dihydroresorcine der Säurespaltung und Reduktion unterwerfen. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich dadurch, daß man Dihydroresorcin mit halogensubstituierten Nitroverbindungen kondensiert und die Nitrogruppe in den Kondensationsprodukten zur Aminogruppe reduziert. Diese Aminoverbindungen können dann durch Säurespaltung und Reduktion in die langkettigen Aminosäuren übergeführt werden.

Nach dem zweiten Prinzip haben wir in dieser Arbeit langkettige, fettaromatische Aminosäuren hergestellt. Ausgehend von *p*-Nitro-benzylchlorid wurde durch Kondensation mit der Kaliumverbindung des Dihydroresorcins in einem Methanol-Wasser-Gemisch 1-[*p*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (I) in 73-proz. Ausbeute erhalten. Zur Erreichung dieser maximalen Ausbeute erwies sich der Zusatz von geringen Mengen Kaliumjodid zum Alkylierungsgemisch als notwendig. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Bariumsulfat als Katalysator konnte die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe leicht erreicht werden. 1-[*p*-Amino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (II) bildet sich in 90-proz. Ausbeute.

Diese Verbindung wurde der früher beschriebenen<sup>1)</sup> reduktiven Säurespaltung (vereinfachtes Verfahren der Säurespaltung und Reduktion) unterworfen.

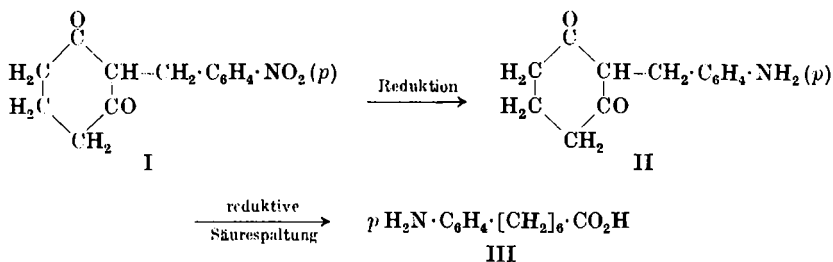
Hierbei traten anfänglich Schwierigkeiten auf. Es entstanden meist dunkelgefärbte Schmierer, aus denen sich keine einheitliche Substanz isolieren ließ. Eine systematische Untersuchung der Reaktionsbedingungen führte schließlich zur Auffindung der geeigneten Arbeitsweise. Wesentlich für den glatten Verlauf der Reaktion ist es, daß unter Ausschluß von Luftsauerstoff gearbeitet wird, und daß stets ein genügender Überschuß von Hydrazin vorhanden ist. Ferner zeigte es sich, daß die Reaktion ebenfalls versagt, wenn für die Herstellung der Verbindung II Raney-Nickel als Katalysator benutzt worden

\* ) VIII. Mitteil.: H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. 87, 990 [1954].

<sup>1)</sup> H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 290 [1952].

war. Infolge von in Spuren vorhandenem Nickel, das sich durch Umkristallisieren nur schwer entfernen ließ, erfolgte in diesem Falle eine Zersetzung des Hydrazins bereits vor der Hydrazonbildung.

Unter Beachtung dieser Vorsichtsmaßnahmen gelingt es, die 6-[*p*-Aminophenyl]-hexan-carbonsäure-(1) (III) vom Schmp. 93° in 72-proz. Ausbeute zu erhalten.



In der gleichen Weise wie *p*-Nitro-benzylchlorid wurde auch *m*-Nitro-benzylchlorid mit Dihydroresorcin kondensiert. Man erhält 1-[*m*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) in 65.5-proz. Ausbeute.

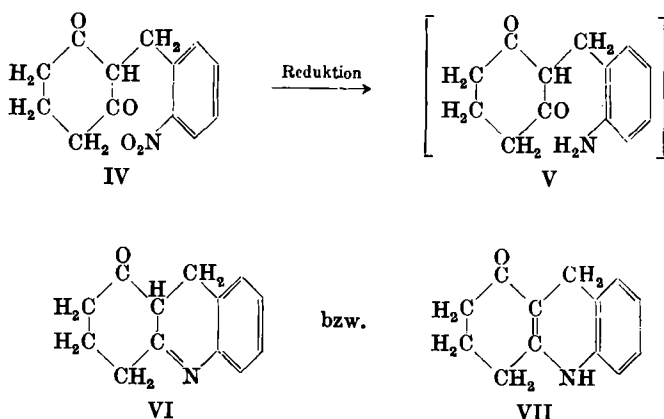
Als dieses Kondensationsprodukt katalytisch reduziert wurde, traten Schwierigkeiten auf. Obwohl die berechnete Menge Wasserstoff glatt aufgenommen wurde, gelang es nicht, eine einheitliche, kristallisierte Verbindung zu erhalten. Man erhielt statt dessen immer ein gelb gefärbtes, körniges Produkt, das sich schnell in eine braungefärbte, harzige Masse verwandelte. Wahrscheinlich handelt es sich hier um ein Polykondensat, das sich durch intermolekulare Kondensation der Aminogruppen mit den vorhandenen Carbonylgruppen bildet.

Ein einheitliches Reaktionsprodukt konnte erst erhalten werden, als die katalytische Reduktion mit Palladium auf Bariumsulfat als Katalysator in einem Eisessig-Acetanhydrid-Gemisch vorgenommen wurde. Auch in diesem Falle wurde die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Da unter diesen Bedingungen die primär entstehende Aminoverbindung sofort acetyliert wird, erhält man als Reaktionsprodukt 1-[*m*-Acetamino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) als schön kristallisierte Verbindung. Die maximale Ausbeute beträgt allerdings nur 29% d. Theorie.

Durch reduktive Säurespaltung erhält man aus dieser Acetamino-Verbindung unter gleichzeitiger Verseifung der Acetamino-Gruppe 6-[*m*-Aminophenyl]-hexan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 63° in 75-proz. Ausbeute.

Genau wie die *para*- und *meta*-Verbindung konnte auch *o*-Nitro-benzylchlorid mit Dihydroresorcin zu 1-[*o*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (IV) kondensiert werden (Ausb. 52% d.Th.). Die katalytische Reduktion dieser Verbindung gelingt ebenfalls leicht unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff. An Stelle der zu erwartenden Aminoverbindung V erhält man eine schön kristallisierte Verbindung vom Schmp. 219°, die ein Mol. Wasser weniger enthält als die Verbindung V und in wäßriger Alkalilauge nicht mehr löslich ist (Ausb. 63% d.Th.). Das Verhalten dieser Verbindung läßt sich nur deuten, wenn man eine intramolekulare Wasserabspaltung zwischen der Carbonylgruppe und der Aminogruppe in der Verbindung V annimmt. Für diese

Verbindung erscheinen zwei Formeln (VI und VII) möglich, von denen wir der Formel VI den Vorzug geben, da die Verbindung auch bei längerem Erhitzen mit Essigsäureanhydrid unverändert zurückerhalten wird.



#### Beschreibung der Versuche<sup>2)</sup>

1-[*p*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (I): In einem Gemisch von 20 ccm Wasser und 20 ccm Methanol löst man 5.6 g (0.1 Mol) Kaliumhydroxyd, 11.2 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin, 2 g Kaliumjodid und 18.8 g (0.11 Mol) *p*-Nitro-benzylchlorid<sup>3)</sup>. Das Gemisch wird 3 Stdn. unter Rückfluß und Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei geht das *p*-Nitro-benzylchlorid nach kurzer Zeit vollständig in Lösung. Die anfangs gelbe Lösung trübt sich, und die Farbe geht langsam in Orange über. Nach etwa einer Stunde beginnt die Abscheidung eines festen, gelben Reaktionsproduktes. Nach Ablauf der 3 Stdn. destilliert man das Methanol i. Vak. ab. Es bleibt neben der wässr. Schicht ein festes, gelb gefärbtes Reaktionsprodukt zurück, das mehrere Male mit viel Wasser kräftig durchgeschüttelt und abgesaugt wird. Der Rückstand wird zur weiteren Reinigung zweimal mit je 50 ccm Äther geschüttelt, abgesaugt und nochmals mit Wasser gewaschen. Man erhält so ein fast weißes Reaktionsprodukt, das aus Eisessig oder Methanol umkristallisiert werden kann. Ausb. 18.0 g (72.8% d. Th.); Schmp. 238° (ab 215–218° Zers. unter Braunfärbung).

Löslich in Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid; wenig löslich in Methanol, Aceton und Eisessig; unlöslich in Wasser, Äther, Ligroin, Benzol und Chloroform.

$C_{13}H_{13}O_4N$  (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.66 Gef. C 63.00 H 5.42 N 5.68

1-[*m*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6): Es wurden 5.6 g (0.1 Mol) Kaliumhydroxyd, 11.2 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin, 2 g Kaliumjodid und 18.8 g (0.11 Mol) *m*-Nitro-benzylchlorid<sup>4)</sup> in einem Gemisch von 20 ccm Wasser und 20 ccm Methanol wie im vorstehenden Beispiel umgesetzt. Die Abscheidung des festen Bodenkörpers erfolgte hier meist viel später als bei der isomeren *p*-Verbindung. Bei einem Versuch blieb sie überhaupt aus, ohne daß hierbei eine geringere Ausbeute erhalten wurde. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Umkristallisieren aus Methanol oder Eisessig.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop bestimmt.

<sup>3)</sup> Darstellung nach J. Strakosch, Ber. dtsh. chem. Ges. 6, 1056 [1873]. Abweichend von dieser Vorschrift erwies es sich als notwendig, bei der Nitrierung durch Kühlung mit einem Kältegemisch aus Kohlendioxyd + Aceton die Temperatur des Nitrierungsgemisches zwischen  $-5^{\circ}$  und  $-10^{\circ}$  zu halten.

<sup>4)</sup> Darst. nach J. F. Norris u. H. B. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 46, 756 [1924].

Ausb. 16.2 g (65.5% d. Th.); Schmp. 192° (Zers.). Die Löslichkeiten sind die gleichen wie bei der *p*-Verbindung.

$C_{13}H_{13}O_4N$  (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.66 Gef. C 62.93 H 4.76 N 6.30

1-[*o*-Nitro-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (IV): 5.6 g (0.1 Mol) Kaliumhydroxyd, 11.2 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin, 2 g Kaliumjodid und 18.8 g (0.11 Mol) *o*-Nitrobenzylchlorid in einem Gemisch von 20 ccm Wasser und 20 ccm Methanol wurden wie in den vorstehenden Beispielen umgesetzt. Auch hier fand im Verlauf der Reaktionszeit bei einem Teil der Ansätze die Abscheidung eines festen Reaktionsproduktes statt, während bei anderen Versuchen die Mischung bis zum Schluß flüssig blieb. Das sich als untere Schicht abscheidende Öl wurde aber beim Erkalten fest. Das Rohprodukt wurde aus Methanol oder Eisessig umkristallisiert. Ausb. 12.9 g (52.2% d. Th.); Schmp. 187° (Zers.).

$C_{13}H_{13}O_4N$  (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.66 Gef. C 63.15 H 5.21 N 5.76

### Reduktion der Nitro-Verbindungen

Allgemeines: Die Reduktion der Nitro-Verbindungen wurde katalytisch unter Normaldruck durchgeführt. Als Katalysatoren fanden Raney-Nickel und Palladium auf Bariumsulfat<sup>5)</sup> Verwendung. Bei der *p*- und *m*-Verbindung erwies sich Raney-Nickel als unbrauchbar, da es leicht kolloidal in Lösung geht und sich aus den Amino-Verbindungen nur schwer entfernen läßt. Spuren von Nickel verhindern aber den glatten Verlauf der Wolff-Kishner-Reduktion.

1-[*p*-Amino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (II): 12.35 g (0.05 Mol) 1-[*p*-Nitrobenzyl]-cyclohexandion-(2.6) (I) werden in 200 ccm reinstem Dioxan aufgeschlämmt und unter Zusatz von 2 Spatelspitzen Palladium auf Bariumsulfat unter Normaldruck bei 50–60° auf der Schüttelmaschine solange hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist (Dauer etwa 2–3 Stdn.). Das Reaktionsgemisch wird noch heiß auf einer beheizten Nutsche vom Katalysator abgetrennt. Aus dem Filtrat kristallisiert das Amin II in farblosen Kristallen aus. Die Verbindung wird durch Umkristallisieren aus Dioxan gereinigt. Dabei ist darauf zu achten, daß Spuren des Katalysators durch mehrfaches Filtrieren vollständig entfernt werden. Ausb. 9.7 g (89.4% d. Th.); Schmp. 144° (korr.). Löslich in Methanol, Aceton, Dimethylformamid, siedendem Wasser, heißem Dioxan und heißem Eisessig; unlöslich in Benzol, Äther und Ligroin.

$C_{13}H_{13}O_2N$  (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 72.20 H 7.09 N 6.29

1-[*m*-Acetamino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6): 12.35 g (0,05 Mol) 1-[*m*-Nitrobenzyl]-cyclohexandion-(2.6) werden in einem Gemisch von 24 ccm Essigsäureanhydrid und 126 ccm Eisessig nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Palladium auf Bariumsulfat als Katalysator bei 50–60° und Normaldruck auf der Schüttelmaschine solange hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Das Reaktionsgemisch wird noch warm durch eine Nutsche abgesaugt. Dabei bleibt das Reaktionsprodukt mit dem Katalysator auf der Nutsche. Dieser Rückstand wird zweimal mit Methanol ausgekocht. Aus dem Filtrat kristallisiert das Reaktionsprodukt beim Erkalten aus. Es kann durch Umkristallisieren aus Methanol leicht rein erhalten werden. Auch hier muß darauf geachtet werden, daß alle Katalysatorreste durch Filtrieren vollständig entfernt werden. Ausb. 3.8 g (28.9% d. Th.); Schmp. 242° (korr.).

$C_{13}H_{17}O_3N$  (259.3) Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40 Gef. C 69.75 H 6.81 N 5.32

Aus dem essigsäuren Filtrat konnte nach dem Einengen nur ein öliges Rückstand erhalten werden. Es gelang nicht, hieraus ein einheitliches Produkt abzutrennen.

1.2.3.4.9.11-Hexahydro-acridon-(1) (VI): 12.35 g (0.05 Mol) 1-[*o*-Nitrobenzyl]-cyclohexandion-(2.6) (IV) werden in 200 ccm Äthanol unter Zusatz von Raney-Nickel als Katalysator bei 50–60° unter Normaldruck solange hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Man filtriert die heiße Lösung vom Katalysator ab und bewahrt das Filtrat im Eisschrank auf; dabei scheidet sich das Reaktions-

<sup>5)</sup> Org. Syntheses 26, 77 [1946].

produkt in krist. Form ab. Es wird durch Unkristallisieren aus Äthanol gereinigt. Ausb. 6.25 g (62.8% d. Th.); Schmp. 219° (korr.). Löslich in Methanol, Aceton, Dioxan, Chloroform, Eisessig und heißem Äthanol; unlöslich in Wasser, Äther und Benzol.

$C_{13}H_{15}ON$  (199.3) Ber. C 78.36 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.15 H 6.36 N 6.91

#### Reduktive Spaltung der *p*- und *m*-Verbindung

6-[*p*-Amino-phenyl]-hexan-carbonsäure-(1) (III): 5 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 38 ccm Diäthylenglykol unter gelindem Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 5,4 g (0.025 Mol) 1-[*p*-Amino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) (II) und 3.2 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt, nachdem man zuvor die Temperatur der siedenden Lösung durch Zugabe von geringen Mengen absol. Methanol auf 125° eingestellt hat. Das obere Ende des Rückflußkühlers wird während der Reaktionszeit mittels eines kurzen Schlauchstückes mit einer Waschflasche verbunden, die mit Diäthylenglykol gefüllt ist. Nach 15 Stdn. werden nochmals 1.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat zugesetzt und weitere 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Darauf verbindet man den Reaktionskolben mit einem Destillationsaufsatz, absteigenden Kühler, Vakuumvorstoß und Vorlage. Der Vakuumvorstoß wird mit der Waschflasche verbunden, um auch hier den Luftsauerstoff auszuschließen. Man destilliert nun das gebildete Wasser und überschüss. Hydrazin ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung (Thermometer in der Flüssigkeit!) auf 195° gestiegen ist. Nach erneutem Verbinden des Reaktionskolbens mit Rückflußkühler und Waschflasche erhitzt man 12 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten scheidet sich das Natriumsalz der Säure ab, das nach Zusatz von 100 ccm Wasser nur langsam in Lösung geht. Beim Ansäuern mit Salzsäure bis  $p_H$  6 scheidet sich freie Säure ab. Diese wird nach mehrstündigem Stehenlassen im Eischrank abfiltriert. Nach dem Abfiltrieren prüft man das Filtrat durch Zugabe weniger Tropfen Salzsäure bzw. Natronlauge auf Vollständigkeit der Ausfällung. Die Säure wird aus viel Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (72.3% d. Th.); Schmp. 93° (korr.). Löslich in Aceton, Methanol, Chloroform, Dioxan, Äther, heißem Wasser und heißem Benzol; unlöslich in Ligroin.

$C_{13}H_{19}O_2N$  (221.3) Ber. C 70.55 H 8.65 N 6.33 Gef. C 70.79 H 8.41 N 6.49

6-[*m*-Amino-phenyl]-hexan-carbonsäure-(1): Die reduktive Spaltung erfolgte wie im vorstehenden Beispiel an 3.24 g 1-[*m*-Acetamino-benzyl]-cyclohexandion-(2.6) mit 2.5 g gepulvertem Natriumhydroxyd, 20 ccm Diäthylenglykol und 2 ccm +1 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Die Säure wurde bei  $p_H$  6 ausgefällt und aus viel Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (75% d. Th.); Schmp. 63° (korr.). Die Löslichkeiten sind ähnliche wie die der *p*-Säure.

$C_{13}H_{19}O_2N$  (221.3) Ber. C 70.55 H 8.65 N 6.33 Gef. C 70.42 H 8.76 N 6.21