

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

87. Jahrg. Nr. 11

S. 1617 – 1800

254. Hermann Stetter, Helmut Kessler und Hans Meisel: Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, X. Mittel.*): Darstellung β -dimethyl-verzweigter Carbonsäuren

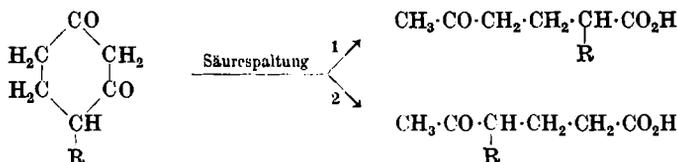
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 20. August 1954)

Das ursprünglich für Dihydroresorcin ausgearbeitete Verfahren wurde auf Dimedon übertragen. Durch Kondensation von Dimedon mit Benzylchlorid und Bromessigester wurden die entsprechenden C-alkylierten Dimedone erhalten, die bei der reduktiven Säurespaltung 2.2-Dimethyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) und β,β -Dimethyl-korksäure ergaben. Durch reduktive Säurespaltung von Methyl-bis-dimedon wurde ferner $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Tetramethyl-brassylsäure erhalten. β,β -Dimethyl-azelainsäure bildete sich durch reduktive Säurespaltung des Michael-Adduktes von Dimedon an Acrylsäure-ester.

Für die von uns ausgearbeitete Methode zur Synthese langkettiger Carbonsäuren diente bisher ausschließlich Dihydroresorcin als Ausgangsmaterial. Es war naheliegend, in der gleichen Weise solche Cyclohexandione-(1.3) für die Synthese heranzuziehen, die am C-Atom 4 oder 5 einen Alkylrest besitzen.

Dabei war für die 1-Alkyl-cyclohexandione-(2.4) zu erwarten, daß die Säurespaltung grundsätzlich in zwei Richtungen verlaufen kann. In einem Falle sind δ -Ketocarbonsäuren zu erwarten, die in α -Stellung eine Alkylverzweigung besitzen, während im zweiten Falle sich solche δ -Ketocarbonsäuren bilden können, die in γ -Stellung verzweigt sind.



Versuche mit 1-Methyl-cyclohexandion-(2.4)¹⁾ ergaben, daß bei der Säurespaltung beide möglichen δ -Ketosäuren nebeneinander entstehen, deren vollständige Trennung äußerst schwierig ist. Die Verwendung von 1-Alkyl-cyclohexandionen-(2.4) scheint also keine Möglichkeit für eine präparative Gewinnung von α - oder γ -verzweigten Carbonsäuren zu bieten. Es ist allerdings möglich, daß bei geeigneter Substitution am C-Atom 1 oder 3 eine der beiden möglichen Spaltungen bevorzugt ist.

Wesentlich einfacher liegen die Verhältnisse bei den in 5-Stellung alkylierten Cyclohexandionen-(1.3). Hier muß die Säurespaltung und Reduktion eindeutig zu langkettigen Carbonsäuren führen, die in β -Stellung verzweigt sind. Die bekannteste Verbindung dieses Typs, das Dimedon (1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)), wurde von uns für die Herstellung von in β -Stellung dimethylierten Carbonsäuren herangezogen.

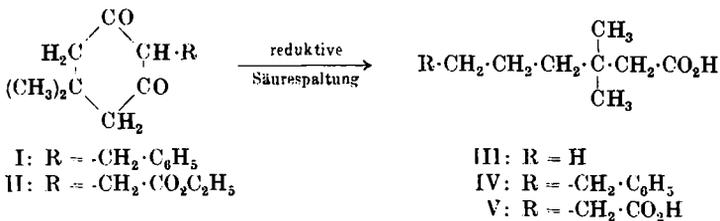
*) IX. Mittel.: H. Stetter u. H. Figge, Chem. Ber. 87, 1331 [1954].

1) H. Kessler, Diplomarb. Bonn, 1953.

Eine Methylierung des Dimedons wurde zum ersten Mal von N. J. Toivonen²⁾ beschrieben. R. D. Desai³⁾ hat solche Alkylierungen mit Methyljodid, Äthyljodid, *n*-Propyljodid, *n*-Butyljodid, Isopropyljodid, Allyljodid und Benzyljodid durchgeführt, wobei die entsprechenden *C*-alkylierten Dimedone in teilweise nur geringen Ausbeuten erhalten wurden.

Wir haben Dimedon unter den beim Dihydroresorcin als optimal erkannten Bedingungen mit Benzylchlorid und Bromessigsäure-äthylester kondensiert. 1.1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3.5) (I) wurde auf diese Weise in 80.4-proz. Ausbeute erhalten. Desai gibt demgegenüber eine Ausbeute von 36% d. Th. an. 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (II) wurde in ähnlicher Weise erhalten, wie sie vor kurzem von K. W. Rosenmund, H. Herzberg u. H. Schütt⁴⁾ beschrieben wurde.

Dimedon selbst und diese beiden Kondensationsprodukte wurden der reduktiven Säurespaltung (vereinfachtes Verfahren der Säurespaltung und Reduktion)⁵⁾ unterworfen. Aus Dimedon wurde hierbei in 66-proz. Ausbeute β,β -Dimethyl-capronsäure (III) erhalten. Aus den Kondensationsprodukten I und II entstand 2.2-Dimethyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (IV) und β,β -Dimethyl-korksäure (V) in Ausbeuten von 71 bzw. 72% d. Theorie.



Methylen-bis-dimedon (VI), das ähnlich wie Methylen-bis-dihydroresorcin aus Formaldehyd und Dimedon leicht in quantitativer Ausbeute erhalten werden kann, wurde ebenfalls der reduktiven Säurespaltung unterworfen. Als Reaktionsprodukt entstand in 65-proz. Ausb. $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Tetramethyl-brassylsäure (VII).



Bei der Säurespaltung und Reduktion der alkylierten Dimedone erhält man durchweg geringere Ausbeuten als bei den entsprechenden *C*-alkylierten Dihydroresorcinen. Es hat den Anschein, als ob die hier entstehenden verzweigten Carbonsäuren unter den Bedingungen der reduktiven Säurespaltung eine teilweise Zersetzung erleiden.

Als Beispiel für eine Michael-Addition haben wir unter den gleichen Bedingungen, wie sie früher für das Dihydroresorcin beschrieben wurden⁶⁾, Dimedon an Acrylsäure-äthylester addiert. Während das Addukt von Dihydro-

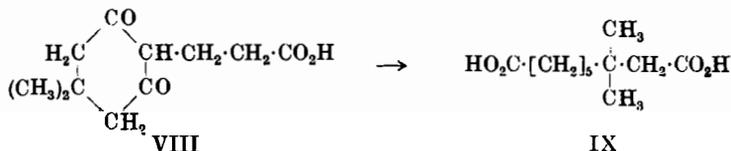
²⁾ Suomen Kemistilehti **3**, 131 [1930].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1932**, 1079. ⁴⁾ Chem. Ber. **87**, 1258 [1954].

⁵⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. **85**, 290 [1952].

⁶⁾ H. Stetter u. M. Coenen, Chem. Ber. **87**, 869 [1954].

resorcin an Acrylsäureester zur Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch in verdünnter Natronlauge gelöst werden kann, ohne daß eine merkliche Verseifung der Estergruppe erfolgt, erweist sich das entsprechende Addukt des Dimedons als sehr hydrolysenempfindlich. Man erhält bei der Aufarbeitung an Stelle des primären Adduktes die freie Säure VIII in 32,5-proz. Ausbeute. Durch reduktive Säurespaltung kann diese in β,β -Dimethyl-azelainsäure (IX) übergeführt werden, die als Diäthylester charakterisiert wurde.



Die hier für das Dimedon durchgeführten Reaktionen zeigen, daß die ursprüngliche Methode ohne weiteres auch auf solche Cyclohexandione-(1.3) ausgedehnt werden kann, die in 5-Stellung durch Kohlenstoffreste substituiert sind. Damit sind ganz allgemein in β -Stellung verzweigte Carbonsäuren zugänglich.

Der Badischen Anilin- & Sodafabrik sind wir für die Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1.1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3.5) (I): 14,2 g (0,1 Mol) Dimedon⁷⁾ werden in 22 ccm 20-proz. Kalilauge gelöst. Nach Zugabe von 1 g Kaliumjodid und 12,6 g (0,1 Mol) Benzylchlorid erhitzt man unter Rühren 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Unter Ausscheidung eines Öles schlägt die Farbe von Orange nach Gelbgrün um. Nach beendeter Reaktion setzt man 150 ccm 3-proz. Natronlauge in der Wärme unter Rühren hinzu. Dabei bleibt ein Teil des Öls ungelöst und wird durch Ausäthern entfernt. Zum Entfernen von Ätherresten saugt man Luft durch die alkalische Lösung und säuert unter Eiskühlung mit 2*n*HCl bis p_{H} 4 an. Das Kondensationsprodukt scheidet sich hierbei in kristalliner Form ab. Durch Umkristallisieren aus einem Methanol-Wassergemisch erhält man es frei von Dimedon. Ausb. 18,5 g (80,4% d.Th.); Schmp. 155°.

1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (II): Darstellung nach der Vorschrift von K. W. Rosenmund, H. Herzberg u. H. Schütt⁴⁾. Abweichend von dieser Vorschrift erfolgte die Aufarbeitung des Rückstandes nach dem Abdestillieren des Alkohols i.Vak. durch Lösen in kalter 4-proz. Natronlauge. Nach dem Extrahieren mit Äther saugt man zur Entfernung der Ätherreste Luft durch die alkalische Lösung und säuert unter Eiskühlung mit 4*n*HCl bis p_{H} 4 an, wobei das Kondensationsprodukt als weißer Niederschlag ausfällt. Dieser Rückstand wird über Diphosphorpentoxyd im Vak.-Exsiccator getrocknet und im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Im Gegensatz zu K. W. Rosenmund und Mitarbb.⁴⁾ fanden wir einen Schmp. von 110,5° (korr.). Leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform; wenig löslich in Ligroin, Schwefelkohlenstoff und Wasser.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (226,3) Ber. C 63,70 H 8,02 Gef. C 63,99 H 7,97

Addition von Dimedon an Acrylsäure-äthylester (Säure VIII): 14,2 g (0,1 Mol) Dimedon gibt man zu einer Lösung von 0,5 g Natrium in 30 ccm absol. Äthanol

⁷⁾ Darstellung nach R. L. Shriner u. H. R. Todd, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 200.

und löst unter Erwärmen. Nach Zugabe von 10 g (0.1 Mol) Acrylsäure-äthylester erhitzt man 8 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß. Nach Ablauf der Reaktionszeit destilliert man den Alkohol i. Vak. ab und löst den Rückstand in 80 ccm 5-proz. Natronlauge bei Zimmertemperatur. Die alkalische Lösung wird von unlöslichen Anteilen durch Ätherextraktion befreit. Zur Entfernung der Ätherreste saugt man Luft durch die alkalische Lösung und säuert hierauf unter Eiskühlung und Rühren mit 4 n HCl bis p_H 4 an. Es fällt hierbei ein gelbbraunes Öl aus, das mit Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Natriumsulfat destilliert man den Äther vollständig auf dem Wasserbad i. Vak. ab. Der in der Wärme zuerst zähflüssige Rückstand erstarrt beim Erkalten zu einem schwach gelb gefärbten Kristallbrei. Durch Behandeln des Rückstandes mit heißem Benzol wird unverändertes Dimedon herausgelöst. Man filtriert heiß und wäscht den Filtrerrückstand mit wenig Petroläther. Die Kristalle sind nunmehr farblos und schmelzen bei 160°. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man sie in reiner Form. Ausb. 7.8 g (32.5% d.Th.); Schmp. 164.5° (korr.). Löslich in Äthanol, Wasser und Dioxan; unlöslich in Benzol, Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.14 H 7.67

Reduktive Säurespaltungen

2.2-Dimethyl-pentan-carbonsäure-(1), (β,β -Dimethyl-capronsäure) (III): 20 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 150 ccm Diäthylenglykol unter leichtem Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 14.2 g (0.1 Mol) Dimedon und 12.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und erhitzt 30 Stdn. unter Rückfluß, wobei die Temperatur der siedenden Lösung durch Zugabe von kleinen Mengen Methanol auf ca. 115–120° eingestellt wird. Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazinhydrat ab, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung (Thermometer in der Flüssigkeit) 195° beträgt. Bei dieser Temperatur erhitzt man weitere 12 Stunden. Nach dem Erkalten werden 100 ccm Wasser zugegeben. Unter Kühlung säuert man darauf mit 6 n HCl an und extrahiert das sich abscheidende braune Öl mit Äther. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers unterwirft man den öligen Rückstand der Vak.-Destillation. Man erhält die Säure als farblose, viscosc Flüssigkeit von schweißartigem Geruch. Da sie hartnäckig geringe Mengen Feuchtigkeit zurückhält, mußte sie für die Analyse im Vak.-Exsiccator über Diphosphorpenytoxyd intensiv getrocknet werden. Ausb. 9.5 g (66% d.Th.); Sdp.₁₄ 114°.

$C_8H_{16}O_2$ (144.2) Ber. C 66.63 H 11.18 Gef. C 66.87 H 11.33

2.2-Dimethyl-6-phenyl-carbonsäure-(1) (IV): Durchführung der reduktiven Säurespaltung wie im vorstehenden Beispiel. Reduktionsansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd, 75 ccm Diäthylenglykol, 11.5 g (0.05 Mol) 1.1-Dimethyl-4-benzyl-cyclohexandion-(3.5) (I) und 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Die nach dem Erkalten stark sirupöse Lösung wird mit 75 ccm Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das sich ausscheidende braune Öl wird mit Äther extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt ein braunes Öl, das i. Vak. destilliert wird. Die Säure stellt ein farbloses, stark viscoses Öl dar, das in der Kälte zu einer wachsartigen Masse erstarrt. Ausb. 8.3 g (71% d.Th.); Sdp.₁₁ 197 bis 198°.

$C_{15}H_{22}O_2$ (234.3) Ber. C 76.88 H 9.46 Gef. C 77.03 H 9.44

Amid: 2.3 g der Säure IV werden mit 3 g Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids trägt man den Rückstand unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in 10 ccm konz. Ammoniak ein. Es fällt sofort ein weißer Niederschlag, der aus einem Petroläther-Kohlenstofftetrachlorid-Gemisch (1:1) umkristallisiert werden kann. Ausb. 1.9 g (83% d.Th.); Schmp. 86–87°.

$C_{15}H_{23}ON$ (233.3) Ber. N 6.00 Gef. N 6.16

2.2-Dimethyl-hexan-dicarbonsäure-(1.6) (β,β -Dimethyl-korksäure) (V): Durchführung der reduktiven Säurespaltung wie im ersten Beispiel. Reduktionsansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd, 75 ccm Diäthylenglykol, 11.3 g 1.1-Dimethyl-

cyclohexandion-(3.5)-essigsäure-(4)-äthylester (II) und 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Der nach dem Erkalten gallertartig erstarrte Kolbeninhalt wird mit 75 ccm Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich ein braunes Öl abscheidet. Man extrahiert mit Äther, trocknet den Ätherauszug mit Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Dabei erstarrt der Rückstand nach dem Erkalten. Die Säure wird aus einem Kohlenstofftetrachlorid-Ligroin-Gemisch (1:1) unkristallisiert. Ausb. 7.2 g (72% d.Th.); Schmp. 97°. Leicht löslich in Äther, Chloroform, Aceton; löslich in Äthanol und Kohlenstofftetrachlorid; schwer löslich in Wasser.

$C_{10}H_{18}O_4$ (202.2) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.50 H 9.05

2.2.10.10-Tetramethyl-undecan-dicarbonensäure-(1.11), ($\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Tetramethyl-brassylsäure) (VII): Durchführung der reduktiven Säurespaltung wie im ersten Beispiel. Reduktionsansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd, 75 ccm Diäthylenglykol, 14.8 g (0.05 Mol) Methylen-bis-dimeton³⁾, 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Nach dem Abkühlen gibt man zu der sirupösen Masse 60 ccm Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Das ausgeschiedene braune Öl wird ausgeäthert und der Ätherextrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt ein rotes Öl, das beim Abkühlen erstarrt. Die Säure wird aus einem Äthanol-Wasser-Gemisch (1:1) unkristallisiert. Ausb. 9.7 g (65% d.Th.); Schmp. 117°. Leicht löslich in Äther, Chloroform; löslich in Äthanol, Schwefelkohlenstoff, Dioxan; schwer löslich in Wasser.

$C_{17}H_{32}O_4$ (300.4) Ber. C 67.96 H 10.74 Gef. C 68.02 H 10.76

2.2-Dimethyl-heptan-dicarbonensäure-(1.7) (β,β -Dimethyl-azelaensäure) (IX): Durchführung der reduktiven Säurespaltung wie im ersten Beispiel. Ansatz: 10 g gepulvertes Natriumhydroxyd, 75 ccm Diäthylenglykol, 10.1 g (0.1 Mol) Addukt VIII und 6.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit 50 ccm Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Das sich abscheidende braune Öl wird mit Äther extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt die Säure als zähflüssiges Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Charakterisierung wurde der Diäthylester hergestellt. Ausb. an roher Säure 8.2 g.

β,β -Dimethyl-azelaensäure-diäthylester: 8.2 g der rohen Säure IX werden in 60 ccm absol. Äthanol gelöst und unter Zusatz von 1 ccm konz. Schwefelsäure 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf destilliert man den größten Teil des Alkohols i. Vak. ab und gibt den Rückstand in 100 ccm Eiswasser. Der Ester wird dann in Äther aufgenommen, die Ätherlösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und darauf mit Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Ester wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 7.1 g (66.7% d.Th.); Sdp.₄ 143–144°.

$C_{15}H_{28}O_4$ (272.4) Ber. C 66.14 H 10.36 Gef. C 66.49 H 10.54

³⁾ Darstellung nach D. Vorländer, Z. analyt. Chem. 77, 247 [1929].