

Bis-[1-(4-brom-phenyl)-3-äthyl-6-äthoxy-benzimidazol-(2)]-trimethincyaninjodid (VII): 800 mg des vorstehenden *Benzimidazols* wurden mit *p-Toluolsulfonsäure-äthylester*, wie oben beschrieben, umgesetzt. Das rohe quartäre Salz wurde mit 15 ccm *Orthoameisensäureester* und 20 ccm Nitrobenzol 2 Stdn. zu gelindem Sieden erhitzt. Der Farbstoff wurde mit Äther gefällt, dekantiert, in Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt. Auf Zusatz von methanol. Kaliumjodidlösung fiel der Farbstoff als braunrotes Pulver aus. Ausb. 50 mg (4.8 % d. Th.). Er enthielt auf 1 Mol. Cyaninjodid noch 1 Mol. Kaliumjodid.

$C_{37}H_{37}Br_2N_4O_2J \cdot KJ$ (1022.4) Ber. C 43.46 H 3.65 N 5.48 Gef. C 43.55 H 4.05 N 5.35

SIEGFRIED HÜNIG, EBERHARD LÜCKE¹⁾ und ERHARD BENZING²⁾

Synthesen mit Enaminen, II³⁾

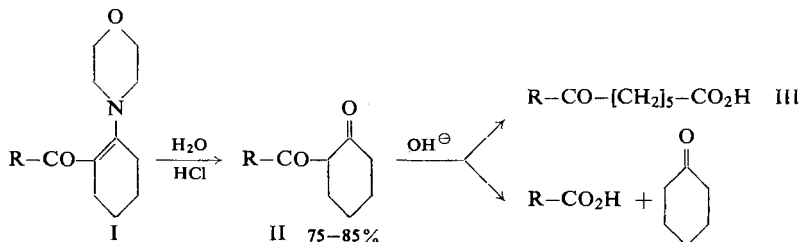
Kettenverlängerung von Carbonsäuren um 6 C-Atome

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Durch Acylierung von 1-Morpholino-cyclohexen-(1) mit aliphatischen Carbonsäurechloriden, Hydrolyse der Reaktionsprodukte zu 2-Acyl-cyclohexanon und deren Säurespaltung entstehen zu etwa 55% ϵ -Acyl-capronsäuren, welche sich zur Fettsäure reduzieren lassen. Auf diesem Wege können Carbonsäuren mit etwa 45% Ausbeute um sechs C-Atome verlängert werden.

Die vorangegangene Mitteil.³⁾ berichtet über die Kondensation von aliphatischen Säurechloriden mit 1-Morpholino-cyclohexen-(1), wobei nach Hydrolyse der gebildeten Acyl-enamine I die bisher schwieriger zugänglichen 2-Acyl-cyclohexanone II in guten Ausbeuten entstehen.



Die Säurespaltung dieser 1.3-Diketone führt nach CH. R. HAUSER, F. W. SWAMER und B. J. RINGLER⁴⁾ vorwiegend unter Ringöffnung zu ϵ -Acyl-capronsäuren III, wengleich der Rest R das Verhältnis der beiden Spaltungswege mit beeinflusst. Auf

1) Diplomarb. Univ. Marburg 1957.

2) Teil der Dissertat. Univ. Marburg 1956.

3) I. Mitteil.: S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957].

4) J. Amer. chem. Soc. 70, 4023 [1948].

diesen Befunden läßt sich eine Methode zur Verlängerung von Carbonsäuren um 6 C-Atome aufbauen, worüber im folgenden berichtet wird.

A. SYNTHESON VON ϵ -ACYL-CAPRONSÄUREN

Durch Kochen von 2-Propionyl-cyclohexanon mit 5-proz. Natronlauge bildet sich nach CH. R. HAUSER und Mitarbb.⁴⁾ mit 60% Ausbeute 7-Keto-nonansäure. Diese Spaltungsmethode dürfte sich immer bewähren, wenn es auf die Isolierung der Keto-säuren ankommt. Dennoch haben wir, vor allem in Hinblick auf eine anschließende Wolff-Kishner-Reduktion, andere Spaltungsbedingungen ausgearbeitet. Aus zahlreichen systematischen Versuchen folgt, daß sich 2-Propionyl-cyclohexanon mit 3 Moll. 60-proz. Kalilauge durch Erhitzen auf 100–130° innerhalb von 3 Min. zu 83% in die 7-Ketosäure verwandeln läßt. Neben verkürzter Reaktionszeit bringt diese Variante hier eine überraschende Ausbeutesteigerung. Das Verfahren läßt sich mit gleichem Erfolg auch auf höhere Acylcyclohexanone anwenden. So liefert 2-Lauroyl-cyclohexanon 77% d. Th. 7-Keto-stearinsäure.

Für praktische Zwecke erübrigt sich die Isolierung der Diketone, die Verarbeitung der Rohprodukte führt zum gleichen Erfolg, wie Tab. 1 zeigt.

Tab. 1. ϵ -Acyl-capronsäuren durch Acylierung von 1-Morpholino-cyclohexen-(1)

| Eingesetztes Säurechlorid | ϵ -Acyl-capronsäure | Ausb. in % |
|--|--|------------|
| $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_4 \cdot \text{COCl}$ | $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_4 \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ | 57 |
| $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_{10} \cdot \text{COCl}$ | $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_{10} \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ | 54 |
| $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_{16} \cdot \text{COCl}$ | $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_{16} \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ | 53 |

Nach der vorliegenden Methode läßt sich also das C-Gerüst der aliphatischen Säurechloride mit 50–55% Ausbeute zu dem der ϵ -Acyl-capronsäuren verlängern. Diese teilweise unbekanntenen Ketosäuren gestatten natürlich die üblichen synthetischen Reaktionen an der Ketogruppe. Am wichtigsten dürfte jedoch die reduktive Abspaltung des Carbonylsauerstoffs sein.

B. REDUKTION DER KETOCARBONSÄUREN

Die Spaltung der 2-Acyl-cyclohexanone mit konz. Kalilauge liefert eine halb feste Salzmasse, die sich nach Verdünnen mit Diäthylenglykol unmittelbar in die HUANG-MINLON-Modifikation⁵⁾ der WOLFF-KISHNER-Reduktion einsetzen läßt. Auf diese Weise kann man *Propionsäure mit 65% Ausbeute in Nonansäure* überführen.

Tab. 2. Reduktion von ϵ -Acyl-capronsäuren

| Ketosäure | Carbonsäure | Ausb. in % |
|------------------------|-----------------|------------|
| 7-Keto-nonansäure | Nonansäure | 91 |
| 7-Keto-laurinsäure | Laurinsäure | 77 |
| 7-Keto-stearinsäure | Stearinsäure | 88 |
| 7-Keto-tetracosansäure | Tetracosansäure | 82 |

Da die eingesetzten Säurechloride bei der Acylierung nie völlig verbraucht werden, finden sich die entsprechenden Carbonsäuren, sofern sie schwer wasserlöslich sind,

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 [1946]; **71**, 3301 [1949].

als unbequem abtrennbare Verunreinigung neben der verlängerten Carbonsäure wieder. Es ist deshalb in diesen Fällen bei kleinen Ansätzen einfacher, die Ketosäure zu isolieren und durch Umkristallisieren aus Petroläther zu reinigen. Die Reduktion der Ketosäuren verläuft, wie Tab. 2 erkennen läßt, mit 80–90% Ausbeute.

Das vorliegende Verfahren gestattet also, in drei Reaktionsschritten, wobei nur auf der Stufe der Ketosäure eine Isolierung notwendig ist, *Carbonsäurechloride mit 42–48% Ausbeute in die um 6 C-Atome längeren Carbonsäuren zu verwandeln*.

C. VERGLEICH MIT ANDEREN METHODEN ZUR KETTENVERLÄNGERUNG

Unter den Methoden zur Verlängerung einer Kohlenstoffkette um 6 Atome unter Bildung einer Carbonsäure kommt nur dem STETTERSchen Verfahren Bedeutung zu⁶⁾. Dieser elegante Weg verläuft über die Alkylierung von Dihydroresorcin, Säurespaltung des Alkylierungsproduktes und Reduktion der entstehenden Ketosäure, wobei die beiden letzten Stufen zusammengefaßt werden können.

Der prinzipielle Unterschied bei der Darstellung langkettiger Carbonsäuren liegt also darin, daß das vorliegende Verfahren von Carbonsäurechloriden ausgeht, während STETTER Alkylhalogenide einsetzt. Diese vermögen Dihydroresorcin nur mit 27% Ausbeute am Kohlenstoff zu alkylieren⁶⁾, so daß trotz des glatten Verlaufs der folgenden Reaktionsschritte die Ausbeuten an verlängerter Carbonsäure nur die Hälfte der unsrigen erreichen. Dem STETTERSchen Verfahren kommt jedoch ein großes Anwendungsgebiet (glatte Alkylierung durch Carbonylverbindungen und durch Michael-Addition) bei der Darstellung substituierter Carbonsäuren und Dicarbonsäuren zu. Allerdings läßt sich die Acylierung cyclischer Enamine sowohl auf Dicarbonsäurechloride als auch auf Enamine anderer Ringgröße anwenden, worüber demnächst zu berichten sein wird.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK gilt unser besonderer Dank für die Förderung dieser Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt und korrigiert. Die Carboxyl-Äquivalentgewichte der Ketosäuren wurden mit 0.5*n* NaOH (Mikrobürette) gegen Phenolphthalein bestimmt, die Carbonyl-Äquivalentgewichte auf Zusatz von Hydroxylamin-hydrochlorid ebenfalls mit 0.5*n* NaOH gegen Thymolblau (p_H 2.5) nach D. M. SMITH und J. MITCHELL JR.⁷⁾ Korrekturfaktor 1.04.

Säurespaltung von 2-Acyl-cyclohexanon

a) *2-Propionyl-cyclohexanon*³⁾: Die auf 100° erhitzte Lösung von 6.4 g (0.114 Mol) KOH in 4.6 ccm Wasser wird unter Umrühren zu 6 g (0.039 Mol) ebenfalls auf 100° erhitztem *2-Propionyl-cyclohexanon* gegeben. Es wird noch 3 Min. weitergerührt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung bis auf etwa 125° ansteigt. Beim Abkühlen erstarrt das Gemisch unterhalb von 109° schlagartig. Die durch Auflösen in 80–100 ccm Wasser erhaltene trübe Lösung wird tropfenweise mit konz. Salzsäure versetzt, bis die gelbe Farbe plötzlich verschwindet. Dabei scheidet sich etwas braunes Öl ab. Die noch alkalische Lösung wird zur Entfernung von Cyclohexanon und evtl. nicht gespaltenem Diketon 2mal mit Petroläther ausgeschüttelt

⁶⁾ Zusammenfassung: H. STETTER, *Angew. Chem.* **67**, 769 [1955].

⁷⁾ *Analytic. Chem.* **22**, 750 [1950]; vgl. W. T. SMITH, JR. und R. E. BUCKLES, ebenda **23**, 66 [1951].

und dann mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Dabei scheidet sich 7-Keto-nonansäure in Form einer milchigen Trübung aus. Man läßt den etwas gelb gefärbten Verdampfungsrückstand des Chloroformextraktes in einer Porzellanschale erkalten, wobei Kristallisation erfolgt. Zur Entfernung des letzten anhaftenden Chloroforms wird das Produkt im Vakuumexsikkator getrocknet. 5.7 g (85% d.Th.) praktisch reine 7-Keto-nonansäure vom Schmp. 41.5–42.5° (Lit.⁸⁾: 42°).

$C_9H_{16}O_3$ (172.2) Carboxyl-Äquiv.-Gew. Gef. 174 Carbonyl-Äquiv.-Gew. Gef. 173

Semicarbazon: Schmp. 168–169.5° (Lit.⁸⁾: 169°).

b) 2-Lauroyl-cyclohexanon³⁾: 13.4 g (0.047 Mol) 2-Lauroyl-cyclohexanon werden auf 100° erhitzt und unter Rühren mit der ebenfalls 100° heißen Lösung von 8 g (0.143 Mol) KOH in 5.6ccm Wasser versetzt. Unter Rühren hält man die Mischung noch 3 Min. in einem Bad von 100°. Dabei steigt die Temperatur rasch bis auf etwa 120° an, und die Mischung wird steif. Anschließend nimmt man in etwa 400ccm Wasser auf und kühlt ab. Aus der klaren Lösung fällt auf Zugabe von konz. Salzsäure die Keto-stearinsäure als dicker weißer Niederschlag aus, der nach einigen Stdn. abgesaugt, mit verd. Salzsäure gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Nach Umkristallisation des noch durch Laurinsäure verunreinigten, trockenen Produktes (13.9 g) aus 50ccm Petroläther erhält man 10.9 g (77% d.Th.) reine 7-Keto-stearinsäure vom Schmp. 81.5–83° (Lit.⁹⁾: 75°).

$C_{18}H_{34}O_3$ (298.5) Carboxyl-Äquiv.-Gew. Gef. 297 Carbonyl-Äquiv.-Gew. Gef. 296

Das *Semicarbazon* wird in Eisessig dargestellt, mit Wasser ausgefällt, mit Äther ausgekocht und aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 108–109.5°.

Direkte Synthese von 7-Ketosäuren

Allgemeine Arbeitsweise: Der Chloroform-Lösung von 1.1 Mol 1-Morpholino-cyclohexen-(1) und 1.2 Mol Triäthylamin in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler läßt man innerhalb 1/2–1 Stde. bei 35° Badtemperatur 1 Mol des in Chloroform gelösten Säurechlorids zutropfen. Nach weiterem 1stdg. Halten bei 35° läßt man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und kocht anschließend nach Zusatz von 20-proz. Salzsäure 5 Stdn. bei kräftigem Rühren unter Rückfluß. Anschließend wird die Chloroformschicht abgetrennt und mit Wasser ausgeschüttelt, bis dieses p_H 6 zeigt. Die auf p_H 6 abgestumpfte gesamte wäßrige Phase wird 5 bis 6 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen hinterlassen beim Verdampfen das rohe Diketon, welches, wie oben beschrieben, mit starker Kalilauge gespalten wird. Aus den angesäuerten Lösungen fallen die rohen Ketosäuren aus, die aus Petroläther umkristallisiert werden.

a) 7-Keto-laurinsäure: Aus 11.0 g Enamin und 7.27 g Triäthylamin in 70ccm Chloroform mit 8.07 g Capronsäurechlorid in 30ccm Chloroform. Nach Hydrolyse mit 35ccm 20-proz. Salzsäure liefert die Spaltung des rohen Diketons mit 10 g KOH in 7.1 ccm Wasser 8.9 g rohe 7-Keto-laurinsäure, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther in einer Ausb. von 7.38 g (57% d.Th.) anfällt. Schmp. 51–53°.

Das *Semicarbazon*, in Eisessig dargestellt, bildet aus Methanol kleine Kriställchen vom Schmp. 143.5–144.5°.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214.4) Ber. C 67.23 H 10.34 Gef. C 66.93 H 10.43

b) 7-Keto-stearinsäure: Aus 9.2 g Enamin und 6.05 g Triäthylamin in 60ccm Chloroform mit 10.3 g Laurinsäurechlorid in 25ccm Chloroform. Hydrolyse mit 30ccm 20-proz. Salzsäure

⁸⁾ E. E. BLAISE und A. KOEHLER, Bull. Soc. chim. France [4] 7, 215 [1910].

⁹⁾ M. ARNAUD, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 134, 548 [1902]; Bull. Soc. chim. France [3] 27, 490 [1902].

und Spaltung des rohen Diketons mit 60-proz. KOH liefert eine rohe Ketosäure, aus der nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther 7.62 g (54% d.Th.) 7-Keto-stearinsäure vom Schmp. 79–82° erhalten werden.

c) 7-Keto-tetracosansäure: Aus 10 g Enamin und 7.1 g Triäthylamin in 70ccm Chloroform mit 20 g Stearinsäurechlorid in 50ccm Chloroform. Nach Hydrolyse mit 30ccm 20-proz. Salzsäure und Spaltung des rohen Diketons mit 10 g KOH in 7.1ccm Wasser wird das Reaktionsgemisch heiß in 1.2l Wasser gelöst und, mäßig warm, mit konz. Salzsäure versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird nach Trocknen zweimal mit je 200ccm Petroläther ausgekocht und dann aus 500ccm Essigester unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Die Ketosäure fällt beim Erkalten vollständig in farblosen Kristallen aus. Nochmalige Umkristallisation aus Essigester liefert 12.1 g (53% d.Th.) 7-Keto-tetracosansäure vom Schmp. 93.5–95°.

$C_{24}H_{46}O_3$ (382.6) Ber. C 75.34 H 12.12 Gef. C 75.08 H 11.83

Carboxyl-Äquiv.-Gew. Gef. 383 Carbonyl-Äquiv.-Gew. Gef. 380

Semicarbazon: Schmp. 98–100°, Oxim: Schmp. 75.5–77.5°¹⁰⁾.

Reduktion der Ketosäuren

0.02 Mol Ketosäure werden mit 7.5ccm 82-proz. Hydrazinhydrat und 0.02 Mol KOH in 20ccm Diäthylenglykol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, mit 0.1 Mol KOH in 20ccm Diäthylenglykol versetzt und nun im offenen Kolben erhitzt, bis die Innentemperatur 195° beträgt. Dann kocht man nochmals 15 Stdn. unter Rückfluß, gießt in 500–800ccm Wasser ein und fällt die Fettsäure durch starkes Ansäuern mit Salzsäure aus.

Nonansäure: Die als Öl abgeschiedene Säure wird in Chloroform aufgenommen und i. Vak. destilliert. Wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp.₉ 134–139°. Ausb. 91% d.Th.

$C_9H_{18}O_2$ (158.3) Äquiv.-Gew. Gef. 158

Laurinsäure: Das braune Rohprodukt wird durch Kochen mit Aktivkohle in Methanol entfärbt und die mit Wasser ausgefällte, getrocknete Säure aus Ameisensäure (5 g in 70ccm) umkristallisiert. 77% d.Th. farblose Kristalle vom Schmp. 42–43° (Lit.¹¹⁾: 43.75°).

$C_{12}H_{24}O_2$ (200.3) Äquiv.-Gew. Gef. 200

Stearinsäure: Das Rohprodukt liefert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 88% d.Th. Stearinsäure vom Schmp. 67–69° (Lit.¹¹⁾: 69.39°).

$C_{18}H_{36}O_2$ (284.5) Äquiv.-Gew. Gef. 282

Tetracosansäure: Das hellbraune Rohprodukt wird zweimal aus Aceton (einmal unter Zusatz von Aktivkohle) umkristallisiert. 82% d.Th. Tetracosansäure vom Schmp. 81–83° (Lit.¹¹⁾: 83.9°).

$C_{24}H_{48}O_2$ (368.6) Äquiv.-Gew. Gef. 369

Direkte Synthese von Nonansäure

Nach der allgemeinen Vorschrift (s.o.) verwandelt man 0.15 Mol Propionylchlorid in rohes 2-Propionyl-cyclohexanon, welches, wie oben beschrieben, mit 60-proz. KOH gespalten wird. Die halb feste Salzmasse wird direkt nach obiger Vorschrift mit Hydrazinhydrat reduziert, ohne jedoch anfangs KOH zuzusetzen. Die Aufarbeitung (s.o.) liefert 65% d.Th. Nonansäure vom Sdp.₉ 134–137°.

¹⁰⁾ Die Schmelzpunktsintervalle von etwa 2° bei der Ketosäure und ihren Derivaten dürften darauf beruhen, daß die benutzte Stearinsäure nicht völlig frei von homologen Säuren war.

¹¹⁾ F. FRANCIS und S. H. PIPER, J. Amer. chem. Soc. 61, 578 [1939].