

1-Methyl-norborneol-(2 exo) (VII) aus exo-5-Methyl-norborneol-(2 exo): 2 g Phthalsäuremonoester des *exo-5-Methyl-norborneols-(2 exo)* wurden mit 50 ccm Ameisensäure 5 Stdn. auf 95° erhitzt. Die Formiate wurden verseift, die Alkohole in die sauren Phthalate übergeführt. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin wurde etwa 1 g *Phthalsäuremonoester des 1-Methyl-norborneols-(2 exo)* erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. 115–116°.

Phenylurethan des 1-Methyl-norborneols-(2 exo): Schmp. und Misch-Schmp. 110°.

Umsetzung von endo-Alkoholen mit Ameisensäure: *Norborneol-(2 endo)*, (*α -Norborneol*)¹⁷⁾, *exo-3-Methyl-norborneol-(2 endo)*¹⁸⁾ und *endo-3-Methyl-norborneol-(2 endo)*¹⁸⁾ wurden jeweils mit einem Überschuß an Ameisensäure 6 Stdn. auf 95° erwärmt. Die Formiate wurden verseift, die Alkohole in die sauren Phthalate übergeführt. Letztere konnten in jedem Fall nach Kristallform, Schmp. und Misch-Schmp. mit den sauren Phthalaten der Ausgangsalkohole identifiziert werden.

Umlagerung der beiden endo-exo-isomeren 2-Methyl-norborneole-(2): Je 10 g *endo-2-Methyl-norborneol-(2 exo)* und *exo-2-Methyl-norborneol-(2 endo)*¹⁷⁾ wurden mit 50 ccm Ameisensäure 6 Stdn. auf 95° erwärmt. Die Formiate wurden verseift, die entstandenen sekundären Alkohole in die sauren Phthalate übergeführt. Aus dem *endo-2-Methyl-norborneol-(2 exo)* wurden 13.7 g, aus dem *exo-2-Methyl-norborneol-(2 endo)* 12.7 g *Phthalsäuremonoester des 1-Methyl-norborneols-(2 exo)* vom Schmp. 115–116° erhalten. Der Misch-Schmp. der beiden Produkte war ohne Depression.

¹⁷⁾ K. ALDER und H. F. RICKERT, Liebigs Ann. Chem. 543, 1 [1940].

¹⁸⁾ S. BECKMANN und R. MEZGER, Chem. Ber. 90, 1559 [1957].

HERMANN STETTER, ROBERT ENGL und HORST RAUHUT

Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, XV¹⁾

Nitrosierende Spaltung von monosubstituierten Dihydroresorcinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 10. Oktober 1958)

Für eine Reihe von monoalkylierten Dihydroresorcinen wird die nitrosierende Spaltung zu δ -Keto- ϵ -oximino-carbonsäuren beschrieben. Aus diesen Verbindungen konnten durch Spaltung mittels Hydrogensulfits die bisher noch unbekanntenen δ,ϵ -Diketo-carbonsäuren erhalten werden.

Monoalkylierte β -Dicarbonylverbindungen lassen sich bekanntlich durch Einwirkung von salpetriger Säure oder deren Ester unter Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in α -Oximinocarbonylverbindungen überführen. Diese nitrosierende Spaltung läßt für die 1-Alkyl-cyclohexandione-(2.6) (monoalkylierte Dihydroresorcine) eine Ringöffnung zu δ -Keto- ϵ -oximino-carbonsäuren erwarten. Eine solche Spaltung

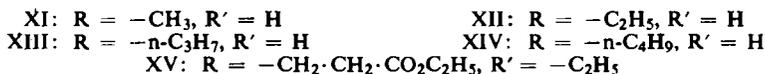
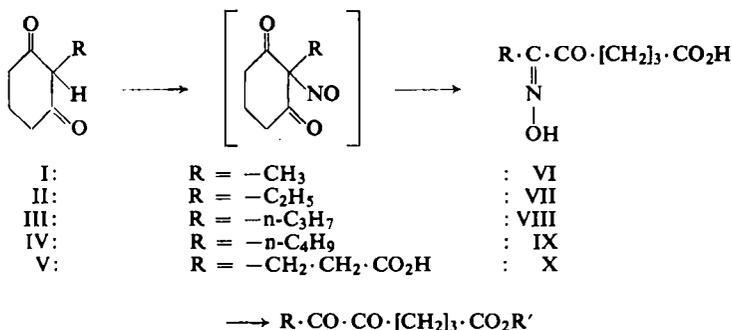
¹⁾ XIV. Mittel.: H. STETTER und U. MILBERS, Chem. Ber. 91, 374 [1958].

ist bereits beschrieben. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf β -[2.6-Dioxo-cyclohexyl]-propionsäure (V) entsteht δ -Keto- γ -oximino-azelaensäure (X)². Erwähnt sei hier auch die nitrosierende Spaltung von 2-Acyldamino-dihydroresorcinen, die infolge einer sekundären Wasserabspaltung zu δ -Ketocarbonsäuren der Oxdiazol-Reihe führt³.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Bedingungen für die nitrosierende Spaltung der monoalkylierten Dihydroresorcine am Beispiel des 1-Methyl-cyclohexandions-(2.6) (I) näher untersucht. Es zeigte sich, daß die sonst bei β -Dicarbonylverbindungen übliche Arbeitsweise, bei welcher man die Ester der salpetrigen Säure unter Katalyse durch Natriumalkoholat einwirken läßt, hier nicht zum Ziele führt. Der Grund dürfte in der hohen Acidität dieser Dihydroresorcine zu suchen sein. Dagegen gelang es ohne Schwierigkeiten, den Äthylester der δ -Keto- ϵ -oximino-önanthsäure (VI) in alkoholischer Lösung durch Einwirkung von Äthylnitrit in Gegenwart von Schwefelsäure zu erhalten (Ausb. 80% d. Th.).

Zu gleich guten Ausbeuten an der freien Säure VI führte die Umsetzung von 1-Methyl-cyclohexandion-(2.6) (I) mit Natriumnitrit und Salzsäure in einem Wasser-Tetrahydrofuran-Gemisch.

Auf die gleiche Weise wurden δ -Keto- ϵ -oximino-caprylsäure (VII), -pelargonsäure (VIII) und -caprinsäure (IX) aus 1-Äthyl- (II), 1-n-Propyl- (III) und 1-n-Butyl-cyclohexandion-(2.6) (IV) hergestellt.



Mit dieser Arbeitsweise konnte auch die bereits erwähnte²) nitrosierende Spaltung von β -[2.6-Dioxo-cyclohexyl]-propionsäure (V) zu γ -Oximino- δ -keto-azelaensäure (X) mit erheblich besserer Ausbeute durchgeführt werden.

Aus den so erhaltenen δ -Keto- ϵ -oximino-carbonsäuren sind die bisher noch unbekanntenen δ , ϵ -Diketocarbonsäuren zugänglich. Die Spaltung der Oxim-Bindung bereitete anfänglich Schwierigkeiten, da die üblichen Methoden versagten. Lediglich durch Oxydation mit Salpetersäure konnte δ , ϵ -Diketo-önanthsäure (XI) in geringer Ausbeute aus VI erhalten werden. Erst mit Hilfe der bisher nur wenig gebräuchlichen

²) H. v. FECHMANN und N. V. SIDGWICK, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 3816 [1904].

³) H. STETTER und K. HOEHNE, Chem. Ber. 91, 1123 [1958].

Methode von H. v. PECHMANN⁴⁾, bei welcher die Oximspaltung mit Hilfe von Natriumhydrogensulfit erreicht werden kann, wurden befriedigendere Resultate erzielt. Aus den δ -Keto- ϵ -oximino-carbonsäuren in der Reihe VI bis IX wurden δ,ϵ -Diketo- δ -önanthsäure (XI), δ,ϵ -Diketo-caprylsäure (XII), δ,ϵ -Diketo-pelargonsäure (XIII) und δ,ϵ -Diketo-caprinsäure (XIV) erhalten. Alle diese Säuren wurden durch Chinoxalin-Bildung mit *o*-Phenylendiamin charakterisiert.

Schwierigkeiten machte lediglich die Hydrogensulfitsspaltung von γ -Oximino- δ -keto-azelainsäure (VI). Es wurde ein Säuregemisch erhalten, das erst nach der Veresterung getrennt werden konnte. Dabei wurde der γ,δ -Diketo-azelainsäure-diäthylester (XV) in 14-proz. Ausbeute neben erheblichen Mengen Bernsteinsäure-diäthylester und Glutarsäure-diäthylester erhalten. Das Auftreten der beiden letzten Ester dürfte seine Ursache in einer Beckmann-Umlagerung 2. Art bei der Hydrogensulfitwirkung haben.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir herzlich für die gewährten Mittel.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Äthylester der δ -Keto- ϵ -oximino- δ -önanthsäure (VI): 12.6 g (0.1 Mol) *1-Methyl-cyclohexan-dion-(2.6)* (I)⁵⁾ werden zu einer Mischung von 200ccm 99-proz. Äthanol und 8ccm konz. Schwefelsäure gegeben und bis zur völligen Lösung gerührt. Unter Kühlung mit Eis-Kochsalz werden 10ccm (ca. 0.12 Mol) *Äthylnitrit* unter intensivem Rühren in die Lösung hineindestilliert. Dabei soll das Ende der Destillationsapparatur in die Lösung eintauchen. Nach 3 Stdn. wird der größte Teil des Alkohols i. Vak. unter gelindem Erwärmen abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherschicht mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der äther. Lösung über Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus Kohlenstofftetrachlorid um. Ausb. 16g (80% d. Th.), Schmp. 57°.

$C_9H_{15}NO_4$ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.74 H 7.71 N 6.97

δ -Keto- ϵ -oximino- δ -önanthsäure (VI): 6.3 g (0.05 Mol) I⁵⁾ werden zu einer Mischung von 100ccm Tetrahydrofuran und 10ccm konz. Salzsäure gegeben und bis zur völligen Lösung gerührt. Darauf läßt man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb einer Stde. eine Lösung von 3.5 g (0.05 Mol) *Natriumnitrit* in 20ccm Wasser zutropfen. Die anfänglich auftretende Grünfärbung schlägt nach 5stdg. Rühren nach Gelb um, wobei eine Trennung in zwei Schichten auftritt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren mit soviel Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis die untere wäßrige Phase einen p_H -Wert von 4 annimmt. Die wäßr. Schicht wird abgetrennt und die Tetrahydrofuran-Schicht i. Vak. bei einer maximalen Siedetemperatur von 30° eingedampft. Die Temperatur darf auf keinen Fall höher steigen, da sonst Zersetzung auftritt. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und die Ätherschicht mit wenig NaCl-gesätt. Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus Chloroform um. Ausb. 6.8 g (80% d. Th.), Schmp. 104–105°. Löslich in Wasser, Äthanol, Äther; wenig löslich in Benzol und Chloroform; unlöslich in Ligroin.

$C_7H_{11}NO_4$ (173.2) Ber. C 48.55 H 6.36 N 8.09 Gef. C 48.32 H 6.31 N 7.85

δ -Keto- ϵ -oximino-caprylsäure (VII): Eine Lösung von 28 g (0.2 Mol) *1-Äthyl-cyclohexan-dion-(2.6)* (II)⁶⁾ in 400ccm Tetrahydrofuran⁷⁾ und 40ccm konz. Salzsäure werden wie im vor-

4) H. v. PECHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2539, 2904 [1887]; **22**, 2556 [1889].

5) H. STETTER, CH. BÜNTGEN und M. COENEN, Chem. Ber. **88**, 79 Anm. [1955].

6) H. STETTER und W. DIERICHS, Chem. Ber. **85**, 61 [1952].

hergehenden Beispiel mit einer Lösung von 14 g *Natriumnitrit* in 50ccm Wasser umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 15.0 g (40% d. Th.). Schmp. 107–108° (aus Chloroform). Löslich in Äthanol und Äther; wenig löslich in Wasser und Chloroform; unlöslich in Ligroin.

$C_8H_{13}NO_4$ (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.60

δ-Keto-ε-oximino-pelargonsäure (VIII): Für die Herstellung größerer Mengen *1-Propyl-cyclohexandion*-(2.6) (III) erwies sich der Umweg über das *1-Allyl-cyclohexandion*-(2.6)⁷⁾ gegenüber der früher beschriebenen⁶⁾ direkten Alkylierung von Dihydroresorcin als vorteilhafter. Zu diesem Zweck werden 70 g *1-Allyl-cyclohexandion*-(2.6) und 20 g Natriumhydroxyd in 200ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von Raney-Nickel als Katalysator bis zur Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators fällt man aus dem Filtrat III durch Zugabe von verd. Salzsäure bis zu einem p_H -Wert von 4. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhält man 60 g (85% d. Th.) III vom Schmp. 137°.

Eine Lösung von 15.0 g (0.1 Mol) III in 200ccm Tetrahydrofuran und 20ccm konz. Salzsäure wird wie im vorhergehenden Beispiel mit 7.0 g *Natriumnitrit* in 40ccm Wasser umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 8.8 g (45% d. Th.), Schmp. 86.5–88° (aus Kohlenstofftetrachlorid). Löslich in Äthanol und Äther; wenig löslich in Methylenchlorid, Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid; schwer löslich in Ligroin und Wasser.

$C_9H_{15}NO_4$ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.50 N 6.96 Gef. C 53.48 H 7.54 N 7.26

δ-Keto-ε-oximino-caprinsäure (IX): Eine Lösung von 8.5 g (0.05 Mol) *1-Butyl-cyclohexandion*-(2.6) (IV)⁶⁾ in 100ccm Tetrahydrofuran und 10ccm konz. Salzsäure werden wie oben mit einer Lösung von 3.5 g *Natriumnitrit* in 20ccm Wasser umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 5.1 g (47% d. Th.), Schmp. 95–96° (aus Kohlenstofftetrachlorid). Löslich in Äthanol und Äther; wenig löslich in Benzol, Kohlenstofftetrachlorid und Cyclohexan; schwer löslich in Wasser.

$C_{10}H_{17}NO_4$ (215.2) Ber. N 6.51 Gef. N 6.58

γ-Oximino-δ-keto-azelaensäure (X): Die Herstellung der für die Umsetzung benötigten β -[2.6-Dioxo-cyclohexyl]-propionsäure (V) erfolgte aus dem Äthylester⁸⁾. Hierzu werden 60 g des Äthylesters in 2000ccm Wasser unter Zusatz von 10ccm konz. Salzsäure 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen der Lösung i. Vak. erhält man die Säure vom Schmp. 181–182°; Ausb. 90% d. Th.

Eine Lösung von 51.7 g V in 550ccm Tetrahydrofuran und 55ccm konz. Salzsäure werden wie oben mit einer Lösung von 20 g *Natriumnitrit* in 100ccm Wasser zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Das nach dem Abdestillieren des Tetrahydrofurans zurückbleibende, schwach gelbliche Kristallisat wird mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 47.5 g (73.2% d. Th.), Schmp. 143.5–145° (aus Aceton/Petroläther). Die Säure erweist sich als identisch mit der in der Lit.²⁾ beschriebenen. Löslich in Wasser, Tetrahydrofuran, Äthanol und Aceton; wenig löslich in Äther; unlöslich in Ligroin.

γ,δ-Dioximino-azelaensäure: 2.3 g X, in wenig Wasser gelöst, werden mit einer gesätt. Lösung von 0.7 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* versetzt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat kristallisiert das Dioxim aus. Ausb. 2.1 g (85.7% d. Th.), Schmp. 173–175° (aus Wasser).

$C_9H_{14}N_2O_6$ (246.2) Ber. N 11.38 Gef. N 11.28

7) H. STETTER und W. DIERICHS, Chem. Ber. 85, 1061 [1952].

8) H. STETTER und M. COENEN, Chem. Ber. 87, 869 [1954].

Herstellung der δ,ϵ -Diketocarbonsäuren

δ,ϵ -Diketo-*önanthsäure* (XI): a) 10 g VI werden in einem Dreihalskolben unter Rühren in 100ccm dest. Wasser unter Zusatz von 10ccm Salpetersäure (d 1.40) gelöst. Der Kolben wird mit einem Rückflußkühler mit aufgesetztem Blasenähler und einem in die Lösung eintauchenden Thermometer versehen. Das Gemisch wird unter kräftigem Rühren im Wasserbad auf 80° erwärmt. Durch Zugabe einiger Tropfen konz. Salpetersäure tritt lebhaft Gasentwicklung ein, wobei sich die Lösung intensiv gelb färbt. Nach beendeter Gasentwicklung kühlt man ab und zieht im Extraktor mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung mit Natriumsulfat destilliert man das Chloroform ab. Der Rückstand kristallisiert beim Abkühlen zu einer leuchtend gelben Masse. Man destilliert sie bei 0.01 Torr (Badtemperatur von 120–130°) oder löst in ca. 30ccm Kohlenstofftetrachlorid, filtriert vom Ungelösten ab und stellt unterhalb von 0° zur Kristallisation. Ausb. 2.3 g (25% d. Th.), Schmp. 46.5 bis 48.5°.

$C_7H_{10}O_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 53.09 H 6.42

b) 5.0 g VI werden mit einer Lösung von 12.3 g Natriumpyrosulfit p. a. der Firma Merck (mit Natriumhydrogensulfit werden weniger gute Ergebnisse erhalten) in 40ccm Wasser versetzt und die Mischung auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der entstandene gelbe Sirup wird in eine Mischung von 15ccm konz. Schwefelsäure und 45ccm Wasser eingetragen. Die Lösung wird nach dem Stehenlassen über Nacht ausgeäthert. Zur Gewinnung des restlichen Anteils sättigt man mit Ammoniumsulfat und perforiert mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der Rückstand wie oben umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (44% d. Th.), Schmp. 45–48°.

Chinoxalin-Derivat von XI: 1.8 g XI werden mit einer gesätt. Lösung von 2.4 g Natriumhydrogensulfit versetzt und solange auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Hierzu gibt man eine heiße Lösung von 1.3 g *o*-Phenylendiamin in 5ccm Wasser, wobei nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird noch 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit gesätt. Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, wobei sich der Niederschlag auflöst. Durch Ausäthern entfernt man überschüss. *o*-Phenylendiamin und neutralisiert vorsichtig mit verd. Salzsäure. Der Niederschlag wird mit wenig Wasser gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 2.6 g (98% d. Th.), Schmp. 142–143°.

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230.3) Ber. N 12.17 Gef. N 12.28

δ,ϵ -Diketo-*caprylsäure* (XII): 11 g VII werden mit einer Lösung von 25 g Natriumpyrosulfit (p. a. Merck) wie oben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die Extraktion der schwefelsauren Lösung erfolgt hier durch häufiges Ausschütteln mit Chloroform. Der Rückstand wird bei 100–110°/0.03 Torr destilliert. Das Destillat kann durch Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff noch weiter gereinigt werden. Ausb. 4.5 g (44% d. Th.), Schmp. 83–84°.

$C_8H_{12}O_4$ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 56.00 H 7.34

Chinoxalin-Derivat von XII: 1.1 g XII werden wie im ersten Beispiel mit 1.4 g Natriumhydrogensulfit und 0.7 g *o*-Phenylendiamin umgesetzt. Ausb. 1.4 g (90% d. Th.), Schmp. 112.5 bis 114° (aus Ligroin).

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244.3) Ber. N 11.47 Gef. N 11.63

δ,ϵ -Diketo-*pelargonsäure* (XIII): Wie XII aus 5 g VIII und 13 g Natriumpyrosulfit Sdp._{0.01} 105–115°. Ausb. 2.0 g (43% d. Th.), Schmp. 62.5–64° (aus wenig Kohlenstofftetrachlorid).

$C_9H_{14}O_4$ (186.2) Ber. C 58.06 H 7.58 Gef. C 57.93 H 7.73

Chinoxalin-Derivat von XIII: Schmp. 112.5–113.5° (aus Ligroin).

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. N 10.85 Gef. N 11.11

δ,ε-Diketo-caprinsäure (XIV): Wie XIII aus 5 g IX und 13 g Natriumpyrosulfit. Sdp._{0.02} 105–115°. Ausb. 2.0 g (42% d. Th.), Schmp. 64.5–66°.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.06 Gef. C 60.13 H 8.28

Chinoxalin-Derivat von XIV: Schmp. 100.5–102° (aus Ligroin).

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272.3) Ber. N 10.26 Gef. N 10.48

Spaltung von γ-Oximino-δ-keto-azelainsäure (X): Die Lösung von 77.0 g X in 400ccm Wasser, durch Zugabe von 50–100 g Natriumhydrogencarbonat auf p_H 6–7 gebracht, versetzt man mit 110 g Natriumhydrogensulfit, engt die klare, hellbraune Lösung innerhalb von 10 Stdn. auf dem Dampfbad ein und hydrolysiert dann mit 60ccm konz. Schwefelsäure, gelöst in 180ccm Wasser. Man erwärmt noch 1 Stde. auf dem Dampfbad, kühlt ab und versetzt die Lösung mit soviel Wasser, daß sich der Bodenkörper gerade löst. Nach dem Perforieren mit Äther isoliert man ca. 42 g eines blaßgelben Kristallisats vom Schmp. 90–160°. Zur Veresterung werden 40 g des Säuregemisches mit 80ccm 99-proz. Äthanol, 150ccm Benzol und 1.5ccm konz. Schwefelsäure 6 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Aus dem so erhaltenen Rohester lassen sich durch Destillation i. Hochvak. 2 Fraktionen abtrennen:

Frakt. I: 37.6 g, Sdp._{0.01} 45–52° Frakt. II: 12.2 g, Sdp._{0.01} 120°

Durch Fraktionierung der 1. Frakt. über eine wirksame Kolonne konnten 14.3 g *Bernsteinsäure-diäthylester*, Sdp.₁₃ 103–104°, und 11.2 g *Glutarsäure-diäthylester*, Sdp.₁₁ 109–110°, in reinem Zustand abgetrennt werden. Beide Ester wurden durch Überführung in die Anhydride und die cyclischen Imide identifiziert.

Frakt. II ergab bei der erneuten Destillation i. Hochvak. 6.5 g (13.8% d. Th.) *γ,δ-Diketo-azelainsäure-diäthylester* vom Sdp._{0.01} 120°.

$C_{13}H_{20}O_6$ (272.3) Ber. C 57.34 H 7.40 Gef. C 57.46 H 7.73