

SIEGFRIED HÜNIG¹⁾ und WOLFGANG ECKARDT²⁾Synthesen mit Enaminen, IX³⁾Kettenverlängerung der Δ^{10} -Undecensäure um 5 und 6 C-Atome

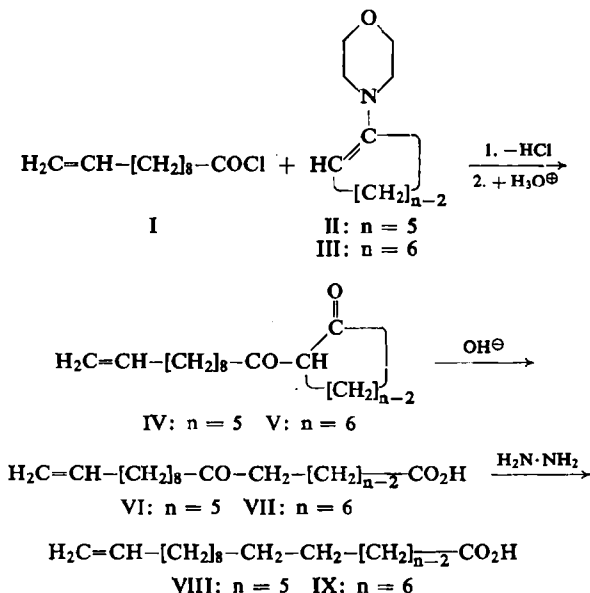
Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

(Eingegangen am 18. April 1962)

Durch Acylierung von 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (II) und -cyclohexen-(1) (III) mit Δ^{10} -Undecensäurechlorid (I) erhält man Δ^{10} -Undecenyl-cyclopentanon (IV) und -cyclohexanon (V) sowie 6-Oxo- Δ^{15} -hexadecensäure (VI) und 7-Oxo- Δ^{16} -heptadecensäure (VII). Bei der Wolff-Kishner-Reduktion von VI und VII zu Δ^{15} -Hexadecensäure (VIII) und Δ^{16} -Heptadecensäure (IX) läßt sich selbst unter sehr milden Bedingungen die Wanderung der endständigen Doppelbindung nicht völlig unterdrücken.

ω -Olefinische Carbonsäuren sind Schlüsselverbindungen für den Aufbau endständig substituierter Fettsäuren.

So führt z. B. die radikalische Bromwasserstoffaddition an Δ^{10} -Undecensäure zu 11-Brom-undecensäure⁴⁾, die sich wiederum bequem in 11-Amino-⁵⁾ und 11-Cyan-



1) Neue Anschrift: Chemisches Institut der Universität Würzburg.

2) Aus der Dissertat. W. ECKARDT, Univ. Marburg 1960.

3) VIII. Mittel.: S. HÜNIG und K. HÜBNER, Chem. Ber. **95**, 937 [1962].

4) W. MUENCH, L. NOTARBARTOLO, L. SPANO, D. A. S. 1010519 [1957]; C. **1958**, 7311.

5) M. GENAS, Franz. Pat. 958 178; C. A. **45**, 10 673 i [1951].

undecansäure⁶⁾ verwandeln läßt. Das Gerüst der Dodecan-disäure ist neuerdings sogar durch radikalische Addition von Formamid an Δ^{10} -Undecensäureester⁷⁾ zugänglich.

Wegen dieser Möglichkeiten haben wir die bisher beschriebene Methode der Kettenverlängerung von Fettsäuren um 5⁸⁾ bzw. 6 C-Atome⁹⁾ auf Δ^{10} -Undecensäure als Modells substanz ausgedehnt.

Nach dem Schema auf S. 2493 kann man sowohl die 2-Acyl-cyclanone IV und V als auch die Ketosäuren VI und VII bequem aufbauen. Die Reduktion der Carbonylgruppe mit Hydrazin führt nur unter bestimmten Bedingungen zu Δ^{15} -Hexadecensäure und Δ^{16} -Heptadecensäure genügender Reinheit.

A. 2- $[\Delta^{10}$ -Undecenyl]-cyclopentanon (IV) und -hexanon (V)

Diese beiden Acyl-cyclanone entstehen aus Δ^{10} -Undecensäurechlorid (I) und 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (II)⁸⁾ bzw. -cyclohexen-(1) (III)⁹⁾ in Anlehnung an die früher schon benutzten Bedingungen. Die vergleichsweise hohen Ausbeuten von 75% (IV) bzw. 70% (V) sind auf einen 10-proz. Überschuß an Enamin und auf die von 30 Min. auf 2½ Stdn. erhöhte Zutropfzeit des Säurechlorids zur Enaminlösung zurückzuführen. Dadurch werden Nebenreaktionen, vor allem die Zweitacylierung am Sauerstoffatom der eingeführten Acylgruppe^{8,9)}, unterdrückt. Die Ausbeute steigt sogar auf 87% (V), wenn das Säurechlorid während 5–7 Stdn. zugetropft wird und erreicht 95% (IV), wenn gleichzeitig der Überschuß an Enamin (II) auf 65% erhöht wird.

Beide Acylcyclanone enthalten auf Grund der Titration mit Quecksilberacetat¹⁰⁾ 98–100% Doppelbindung (entspr. der Reinheit des eingesetzten Δ^{10} -Undecensäurechlorids). Laut IR-Spektrum hat keine Wanderung der Doppelbindung stattgefunden, so daß die angegebene Konstitution gesichert ist.

B. 6-Oxo- Δ^{15} -hexadecen- (VI) und 7-Oxo- Δ^{16} -heptadecensäure (VII)

Die Acylcyclanone IV und V lassen sich mit siedender verdünnter Natronlauge¹¹⁾ vorwiegend unter Ringöffnung spalten. Zweckmäßigerweise setzt man — wie früher schon^{8,9)} — die rohen Diketone ein und erhält so die ungesättigten Ketosäuren in 63% (VI) bzw. 67% (VII) Ausbeute, bezogen auf Undecensäurechlorid. Die Säuren VI und VII erweisen sich ebenfalls als einheitlich: Der Gehalt an Carboxyl- und Carbonylgruppen sowie an olefinischen Doppelbindungen beträgt 98–101%¹²⁾. Außerdem spricht das IR-Spektrum eindeutig für die endständige Lage der Doppelbindung.

6) A. CANNEPIN, J. Polymer. Sci. **29**, 621 [1958]; C. A. **52**, 19 932 g [1958].

7) A. RIECHE, E. SCHMITZ und E. GRÜNDEMANN, Angew. Chem. **73**, 621 [1961].

8) S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. **93**, 913 [1960].

9) S. HÜNIG, E. LÜCKE und E. BENZING, Chem. Ber. **91**, 129 [1958].

10) M. N. DAS, Analytic. Chem. **26**, 1086 [1954].

11) CH. R. HAUSER, F. W. SWAMER und B. I. RINGLER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4023 [1948]; R. M. MANYIK, F. C. FROSTICK JR., J. J. SANDERSON und CH. R. HAUSER, ebenda **75**, 5030 [1953]; P. J. HAMRICK JR., C. F. HAUSER und CH. R. HAUSER, J. org. Chemistry **24**, 583 [1959].

12) Die Titrationsmethoden werden bei S. HÜNIG und W. ECKARDT, Chem. Ber. **95**, 2498 [1962] (nachstehend), näher beschrieben.

C. Δ^{15} -Hexadecensäure (VIII) und Δ^{16} -Heptadecensäure (IX)

Die Wolff-Kishner-Reduktion der ω -ungesättigten Ketocarbonsäuren in Diäthylenglykol¹³⁾ oder besser Triäthanolamin¹⁴⁾ unter den üblichen Bedingungen der Hydrasonbildung und Zersetzung^{8,9)} führt zur teilweisen Hydrierung und Wanderung der Doppelbindung. Erst durch ein ausführliches Studium dieser Nebenreaktionen¹⁵⁾ gelang es, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen die endständige Doppelbindung möglichst wenig angegriffen wird, die Carbonylgruppe dagegen möglichst vollständig reduziert wird. Entscheidend ist vor allem die Verkürzung der bisher üblichen Reaktionszeiten^{8,9,15)}: In Gegenwart von 1 Mol-Äquiv. Kaliumhydroxyd vollzieht sich die Hydrasonbildung in Triäthanolamin bei 150° Badtemperatur bereits innerhalb von einer Stunde. Die Zersetzung des Hydrazons ist unter der Wirkung von 6 Mol-Äquivv. Kaliumhydroxyd bei etwa 200° Badtemperatur schon nach 2–3 Stdn. beendet. Die folgende Tabelle zeigt das so erzielte Ergebnis.

Wolff-Kishner-Reduktion von VI und VII unter optimalen Bedingungen

Ausgangsverb.	Produkt *)	Ausb. *) % d. Th.	Gehalt des Produktes *)		
			COOH	C=C	C=O
VI	Δ^{15} -Hexadecensäure	86	98%	97%	5%
VII	Δ^{16} -Heptadecensäure	70	97%	97%	4%

*) Rohprodukt

Die in guter Ausbeute anfallenden rohen Säuren enthalten mindestens 92–95% ω -ungesättigte Fettsäure. Laut Titration¹²⁾ und Gaschromatogramm sind weniger als 2% der Doppelbindungen hydriert worden. Das IR-Spektrum läßt eine geringfügige Wanderung der Doppelbindung erkennen, während die Carbonylgruppentitration noch 4–5% Ketosäure anzeigt. Erzwingt man durch verschärfte Bedingungen die völlige Reduktion der Carbonylgruppe, so nimmt die Isomerisierung der Doppelbindung erheblich zu. Unter den Bedingungen der Clemmensen-Reduktion wird ebenfalls die Doppelbindung angegriffen, und zwar hauptsächlich unter Polymerisation. Auch die Reduktion der Carbonylgruppe durch Entschwefelung der Thioketale mit Raney-Nickel scheidet aus, da Schwermetalle ebenfalls die Doppelbindungs-isomerisierung katalysieren¹⁶⁾.

Die präparative Reduktion einer Carbonylgruppe in Gegenwart einer endständigen Doppelbindung stellt also ein noch nicht völlig gelöstes Problem dar.

Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Förderung dieser Untersuchungen sowie den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen a. Rh., für die Überlassung von Chemikalien.

¹³⁾ HUANG-MINLON, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 [1946]; **71**, 3301 [1949].

¹⁴⁾ P. D. GARDNER, L. RAND und G. R. HAYNES, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3425 [1956].

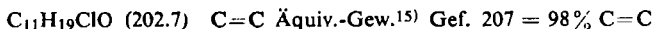
¹⁵⁾ l. c.¹²⁾.

¹⁶⁾ J. J. A. BLEKKINGH, H. H. J. JANSSEN und J. G. KEPLER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **76**, 35 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt und korrigiert. Die Carboxyl-Äquivalentgewichte wurden in 90-proz. Methanol mit 0.5 *n* wäßr. NaOH gegen Phenolphthalein ermittelt (Mikrobürette). Bezügl. der übrigen Titrationsmethoden vgl. I. c.¹²⁾

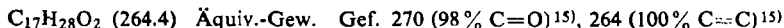
Δ^{10} -Undecensäurechlorid (I): Zu 64.5 g (0.35 Mol) Δ^{10} -Undecensäure (Fluka, reinst) werden während 1 Stde. 35 ccm (0.45 Mol) über rotem Phosphor destilliertes Thionylchlorid zugetropft. Nach Abdestillieren des restlichen Thionylchlorids bei Normaldruck wird der Rückstand rasch i. Vak. destilliert: 63.8 g (90% d. Th.), Sdp. 119–124°.



Eine Probe von I wurde mit Methanol verestert und im Gaschromatogramm an der Resoflex-Kolonne¹⁵⁾ die Abwesenheit von gesättigtem und isomerisiertem Ester festgestellt.

2-Acyl-cyclanone

2- $[\Delta^{10}$ -Undecenoyl]-cyclohexanon (V): In Anlehnung an Lit.⁹⁾ werden in einem 0.5-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter 18.4 g (0.11 Mol) 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (III) und 15.3 ccm (0.11 Mol) Triäthylamin (über KOH getrocknet) in 130 ccm trockendestilliertem Chloroform gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß bei 35° Badtemperatur eine Lösung von 0.1 Mol I in 90 ccm Chloroform innerhalb von 2 1/2 Stdn. zugetropft. Die homogene rotgefärbte Lösung läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach Hydrolyse durch 5 stdg. Rückflußkochen unter Rühren mit 30 ccm konz. Salzsäure und 15 ccm Wasser wird die abgetrennte Chloroformphase zur Entfernung der gelösten Aminsalze 5–6 mal mit Wasser gewaschen, bis das Washwasser einen pH-Wert von 5–6 besitzt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konz. Natronlauge auf pH 5–6 gebracht und 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, gewaschenen Chloroformlösungen werden auf dem Wasserbad, zuletzt i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird i. Hochvak. destilliert, Sdp._{0.003} 132–136°; Ausb. 18.4 g (70% d. Th.), Destillationsrückstand: 10%.



Das Diketon gibt eine rotbraune Eisenchloridreaktion. UV-Spektrum in Chloroform: λ_{max} 291 m μ (ϵ 7270).

Im IR-Spektrum ist bei 965/cm eine geringe Absorption festzustellen (<5% *trans* C=C).

2- $[\Delta^{10}$ -Undecenoyl]-cyclopentanon (IV): In Anlehnung an Lit.⁸⁾ werden in einem 0.5-l-Dreihalskolben, versehen mit Y-Stück, Rührer und zwei Tropftrichtern, 16.9 g (0.11 Mol) 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (II) in 130 ccm trockenem Chloroform gelöst und die Tropftrichter mit Lösungen von 0.1 Mol I in 40 ccm Chloroform und 15.3 ccm (0.11 Mol) Triäthylamin in 30 ccm Chloroform gefüllt. Unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren wird bei 0° Badtemperatur die Hälfte der Säurechloridlösung eingetropt, gefolgt von der Hälfte der restlichen Enaminlösung, darauf die Hälfte der verbliebenen Säurechloridlösung, gefolgt von der Hälfte der restlichen Enaminlösung usw. Dauer insgesamt 2 1/2 Stdn. Die rotgefärbte Lösung bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Hydrolyse geschieht durch 5 stdg. Rühren und Rückflußkochen mit 15 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Wasser. Das Diketon wird durch Einengen der gewaschenen Chloroformextrakte gewonnen. Das rohe Diketon wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0.001} 130–134°, Ausb. 18.8 g (75% d. Th.), Destillationsrückstand: 14%.



Die Carbonylgruppentitration führt bei 2-Acyl-cyclopentanon zu niedrigeren Äquivalentgewichten, da vermutlich die zweite Carbonylgruppe angegriffen wird⁸⁾.

Das Diketon gibt eine blaurote Eisenchloridreaktion. UV-Spektrum in Chloroform: λ_{\max} 290 m μ (ϵ 6620).

Im IR-Spektrum ist bei 965/cm (*trans* C=C) praktisch keine Absorption festzustellen.

6-Oxo- Δ^{15} -hexadecensäure (VI): Das rohe Diketon IV aus 0.3 Mol I wird mit 0.33 Mol 5-proz. NaOH 3 Stdn. bei 150° Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Lösung wird unter Rühren mit konz. Salzsäure angesäuert und das an der Oberfläche abgeschiedene, dunkle Öl nach dem Erkalten als fester Kuchen abgehoben, gewaschen und i. Vak. über H₂SO₄/NaOH getrocknet. Nach zweimaligem Auskochen mit je 250 ccm Petroläther (40–60°) verbleiben 53 g (63% d. Th., bezogen auf Säurechlorid) einer Säure vom Schmp. 63–65°; aus Methyläthylketon: Schmp. 67–68°. Semicarbazon aus CH₃OH: Schmp. 135–136° (Lit.¹⁷⁾: 77–78°; Semicarbazon: 128–129° aus Methanol).

C ₁₆ H ₂₈ O ₃ (268.4)	COOH	C=O ¹⁵⁾	C=C ¹⁵⁾
Äquiv.-Gew.	Gef. 274 (98%)	274 (98%)	266 (101%)

Das IR-Spektrum des Methylesters zeigt keine Absorption bei 965/cm (*trans* C=C).

7-Oxo- Δ^{16} -heptadecensäure (VII): Das rohe Diketon V aus 0.3 Mol I wird mit 0.33 Mol 5-proz. Natronlauge 4 Stdn. bei 150° Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt, warm mit Salzsäure angesäuert und das abgeschiedene Rohprodukt getrocknet. Nach zweimaligem Auskochen mit je 300 ccm Petroläther werden 56.7 g (67% d. Th.) einer Säure vom Schmp. 65–67° gewonnen. Schmp. 67–68° (aus Aceton).

C ₁₇ H ₃₀ O ₃ (282.4)	COOH	C=O ¹⁵⁾	C=C ¹⁵⁾
Äquiv.-Gew.	Gef. 285 (99%)	283 (100%)	278 (102%)

Semicarbazon aus Methanol: Schmp. 115–117°.

Im IR-Spektrum des Methylesters ist praktisch keine Absorption bei 965/cm festzustellen (*trans* C=C).

Δ^{15} -Hexadecensäure (VIII): 5.37 g (0.02 Mol) VI werden mit 1.12 g (0.02 Mol) KOH und 4 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat in 20 ccm Triäthanolamin 1 Stde. auf 150° (Ölbadtemperatur) erhitzt. Danach setzt man 5.6 g (0.1 Mol) KOH, gelöst in 20 ccm Triäthanolamin, zu und erhitzt möglichst rasch im offenen Kolben auf 200° Badtemperatur. Die schäumende Lösung entwickelt nach 2 Stdn. fast kein Gas mehr. Man gießt in Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und nimmt die sich abscheidende braune Haut in 50 ccm Äther auf. Die getrocknete und mit A-Kohle entfärbte Ätherlösung hinterläßt beim Abdampfen 4.40 g (86% d. Th.) rohe Säure VIII vom Schmp. 42–43°. Aus Methyläthylketon Schmp. 44–45°.

C ₁₆ H ₃₀ O ₂ (254.4)	Im Rohprodukt gefundener Gehalt an:
	COOH = 98%; C=C ¹⁵⁾ = 97% C=O ¹⁵⁾ = 5%

Das IR-Spektrum des Methylesters zeigt eine schwache Absorption bei 965/cm (5% *trans* C=C). Im Gaschromatogramm wurde an der Carbowachs-Säule etwa 1% gesättigte Säure und praktisch keine *cis*-Olefin-carbonsäure gefunden.

Δ^{16} -Heptadecensäure (IX): In gleicher Weise wie vorstehend werden 5.65 g (0.02 Mol) VII reduziert. Die Zersetzung nahm 3 Stdn. in Anspruch. Ausb. 3.75 g (70% d. Th.) rohe Säure IX vom Schmp. 48–50°. Aus Methyläthylketon Schmp. 52–54°.

C ₁₇ H ₃₂ O ₂ (268.4)	Im Rohprodukt gefundener Gehalt an:
	COOH = 97% C=C ¹⁵⁾ = 97% C=O ¹⁵⁾ = 4%

Die Gaschromatographie des Methylesters an der Carbowachs-Säule ergab etwa 1% gesättigte Säure und wenig *cis*-Olefin-carbonsäure. Im IR-Spektrum lag eine schwache Bande bei 965/cm (< 5% *trans* C=C).

¹⁷⁾ J. PLEŠEK, Collect. czechoslov. chem. Commun. 21, 1312 [1956]; 22, 49 [1957]; C. A. 50, 9294 i [1956].