

Siegfried Hünig<sup>1)</sup> und Manfred Salzwedel<sup>2)</sup>

Synthesen mit Enaminen, X<sup>3)</sup>

## Systematische Synthese methylverzweigter Carbonsäuren

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

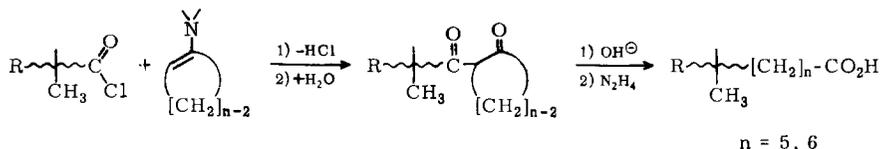
(Eingegangen am 9. August 1965)

Die Methode der Kettenverlängerung von Carbonsäuren um 5 oder 6 C-Atome wird auf ihre Eignung zum Aufbau methylverzweigter Carbonsäuren untersucht. Das Studium jedes einzelnen Reaktionsschrittes ermöglicht es, ohne Reinigung von Zwischenstufen mit ~50% Ausbeute Carbonsäuren aufzubauen, die mit Ausnahme der 3-Stellung in jeder Position eine Methylgruppe tragen können. Von entscheidender Bedeutung ist die Beeinflussbarkeit der Spaltungsrichtung von 2-Methyl-2-acyl-cyclohexanon durch die Reaktionsbedingungen.

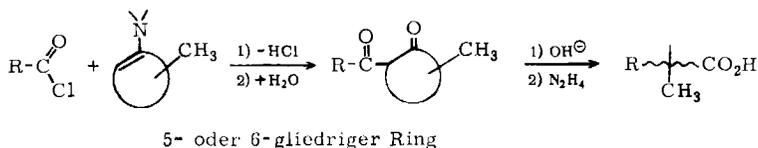
### A. Problemstellung

Wie früher gezeigt, kann man über die Acylierung der vom Cyclopentanon<sup>4)</sup> und Cyclohexanon<sup>5)</sup> abgeleiteten Enamine Carbonsäuren mit guten Ausbeuten<sup>6)</sup> um 5 bzw. 6 C-Atome verlängern. Es lag nahe, dieses Syntheseprinzip zum Aufbau verzweigter Carbonsäuren einzusetzen, wobei im folgenden nur der Aufbau methylverzweigter Säuren diskutiert wird. Zu diesem Ziel sollten prinzipiell drei verschiedene Wege führen:

1) Das zur Acylierung verwendete Säurechlorid trägt die Methylgruppe. In diesem Falle tritt die Methylgruppe in den Stellungen 7, 8, 9 . . . oder höher auf.



2) Das zur Enaminbereitung eingesetzte Cyclanon enthält die Methylgruppe. Hier kann die resultierende Carbonsäure die Methylgruppe in den Stellungen 2 bis 5 tragen.



1) Anschrift: Chemisches Institut der Universität Würzburg, Röntgenring 11.

2) Aus der Dissertat. M. Salzwedel, Univ. Marburg/Lahn 1960.

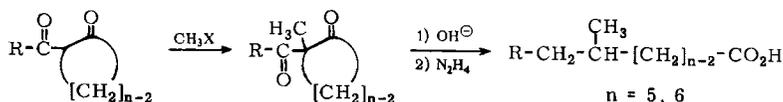
3) IX. Mittell.: S. Hünig und W. Eckardt, Chem. Ber. **95**, 2493 (1962).

4) S. Hünig und W. Lendle, Chem. Ber. **93**, 913 (1960).

5) S. Hünig, E. Lücke und E. Benzing, Chem. Ber. **91**, 129 (1958).

6) S. Hünig, E. Lücke und W. Brenninger, Organic Syntheses, Vol. 43, S. 34, John Wiley and Sons, Inc., New York 1963.

3) Das intermediäre Acylcycloanon wird C-methyliert.



Damit tritt die Methylgruppe in die Stellungen 5 oder 6 ein.

Alle drei Aufbauprinzipien ließen sich in präparativ brauchbarer Weise verwirklichen. Um die Grenzen dieser Wege kennenzulernen, war es notwendig, jeden Syntheseschritt getrennt zu studieren. Als Endstufen wurden verzweigte Octan- und Nonansäuren, vor allem aber sämtliche isomeren Methyldecansäuren angestrebt. Neben der Möglichkeit, sämtliche isolierten Zwischen- und Endprodukte gaschromatographisch zu analysieren, bot sich eine bequeme Identifizierung an, da diese Säuren bereits bekannt waren.

## B. Enamine

Die schon früher bewährten Methoden zur Gewinnung der Morpholin- und Pyrrolidin-enamine aus Cyclohexanon<sup>7,8,9)</sup> und Cyclopentanon<sup>8,9,10)</sup> wurden auf die entsprechenden Methylcycloanone übertragen. Während sich die Reaktionszeiten für das

Tab. 1. Enamine aus Methyl-cyclohexanon- und -pentanon mit Morpholin und Pyrrolidin

Enamin	Reaktionsdauer (Stdn.)	Molverhältnis Keton/Amin	% Ausb. a)	Sdp./Torr
1-Morpholino-6-methylcyclohexen-(1) <sup>b)</sup>	9	1:1.5	58	119 – 123°/12
1-Pyrrolidino-6-methylcyclohexen-(1) <sup>c)</sup>	23	1:1.1	53; 53 <sup>11)</sup>	111 – 118°/12
1-Morpholino-3-methylcyclohexen-(1) <sup>b)e)</sup>	6	1:1.5	86	121 – 124°/11
1-Morpholino-4-methylcyclohexen-(1) <sup>b)</sup>	5	1:1.5	81	125 – 126°/11
1-Morpholino-5-methylcyclopenten-(1) <sup>d)</sup>	8	1:2	72	105 – 110°/12
1-Morpholino-3-methylcyclopenten-(1) <sup>d)f)</sup>	6	1:1.5	92	104 – 107°/12

a) Die Ausbeuten sind auf das Ringketon bezogen.

b) Mit Toluol als Schlepplmittel und 0.2 Mol-% *p*-Toluolsulfonsäure.

c) Mit Benzol als Schlepplmittel und 0.2 Mol-% *p*-Toluolsulfonsäure.

d) Mit Benzol als Schlepplmittel, aber ohne Katalysator.

e) Im Gemisch mit 1-Morpholino-5-methylcyclohexen-(1).

f) Im Gemisch mit 1-Morpholino-4-methylcyclopenten-(1).

7) S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, Chem. Ber. **90**, 2833 (1957).

8) J. Szmuszkovicz in Advances in Organic Chemistry, Vol. IV, S. 1, Interscience Publishers, New York 1963.

9) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrel, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963).

10) S. Hünig und W. Lendle, Chem. Ber. **93**, 909 (1960).

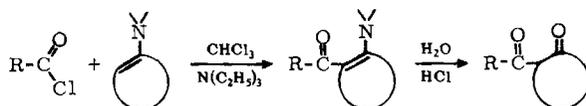
11) M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5400 (1959).

Auskreisen des Wassers aus der Toluol- bzw. Benzollösung der Komponenten durch die Methylgruppen etwa verdoppeln, liegen, wie Tab. 1 lehrt, die Ausbeuten im üblichen Bereich (72–92%). Eine plausible Ausnahme bilden die Cyclanone mit 2-ständiger Methylgruppe. Bei diesen bleibt auch bei langer Reaktionszeit die Ausbeute unterhalb 60%. Selbst Trocknung des rückfließenden Benzols mit Molekularsieb erlaubte nicht, die Ausbeute des schon bekannten 1-Pyrrolidino-6-methyl-cyclohexens-(1)<sup>11)</sup> über 53% zu treiben.

Nur im Falle des 1-Morpholino-4-methyl-cyclohexens-(1) ergibt sich die Struktur eindeutig aus der Synthese. Die Konstitution der restlichen Enamine wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

### C. Acylierung der Enamine

Auch hier ließ sich die früher entwickelte Methode<sup>7,10)</sup> – Reaktion des Enamins mit dem Säurechlorid in Chloroform mit Triäthylamin als Hilfsbase – glatt auf die ringmethylierten Enamine übertragen. Entsprechend dem Schema werden die rohen



Acyl-enamine sofort sauer hydrolysiert und die Acylcyclohexanone isoliert\*). Wie Tab. 2 zeigt, liegen die Ausbeuten an Diketon unabhängig von der Kettenlänge des Säurechlorids bei 78–82%. Nur die Enamine mit 2-ständiger Methylgruppe fallen wieder ab, obwohl die Reaktionsbedingungen – höhere Temperatur, längere Zutropfzeit

Tab. 2.  $\beta$ -Diketone durch Acylierung verschiedener Enamine

Enamin	-chlorid	Diketon	% Ausb.
1-Morpholino-cyclopenten-(1)	Valeryl-	2-Valeryl-cyclopentanon	77
1-Morpholino-cyclohexen-(1)	Butyryl-	2-Butyryl-cyclohexanon	82
1-Morpholino-cyclohexen-(1)	Isovaleryl-	2-Isovaleryl-cyclohexanon	77
1-Morpholino-4-methyl-cyclohexen-(1)	Propionyl-	4-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon	78
1-Morpholino-3-methyl-cyclohexen-(1) <sup>a)</sup>	Propionyl-	5-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon <sup>b)</sup>	80
1-Morpholino-6-methyl-cyclohexen-(1)	Butyryl-	6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon	65
1-Pyrrolidino-6-methyl-cyclohexen-(1)	Butyryl-	6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon	58

a) Im Gemisch mit 1-Morpholino-5-methyl-cyclohexen-(1).

b) Im Gemisch mit 3-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon.

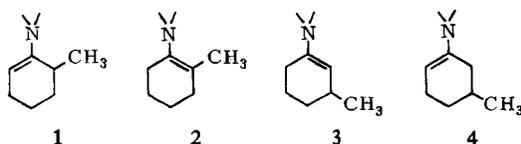
\*) Im Falle der Acylcyclopentanone ist dabei auf die leichte Ringöffnung durch starke Säure Rücksicht zu nehmen<sup>10)</sup>.

des Säurechlorids — der verminderten Nucleophilie dieser Enamine bereits angepaßt wurden. Auch die gegenüber den Morpholin-enaminen gesteigerte Nucleophilie der Pyrrolidin-enamine<sup>9)</sup> bringt hier keinen Gewinn.

Die Struktur der Methyl-acyl-cyclanone und damit der eingesetzten Enamine folgt aus den bei der Säurespaltung entstehenden Ketosäuren. Die Ergebnisse seien hier vorweggenommen.

Aus den vom Cyclopentanon und Cyclohexanon sowie 4-Methyl-cyclohexanon abgeleiteten Enaminen resultieren eindeutig die zu erwartenden 2-Acyl-cyclanone der Tab. 2.

Von den beiden möglichen Strukturen **1** und **2** für die aus 2-Methyl-cyclohexanon und Pyrrolidin bzw. Morpholin entstehenden Enamine ist praktisch ausschließlich Struktur **1** verwirklicht, da in dieser die Koplanarität von Aminrest und Doppel-



bindung am wenigsten gestört ist. Die Zuordnung folgt sowohl aus dem NMR-Spektrum<sup>8,9)</sup> als auch aus der Reaktion mit Alkylierungsmitteln<sup>8,9)</sup> und Phenylisocyanat<sup>12)</sup>, die eindeutig in 2-Stellung angreifen<sup>13)</sup>. Dementsprechend führt die Acylierung dieser Enamine mit Butyrylchlorid eindeutig zu 6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon. Die etwas niedrigere Ausbeute ist wahrscheinlich durch eine 1.3-Behinderung zwischen der axialen 6-Methylgruppe und dem Acylrest im Übergangszustand zu erklären<sup>14)</sup>.

Auch 2-Methyl-cyclopentanon wird eindeutig in 1-Morpholino-5-methyl-cyclopenten-(1) verwandelt. Die Acylierung liefert ohne Isolierung der Zwischenstufen reine 2-Methyl-carbonsäure (vgl. S. 840).

Aus 3-Methyl-cyclohexanon dagegen resultiert das Gemisch der Enamine **3** und **4**. Die Acylierung mit Propionylchlorid führt nämlich über mehrere Stufen zu 3- bzw. 5-Methyl-nonansäure im Verhältnis 3:7, wie aus dem Gaschromatogramm der Methyl-ester hervorgeht. 3-Methyl-cyclopentanon zeigt das gleiche Verhalten: Über die Acylierung des Morpholin-enamins entsteht schließlich ein ähnliches Gemisch von 3- und 4-Methyl-carbonsäuren; auch die Alkylierung von Enaminen aus 3-Alkyl-cyclopentanonen hatte zu einem Isomerengemisch geführt<sup>15,16)</sup>. 3-Methyl-cyclohexanon scheidet also für den Aufbau von 3- bzw. 5-Methyl-carbonsäuren aus, desgleichen 3-Methyl-cyclopentanon für die Synthese von 3- bzw. 4-Methyl-carbonsäuren.

<sup>12)</sup> G. A. Berchtold, J. org. Chemistry **26**, 3043 (1961).

<sup>13)</sup> Lediglich mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Chlorcyan entstehen neben 66% 6-Methyl-2-cyan-cyclohexanon 2% 2-Methyl-2-cyan-cyclohexanon<sup>11)</sup>.

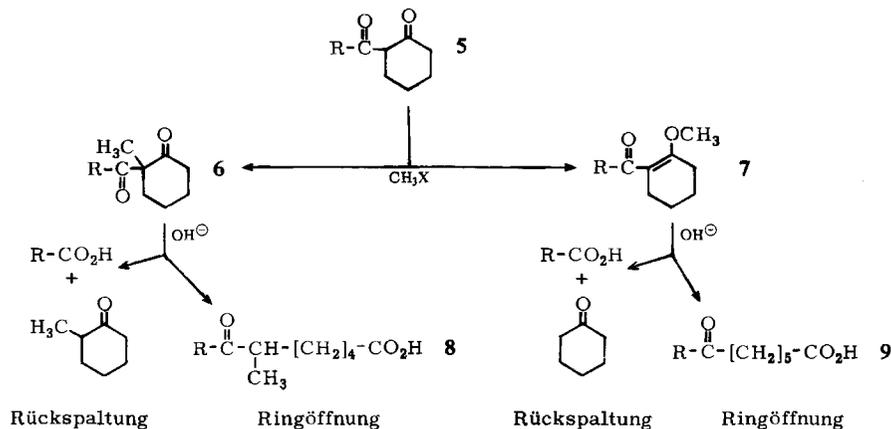
<sup>14)</sup> Vgl. hierzu W. R. N. Williamson, Tetrahedron [London] **3**, 314 (1958).

<sup>15)</sup> H. L. Lochte und A. G. Pittman, J. Amer. chem. Soc. **82**, 469 (1960); J. org. Chemistry **25**, 1462 (1960).

<sup>16)</sup> E. Demole und M. Stoll, Helv. chim. Acta **45**, 692 (1962).

## D. Methylierung von 2-Acyl-cyclopentanon und -hexanon

Bei dem naheliegenden Versuch, über die Methylierung der 2-Acyl-cyclopentanone bzw. -hexanone Carbonsäuren mit 5- bzw. 6-ständiger Methylgruppe aufzubauen, ist mit der folgenden Produktverteilung zu rechnen, die für 2-Acyl-cyclohexanone (5) abgeleitet sei:



Wie man sofort sieht, ist eine möglichst quantitative C-Methylierung zu **6** und ein hoher Anteil an Ringöffnungsprodukt **8** bei der Säurespaltung nicht nur zur Erzielung hoher Ausbeuten erforderlich. Vielmehr muß vermieden werden, daß die Ketosäuren **8** und **9** nebeneinander auftreten, da deren Trennung für präparative Zwecke ausscheidet. Die Gabelung beider Reaktionsschritte stellt eine prinzipielle Schwierigkeit dar.

### a) Methylierungen in Methanol

Die ersten Versuche — Alkylierung der 2-Acyl-cyclohexanone mit Methyljodid in Methanol bei Gegenwart von Kaliumhydroxyd — brachten ein überraschendes Ergebnis. Wie Tab. 3 lehrt, tritt zu ~90% nur C-Methylierung ein. Daneben bleiben trotz deutlichem Methyljodid- und Kaliumhydroxydüberschuß ~10% Diketon unmethyliert.

Das Methylierungsprodukt unterliegt außerdem der Säurespaltung. Diese verläuft beim Cyclohexanonderivat so rasch, daß das methylierte Diketon völlig verschwindet, während die 2-Acyl-2-methyl-cyclohexanone unter den Alkylierungsbedingungen nur zu 5% gespalten werden. Unter „Spaltung“ enthält Tab. 3 die Anteile beider Reaktionswege, die nach dem oben beschriebenen Schema zu erwarten sind. Die Carbonsäuren treten hier als Ester des Solvens-Alkohols auf. Das unmethylierte Acylcyclohexanon wird nicht angegriffen. Damit bestätigt sich die alte Erfahrung<sup>17)</sup>, daß 2,2-Dialkyl-1,3-diketone wesentlich rascher gespalten werden als ihre Monalkylderivate. Dieser Befund ist für die präparative Auswertung der Reaktionsfolge von Bedeutung (s. u.).

<sup>17)</sup> Vgl. I. c.<sup>43)</sup> sowie R. G. Pearson und E. A. Mayerle, J. Amer. chem. Soc. **73**, 926 (1951); R. G. Pearson und A. C. Sandy, ebenda **73**, 931 (1951).

Tab. 3<sup>18)</sup>. Methylierung verschiedener  $\beta$ -Diketone in wasserfreiem Methanol mit einem 20-proz. Methyljodid-Überschuß

Diketon	unmethyliertes Diketon	Methyl- diketon	Spaltung
2-Propionyl- cyclohexanon <sup>b)</sup>	12 %	83 %	5 %
2-Butyryl- cyclohexanon <sup>b)</sup>	10 %	85 %	5 %
2-Butyryl- cyclohexanon <sup>d)</sup>	10 %	82 %	8 %
2-Propionyl- cyclopentanon <sup>a)</sup>	13 %	0 %	87 %
2-Valeryl- cyclopentanon <sup>c)</sup>	10 %	0 %	90 %

Verhältnis Diketon: KOH a) 1:1; b) 1:1.1; c) 1:1.2; d) 1:1.4.

### b) Methylierung in tert.-Butylalkohol

Als diese Untersuchungen liefen, beschrieben *C. R. Hauser* und Mitarbb.<sup>19)</sup> die präparativ glatte C-Methylierung von 2-Acetyl-cyclopentanon und -cyclohexanon mit überschüssigem Methyljodid und Kalium-tert.-butylat als Base. Die Übertragung dieser Reaktion auf die Beispiele der Tab. 4 führt tatsächlich ohne jede Säurespaltung

Tab. 4. Methylierung verschiedener  $\beta$ -Diketone mit je 20-proz. Überschuß Methyljodid mit K-tert.-Butylat in tert.-Butylalkohol (20 Stdn. bei 20°)

Diketon	Gesamtausb.	unmethyliertes Diketon	:	Methyl- diketon
2-Butyryl- cyclohexanon	80 %	6	:	94
2-Valeryl- cyclopentanon	77 %	5	:	95

zu den Methyl-diketonen, die mit methanolischem Eisen(III)-chlorid keine Enolreaktion zeigen. Dieser Test ist jedoch nicht sehr empfindlich, da sich laut Blindversuch bis zu 5 % Diketon im Methyl-diketon nicht zu erkennen geben. Auch das Gaschromatogramm war bei der mäßigen Trennwirkung der benutzten Siliconsäulen in diesem Bereich nicht mehr zuverlässig. Erst das Gaschromatogramm der Produkte der Säurespaltung<sup>20)</sup> verriet die Anwesenheit von 5–6 % unmethyliertem 2-Acyl-cyclohexanon.

<sup>18)</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf das Verhältnis der gaschromatographischen Banden, deren Summe gleich 100 % gesetzt ist. Die präparativen Ausbeuten (75–80 % der laut Gaschromatogramm zu erwartenden Menge an Hauptprodukt) sollten bei größeren Ansätzen höher liegen.

<sup>19)</sup> *P. J. Hamrick jr., C. F. Hauser* und *C. R. Hauser*, *J. org. Chemistry* **24**, 583 (1959).

<sup>20)</sup> Die Werte für „unmethyliertes Diketon“ der Tab. 4 und 5 sind also nicht direkt bestimmt, sondern aus dem Gaschromatogramm der Produkte der Säurespaltung geschlossen.

### c) Methylierung in Isopropylalkohol

Diese Variante führt — bei gesteigertem Überschuß an Alkoholat und Methyljodid — am bequemsten zum Ziel (Tab. 5). Nur 1—2% des Diketons bleiben unmethyliert, wenn man die Alkylierung in wenigen Minuten bei 80° ablaufen läßt. Unter diesen Bedingungen erzeugt *Natrium*-isopropylat als Base nur wenige Prozente an

Tab. 5<sup>18)</sup>. Methylierung in wasserfreiem Isopropylalkohol mit 50-proz. Alkoholat- und 100-proz. Methyljodid-Überschuß

Ver-such	Diketon	-isopropylat	Reaktionszeit und -temp.	unmethyliert Diketon	Methyl-diketon	Spal-tung
1	2-Butyryl-cyclohexanon	Kalium-	1) 5 Min. 80° 2) 2 Std. 20°	2%	73%	25%
2	2-Butyryl-cyclohexanon	Natrium-	1) 5 Min. 80° 2) 2 Std. 20°	2%	95%	3%
3	2-Butyryl-cyclohexanon	Natrium-	3.5 Std. bei 20°	20%	65%	15%
4	2-Valeryl-cyclopentanon	Natrium-	5 Min. 80°	2%	90%	8%

Spaltprodukten, selbst im Falle des 2-Acyl-cyclopentanons. Offenbar besitzt die Geschwindigkeit der Alkylierung im Vergleich zur Säurespaltung den größeren Temperaturkoeffizienten, denn bei 20° treten bereits Spaltprodukte auf, wenn noch unmethyliertes Diketon vorliegt.

### d) Methylierung in Benzol

Setzt man 2-Butyryl-cyclohexanon bzw. 2-Valeryl-cyclopentanon in Benzol zunächst mit Kalium und dann mit überschüssigem Methyljodid um, so lassen sich die 2-Methyl-diketone mit 77 bzw. 70% Ausbeute isolieren. Beide Produkte sind fast frei von nichtmethylierten Anteilen. Diese Methode ist der Alkylierung in Isopropylalkohol gleichwertig, falls man die Methyl-diketone gewinnen will.

## E. Säurespaltung der $\beta$ -Diketone

Nach C. R. Hauser und Mitarbb.<sup>19,21)</sup> spaltet verdünnte Natronlauge 2-Acetyl- und 2-Butyryl-cyclopentanon zu 80—90% unter Ringöffnung zur entsprechenden 6-Ketosäure. Dieser hohe Anteil an Ringöffnung findet sich auch bei anderen 2-Acyl-cyclopentanonen<sup>4, 10)</sup>, während nach C. R. Hauser bei 2-Acyl-cyclohexanonen unter gleichen Bedingungen der Ring nur zu 60—65% geöffnet wird<sup>19,21,22)</sup>. Wie früher schon mitgeteilt<sup>5)</sup>, erhöht 60-proz. Kalilauge bei 100° den Anteil an Ringöffnung auf 75—85%.

Diese Ausbeuten bleiben erhalten, wenn das 2-Acyl-cyclohexanon eine 4- oder 6-ständige Methylgruppe<sup>23)</sup> trägt oder der Acylrest verzweigt ist (Tab. 6)<sup>24)</sup>.

<sup>21)</sup> R. M. Manyik, F. C. Frostick, J. J. Sanderson und C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5030 (1953).

<sup>22)</sup> C. R. Hauser, F. W. Swamer und B. I. Ringler, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4023 (1948).

<sup>23)</sup> Mit einer 3- oder 5-ständigen Methylgruppe ist das gleiche Ergebnis zu erwarten.

<sup>24)</sup> Für größere Ansätze empfiehlt sich die inzwischen entwickelte Spaltung mit Natriumhydroxyd in Glykolmonomethyläther, vgl. l. c.<sup>6)</sup>

Tab. 6. Ketosäuren durch  $\beta$ -Diketonspaltung mit 60-proz. Kalilauge

Diketon	Ketosäure	% Ausb.
6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon	7-Oxo-2-methyl-decansäure	73
4-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon	7-Oxo-4-methyl-nonansäure	76
2-Isovaleryl-cyclohexanon	7-Oxo-9-methyl-decansäure	84

Bei Anwesenheit einer 2-Methylgruppe geht nach *C. R. Hauser*<sup>19)</sup> der Anteil an Ringöffnung mit verdünnter Natronlauge für 2-Acetyl-cyclopentanon auf 65%, für 2-Acetyl-cyclohexanon sogar auf 25% zurück. Zur Synthese 5- und 6-methylierter Säuren mußten deshalb besondere Spaltungsmethoden entwickelt werden<sup>25)</sup>. Das Ergebnis ist in Tab. 7 zusammengefaßt. Danach steigert Natriummethylat als Base beim 2-Methyl-2-acetyl-cyclohexanon den Ringöffnungsanteil bereits auf 49%. Der längere 2-Butyrylrest bewirkt unter diesen Bedingungen sogar 76% Ringöffnung. Bei den angewandten Basenkonzentrationen (1.4 *n*) spielt das Kation bereits eine erhebliche Rolle: In der Reihe  $\text{Li} > \text{Na} > \text{K}$  fällt der Ringöffnungsanteil. Wesentlich drastischer wirkt sich die Natur des Alkohols aus: Kalium-isopropylat öffnet den Ring des Diketons fast quantitativ.

Tab. 7. Säurespaltung von 2-Methyl-2-acyl-cyclohexanonem unter verschiedenen Bedingungen

Acylrest	Base <sup>a)</sup>	Ringöffnung/Rückspaltung
$\text{CH}_3\text{CO}$	$\text{NaOH}$ <sup>b)</sup>	25:75
$\text{CH}_3\text{CO}$	$\text{NaOCH}_3$	49:51
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CO}$	$\text{LiOCH}_3$	86:14
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CO}$	$\text{NaOCH}_3$	76:24
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CO}$	$\text{KOCH}_3$	66:34
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CO}$	$\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$	97:3

a) 1,4–1,6 *n* im zugehörigen Alkohol.

b) 1,2 *n* in Wasser nach *l. c.*<sup>19)</sup>.

Dieser große Einfluß der Bedingungen auf das Produktverhältnis findet sich bei den entsprechenden Cyclopentanonderivaten wieder, wobei die wesentlich raschere Säurespaltung (vgl. Tab. 3) noch hinzukommt. So wird 2-Methyl-2-valeryl-cyclopentanon von Kalium-isopropylat bereits bei Raumtemperatur in 10 Minuten quantitativ gespalten, während das unmethylierte Diketon selbst nach 5 Stdn. kaum angegriffen wird (Tab. 8).

Dieser drastische Geschwindigkeitsunterschied ist für das präparative Ziel von entscheidender Bedeutung: Falls die Methylierung der 2-Acyl-cyclopentanone nicht quantitativ verläuft, reinigt sich das Reaktionsprodukt bei der Säurespaltung mit Kalium-isopropylat automatisch. Auch die Cyclohexanonderivate profitieren von diesem Verhalten.

<sup>25)</sup> *S. Hünig und M. Salzwedel, Angew. Chem.* **72**, 323 (1960).

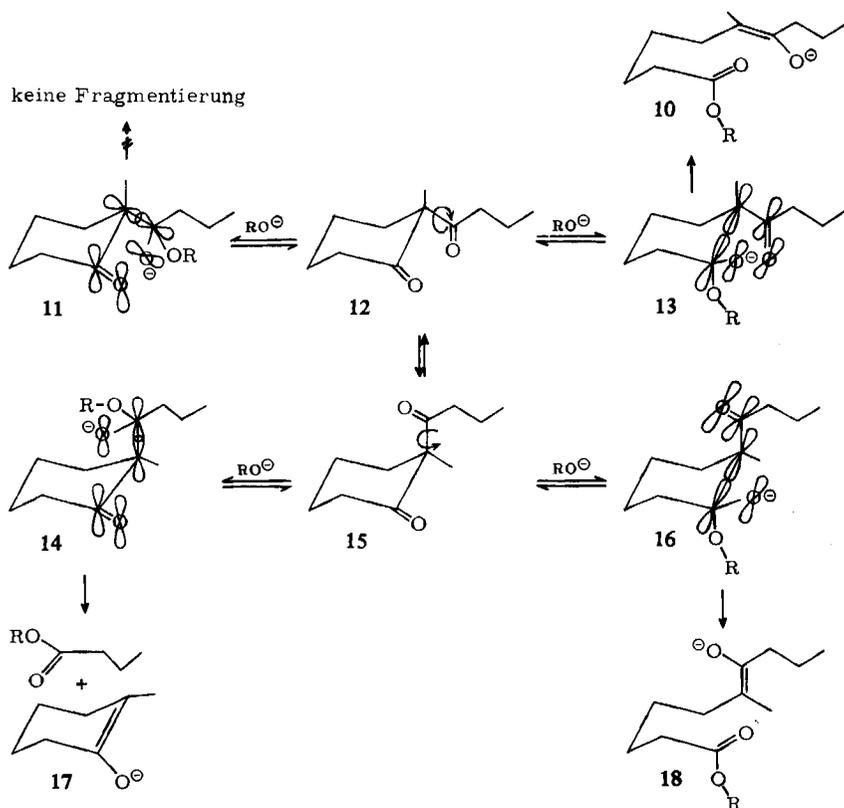
Tab. 8. Säurespaltung von 2-Valeryl-2-X-cyclopentanonen mit 1.5*n* Kalium-isopropylat in Isopropylalkohol bei 25°

X	Reaktionszeit	Ringöffnung	Rückspaltung
CH <sub>3</sub>	10 Min.	91 %	9 %
H	5 Stdn.	2 %	—

### Diskussion der spezifischen Effekte

Der starke Einfluß der soeben beschriebenen Faktoren auf die Spaltungsrichtung ist am Dreiding-Modell nur schwierig abzulesen. Wahrscheinlich stehen die folgenden Effekte im Vordergrund:

a) *Einfluß der 2-Methylgruppe*: Der Angriff der Base wird sowohl auf die Ring- als auch auf die Seitenketten-Carbonylgruppe sterisch behindert. Beim Cyclohexanoderivat ist außerdem zu erwarten, daß die Konformation 12 mit äquatorialer 2-Acylgruppe durch eine 2-Methylgruppe ihren energetischen Vorzug verliert. Die Energiedifferenz zwischen äquatorialer und axialer Anordnung einer Acylgruppe ist zwar nicht bekannt, sie dürfte aber von der Größenordnung der Methyl- (1.5–2.1 kcal) bzw. Äthyl- (1.6–2.2 kcal) oder Carbonester-Gruppe (1.0–1.2



Die eingezeichneten Orbitale beziehen sich auf den Übergangszustand

kcal) sein<sup>26)</sup>. Damit gewinnt die Konformation **15** an Bedeutung für die Säurespaltung<sup>27)</sup>. Diese ist als typische Fragmentierungsreaktion aufzufassen; sie unterliegt daher deren stereoelektronischen Anforderungen<sup>28)</sup>. Danach müssen die entstehenden p-Orbitale der zu sprengenden  $\sigma$ -Bindung im Übergangszustand sowohl mit den p-Orbitalen des Donators (hier  $-\text{O}^\ominus$ ) als auch des Acceptors (hier  $\text{>C=O}$ ) überlappen können. Beim Angriff der Base auf das Seitenkettencarbonyl trifft das nur für eine 2-Acylgruppe in axialer (**14**), nicht aber in äquatorialer (**11**) Position zu<sup>29)</sup>. Eine 2-ständige Methylgruppe wird daher über einen größeren Anteil an **15** die „Rückspaltung“ zu **17** begünstigen.

b) *Einfluß der Base*: Obwohl die Fragmentierung der axialen 2-Acylgruppe, wie in **15** angedeutet, volle Rotation erlaubt, schränkt der Acylrest infolge 1.3-Störung diesen Freiheitsgrad ein. Im Basenaddukt **14** verliert die Seitengruppe mit wachsender Raumbeanspruchung der Base ihre Beweglichkeit fast ganz. Gleichzeitig erschwert der flexible Alkylrest die Bildung von **14** oder **11** im gleichen Sinne. Da die cyclische Carbonylgruppe ohnehin keinen Rotationsfreiheitsgrad besitzt, entfallen diese Störungen bei der Bildung von **13** bzw. **16**, die beide fragmentieren können (**10** und **18**). Allerdings zwingen die beiden  $\alpha$ -ständigen Substituenten die Base in die axiale Stellung. Im ganzen ist eine Bevorzugung der Ringöffnung in der Reihe  $\text{OH} < \text{OCH}_3 < \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  verständlich, aber nicht eindeutig vorhersehbar.

c) *Einfluß des Kations*: Die nach  $\text{Li}^\oplus > \text{Na}^\oplus > \text{K}^\oplus$  abnehmende Wirkung auf die Ringöffnung entspricht der zunehmenden Dissoziation der Ionenpaare mit wachsendem Kationenradius<sup>30)</sup>.



Auf dem Umweg über Ionenpaare können die Kationen sowohl an der stärkeren Raumerfüllung der angreifenden Base als auch der Addukte **11**, **13**, **14** und **16** teilnehmen.

Wahrscheinlich ist die erhöhte Ringöffnung von 2-Acyl-cyclohexanon durch 60-proz. Kalilauge bzw. durch Natriumhydroxyd in Glykolmonomethyläther<sup>6,24)</sup> dem gleichen Effekt zuzuschreiben.

Bei 2-Acyl-cyclopentanonen liegen die Verhältnisse infolge des praktisch ebenen Ringes einfacher. Da die  $\sigma$ -Bindung der 2-Acylgruppe gegenüber der  $\pi$ -Bindung des Ringcarbonyls um etwa  $60^\circ$  verdreht ist, fragmentieren diese Diketone prinzipiell stärker unter Ringöffnung.

## F. Reduktion der Ketosäuren

Ohne Schwierigkeiten reduziert Hydrazin nach Wolff-Kishner die verzweigten Ketosäuren. Als hochsiedendes Solvens eignet sich an Stelle von Diäthylenglykol<sup>31)</sup> noch besser Triäthanolamin<sup>3,6,21,32)</sup>.

26) a) *E. L. Eliel*, Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 236, McGraw-Hill, New York 1962; b) *Angew. Chem.* **77**, 784 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 761 (1965).

27) Zum Chemismus vgl. *E. S. Gould*, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, S. 398, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962. Das hier formulierte vorgelagerte Gleichgewicht entspricht ebenfalls dem experimentellen Geschwindigkeitsgesetz  $v = k \cdot [\text{Diketon}][\text{RO}^\ominus]$ , falls das Primäraddukt geschwindigkeitsbestimmend fragmentiert.

28) Vgl. *C. A. Grob* in Theoretical Organic Chemistry, S. 114, Kekulé Symposium, Butterworth Scientific Publications, London 1959.

29) Ganz entsprechend werden Protonen am Cyclohexanon aus axialer Stellung ausgetauscht. Vgl. I. c. <sup>26a)</sup>, S. 242.

30) *O. L. Brady* und *J. Jakobovits*, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 767.

31) *Huang-Minlon*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2487 (1946); **71**, 3301 (1949).

32) *P. D. Gardner*, *L. Rand* und *G. R. Haynes*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3425 (1956).

Tab. 9. Reduktion von Keto-carbonsäuren nach der verbesserten Wolff-Kishner-Methode

-säure	reduzierte Säure	% Ausb.
6-Oxo-2-methyl-octan-	2-Methyl-octansäure	74
7-Oxo-4-methyl-nonan-	4-Methyl-nonansäure	87
7-Oxo-2-methyl-decan-	2-Methyl-decansäure	90
7-Oxo-4-methyl-decan-	4-Methyl-decansäure	89
7-Oxo-6-methyl-decan- <sup>a)</sup>	6-Methyl-decansäure	88
6-Oxo-7-methyl-decan-	7-Methyl-decansäure	83
7-Oxo-8-methyl-decan-	8-Methyl-decansäure	85
7-Oxo-9-methyl-decan-	9-Methyl-decansäure	83

<sup>a)</sup> Als Methyl ester.

### G. Präparative Synthese methylverzweigter Carbonsäuren

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, ist es möglich, auf allen Stufen der geplanten Synthese methylverzweigter Carbonsäuren einheitliche Produkte der geforderten Strukturen in guten Ausbeuten zu erhalten. Eine Ausnahme bilden lediglich 3-Methyl-carbonsäuren, die über Enamine nicht zugänglich sind. Durch Zusammenfassen mehrerer Reaktionsschritte wird die Endstufe bequem und mit Ausbeuten von ~50% erreicht. Das gilt, wie Tab. 10 lehrt, nicht nur für die als Modell gewählten Methyldecansäuren, sondern auch für kürzere und längere Carbonsäuren.

Tab. 10. Präparative Synthese von Methyl-carbonsäuren

Säurechlorid	Eingesetztes		Dargestellte Säure	% Ausb. <sup>b)</sup>
	Säurechlorid	Keton <sup>a)</sup>		
Propan-		4-Methyl-C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	4-Methyl-nonan-	52
Butan-		2-Methyl-C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	2-Methyl-decan-	40
Butan-		4-Methyl-C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	4-Methyl-decan-	55
Pentan-		C <sub>5</sub> <sup>d) e)</sup>	5-Methyl-decan-	57
Butan-		C <sub>6</sub> <sup>c) e)</sup>	6-Methyl-decan-	61
2-Methyl-pentan-		C <sub>5</sub> <sup>d)</sup>	7-Methyl-decan-	51
2-Methyl-butan-		C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	8-Methyl-decan-	47
3-Methyl-butan-		C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	9-Methyl-decan-	54
Hexan-		4-Methyl-C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	4-Methyl-dodecan-	53
4-Methyl-dodecan-		C <sub>6</sub> <sup>c)</sup>	10-Methyl-octadecan-	42 <sup>f)</sup>

<sup>a)</sup> Als Morpholin-enamin. <sup>b)</sup> Bezogen auf eingesetztes Säurechlorid. <sup>c)</sup> Cyclohexanon. <sup>d)</sup> Cyclopentanon. <sup>e)</sup> Gebildetes Diketon isoliert und methyliert. <sup>f)</sup> Wahrscheinlich nach l. c.<sup>6)</sup> zu verbessern.

Die günstigen Ausbeuten erlauben die Wiederholung der Syntheseschritte, so daß z. B. nach dem Schema Capronsäure + 4-Methyl-cyclohexanon → 4-Methyl-laurinsäure; diese + Cyclohexanon → 10-Methyl-stearinsäure, also *d,l*-Tuberculo-stearinsäure, mit 22% Gesamtausbeute rasch bereitet werden kann<sup>33)</sup>.

<sup>33)</sup> S. Hünig und M. Salzwedel, Angew. Chem. **71**, 339 (1959).

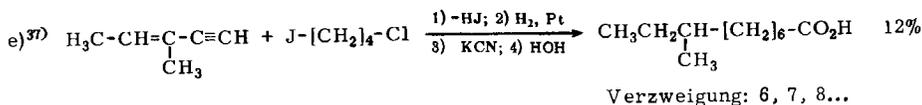
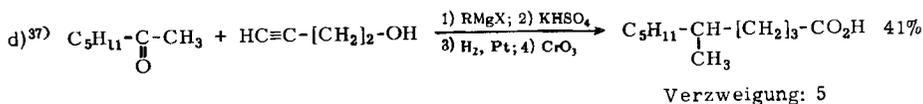
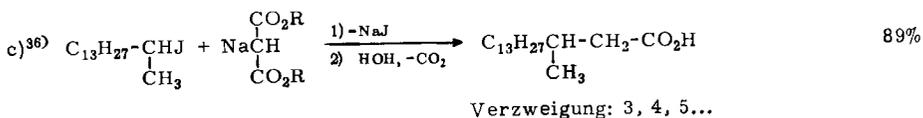
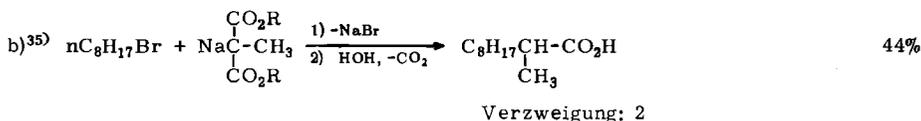
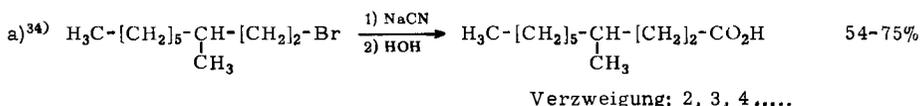
Da bei der Säurespaltung der Acylcyclanone als Nebenprodukt stets die eingesetzte Carbonsäure zurückgebildet wird, ist es zweckmäßig, die entstandene Ketosäure zu reinigen. Dieser Schritt kann unterbleiben, wenn sich End- und Ausgangssäure im Siedepunkt genügend unterscheiden. Die erste und die beiden letzten Säuren der Tab. 10 sind Beispiele für Synthesen ohne Reinigung einer Zwischenstufe.

Für die Einführung der Methylgruppe in 5- und 6-Stellung muß natürlich das 2-Acyl-cyclanon isoliert werden. Aber hier wird, wie bereits angedeutet, Methylierung und Säurespaltung zu einem Schritt zusammengefaßt.

Die Eigenschaften der isomeren Methyl-decansäuren wurden sorgfältig kontrolliert: Die Schmelzpunkte ihrer Tribromanilide entsprechen denen der Literatur.

## H. Vergleich mit anderen Methoden

Ein großer Teil bekannter Methoden zum Aufbau methylverzweigter Fettsäuren ist auf langkettige und/oder verzweigte Alkylhalogenide angewiesen, die oft nur schwer isomerenfrei zugänglich sind. Einen Überblick vermitteln die folgenden Formelbeispiele, wobei unter „Verzweigung“ die Positionen genannt sind, in die *prinzipiell* eine Methylgruppe eingeführt werden kann.

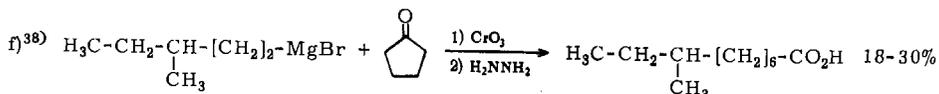


<sup>34)</sup> C. V. Wilson, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2161 (1945).

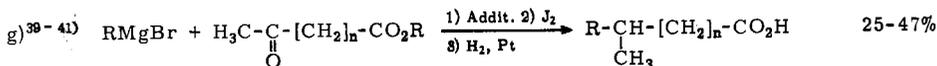
<sup>35)</sup> K. E. Schulte, W. Weißkopf und J. Kirschner, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **288**, 69 (1951).

<sup>36)</sup> G. Weitzel und J. Wojahn, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **285**, 220 (1950).

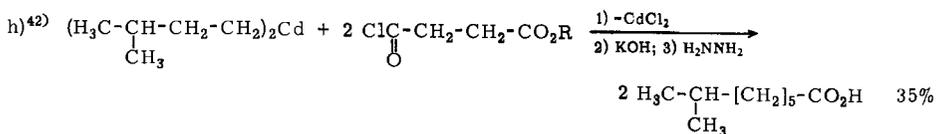
<sup>37)</sup> C. L. Leese und R. A. Raphael, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2725.



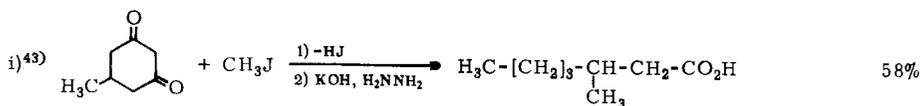
Verzweigung: 7, 8, 9...



Verzweigung: 4, 5, 6...

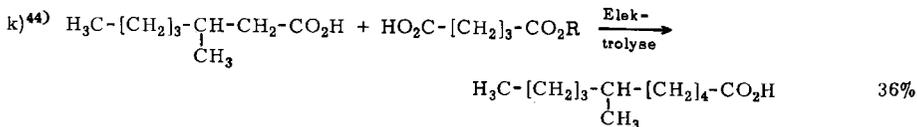


Verzweigung: 5, 6, 7...

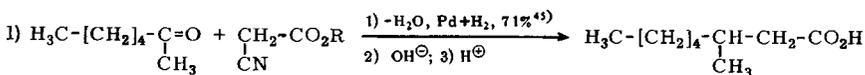


Verzweigung: 3

Ohne Alkylhalogenide arbeiten die folgenden Verfahren:



Verzweigung: 4, 5, 6...



Verzweigung: 3

Dieser Überblick läßt erkennen, daß der präparative Wert vieler Methoden durch die Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien begrenzt wird. Zur mehrfachen Verlängerung einer gegebenen Carbonsäure eignet sich nur Methode k) und — mit dem Methylketon als Zwischenstufe — l). Diese Methode schließt zugleich die Lücke im Enaminverfahren für

38) J. R. Nunn, J. chem. Soc. [London] 1951, 1740.

39) J. Cason und D. J. McLeod, J. org. Chemistry 23, 1497 (1958).

40) J. Cason, C. E. Adams, L. L. Bennett jr. und U. D. Register, J. Amer. chem. Soc. 66, 1764 (1944).

41) D. E. Ames und R. E. Bowman, J. chem. Soc. [London] 1951, 1087.

42) J. Cason, J. Amer. chem. Soc. 64, 1106 (1942).

43) H. Stetter und H. Meisel, Chem. Ber. 90, 2928 (1957).

44) R. P. Linstead, B. R. Shephard, B. C. L. Weedon und J. C. Lunt, J. chem. Soc. [London] 1953, 1538.

45) E. R. Alexander und A. C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 66, 886 (1944).

3-Methyl-säuren. Grundsätzlich trifft dies auch für i) zu. Aber nur Methyljodid alkyliert mit genügender Ausbeute am C-Gerüst, so daß die Synthese praktisch auf 3-Methyl-heptansäure beschränkt ist. Als Variation von g) dürfte sich die Grignard-Methylierung der nunmehr leicht darstellbaren Ketosäuren lohnen, womit die Methylverzweigung in Stellung 6 und 7 erschiene. Synthesen aller methylverzweigten Säuren mit z. B. 11 bis 20 C-Atomen lassen sich nach dem beschriebenen Enaminverfahren ohne weiteres entwerfen. Lediglich in einigen Fällen ist das Ausgangsmaterial schwieriger zugänglich: 3-Methyl-pentansäure für 9-Methyl-undecansäure, 5-Methyl-hexansäure für 11-Methyl-dodecansäure und 2-Methyl-hexansäure für 13-Methyl-heptadecansäure.

Zweifellos können auch die Carbonsäuren mit mehreren Methylgruppen und höheren Alkylresten als Seitenkette aufgebaut werden.

Unser Dank gilt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Untersuchung sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen/Rhein, und den *Farbenfabriken Bayer AG*, Leverkusen, für die Überlassung von Chemikalien.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nach Kofler bestimmt und korrigiert.

### Analytische Methoden:

a) *Gehaltsbestimmung der Enamine* erfolgt durch Titration des Basen- und Carbonyl-äquivalentgewichtes<sup>7)</sup>. Die Enamine der Tab. 1 entsprechen mit  $\pm 2\%$  den ber. Äquivalentgewichten.

b) *Gehaltsbestimmung der Ketosäuren* erfolgt sowohl über die Carboxyl- wie die Carbonylfunktion<sup>46,47)</sup>.

c) *Gaschromatographische Trennungen*: Beckman GC2-Gerät mit 1.83-m-Siliconsäule, 40 ccm/Min. Wasserstoff. Eichung und Identifizierung mit Reinsubstanzen. Quantitative Auswertung über das Produkt aus Bandenhöhe und Halbwertsbreite<sup>48)</sup>. Säuren werden zunächst mit Diazomethan verestert. Die Bezeichnung „Reinheit“ bezieht sich stets auf das Gaschromatogramm.

d) *Charakterisierung der Keto-carbonsäuren* als wohlkristallisierende *S*-[*p*-Brom-benzyl]-isothiuroniumsalze<sup>49)</sup>, die bei den einzelnen Säuren als *S*-Salze bezeichnet werden. Die Methyldecansäuren wurden in die literaturbekannten Tribromanilide übergeführt<sup>50)</sup>.

### Präparative Methoden:

#### A. Darstellung der Enamine

1.0 Mol *x*-Methyl-cyclohexanon, 1.5 Mol (2.0 Mol) *Morpholin*, 0.2 Mol-% = 380 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 200 ccm Toluol werden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis kein Wasser mehr übergeht. *x*-Methyl-cyclopentanone werden in Benzol ohne *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Nach Verdampfen des Solvens wird i. Vak. destilliert. Ergebnisse s. Tab. 1.

46) S. Hünig und W. Eckardt, Chem. Ber. 95, 2498 (1962).

47) J. S. Fritz, S. S. Yamamura und E. C. Bradford, Analytic. Chem. 31, 260 (1959).

48) E. Bayer, Gaschromatographie, Springer-Verlag 1959.

49) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. II, S. 492, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

50) J. Cason, J. org. Chemistry 13, 227 (1948).

**Ketone:** Reine *Kresole* werden zu 2-Methyl-<sup>51)</sup>, 3-Methyl-<sup>52)</sup> und 4-Methyl-cyclohexanolen<sup>53)</sup> hydriert, die sich mit Natriumdichromat in Schwefelsäure oxydieren lassen<sup>54,55,56)</sup>.

2-Methyl-cyclopentanon: Adipinsäure wurde verestert<sup>57)</sup>, der Ester nach Dieckmann zum 2-Äthoxycarbonyl-cyclopentanon umgesetzt<sup>58)</sup>, dieses mit Dimethylsulfat methyliert und das 2-Methyl-2-äthoxycarbonyl-cyclopentanon schließlich sauer zum 2-Methyl-cyclopentanon gespalten<sup>59)</sup>. Das erhaltene Produkt enthielt noch 3% Cyclopentanon.

3-Methyl-cyclopentanon: Die bei der oxydativen Spaltung von 4-Methyl-cyclohexanol<sup>53)</sup> entstandene 3-Methyl-adipinsäure wurde thermisch zu 3-Methyl-cyclopentanon, Wasser und CO<sub>2</sub> gespalten<sup>60)</sup>.

## B. Acylierung der Enamine und Hydrolyse zu den Diketonen

Apparatur und allgemeine Arbeitsweise siehe 1. c.<sup>3)</sup>. Sämtliche Ausbeuten sind auf eingesetztes Säurechlorid bezogen.

2-Valeryl-cyclopentanon: 0.68 Mol = 82 g Valerylchlorid in 200 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.75 Mol = 115 g 1-Morpholino-cyclopenten-(1) in 800 ccm CHCl<sub>3</sub> und 0.75 Mol = 76 g Triäthylamin, 3 Stdn. bei 5°. Ausb. 88 g (77%), Sdp.<sub>12</sub> 115–123° (Lit.<sup>61)</sup>: Sdp.<sub>11</sub> 117°, Reinheit ca. 98%.

2-Butyryl-cyclohexanon: 0.5 Mol = 54 g Butyrylchlorid in 200 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.6 Mol = 100 g 1-Morpholino-cyclohexen-(1) und 0.6 Mol = 60 g Triäthylamin in 600 ccm CHCl<sub>3</sub>, 3 Stdn. bei 40°. Ausb. 69 g (82%), Sdp.<sub>12</sub> 140–142° (Lit.<sup>22)</sup>: Sdp.<sub>20</sub> 133–135°, Reinheit >99%.

2-Isovaleryl-cyclohexanon: 0.20 Mol = 24.1 g Isovaleriansäurechlorid in 80 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.22 Mol = 36.8 g 1-Morpholino-cyclohexen-(1) und 0.22 Mol = 22.3 g Triäthylamin in 200 ccm CHCl<sub>3</sub>, 3 Stdn. bei 40°. Ausb. 28.1 g (77%), Sdp.<sub>12</sub> 128–135°<sup>62)</sup>, Reinheit 99%.

4-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon: 0.20 Mol = 18.5 g Propionylchlorid in 80 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.22 Mol = 39.9 g 1-Morpholino-4-methyl-cyclohexen-(1) und 0.22 Mol = 22.3 g Triäthylamin in 200 ccm CHCl<sub>3</sub>, 1.5 Stdn. bei 40°. Ausb. 26.2 g (78%), Sdp.<sub>11</sub> 114–120°<sup>62)</sup>.

3- und 5-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon: 0.20 Mol = 18.5 g Propionylchlorid in 80 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.22 Mol = 39.9 g 1-Morpholino-3(bzw. 5)-methyl-cyclohexen-(1) und 0.22 Mol = 22.3 g Triäthylamin in 200 ccm CHCl<sub>3</sub>, 1.5 Stdn. bei 40°. Ausb. 26.9 g (80%), Sdp.<sub>13</sub> 113 bis 123°<sup>62)</sup>.

6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon:

a) 0.20 Mol = 21.3 g Butyrylchlorid in 80 ccm CHCl<sub>3</sub>, 0.22 Mol = 36.3 g 1-Pyrrolidino-6-methyl-cyclohexen-(1) und 0.22 Mol = 22.3 g Triäthylamin in 300 ccm CHCl<sub>3</sub>, 3 Stdn. bei 35°. Ausb. 21 g (58%), Sdp.<sub>12</sub> 126–133°<sup>62)</sup>.

b) 1-Morpholino-6-methyl-cyclohexen-(1) wurde wie vorstehend acyliert: 22.6 g (65%), Sdp.<sub>12</sub> 126–133°<sup>62)</sup>. Reinheit 99%.

51) H. E. Ungnade und D. V. Nightingale, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1218 (1944).

52) J. E. Nickels und W. Heintzelman, J. org. Chemistry **15**, 1142 (1950).

53) H. E. Ungnade und A. D. McLaren, J. Amer. chem. Soc. **66**, 118 (1944).

54) F. K. Signaigo und P. L. Cramer, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3326 (1933).

55) L. T. Sandborn, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 333.

56) H. E. Ungnade und A. D. McLaren, J. org. Chemistry **10**, 29 (1945).

57) V. M. Mićović, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 264.

58) P. S. Pinkney, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 116.

59) W. Hüchel und H. D. Sauerland, Chem. Ber. **87**, 1003 (1954).

60) A. I. Vogel, J. chem. Soc. [London] **1931**, 907.

61) M. Lamant, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **246**, 2380 (1958).

62) Die Identität dieser Verbindungen ist durch die Struktur der Folgeprodukte gesichert.

### C. Methylierung der 2-Acyl-cyclanone

#### a) In Methanol

Zu 50 mMol *Diketon* und 60 mMol *Methyljodid* in 10 ccm unter Rückfluß siedendem Methanol werden 60 mMol *KOH* in 10 ccm Methanol langsam zugetropft. Die mit konz. Schwefelsäure neutralisierte Lösung wird mit äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach Abdampfen des Äthers wird chromatografiert. Ergebnisse s. Tab. 3.

*Methylierung von 2-Valeryl-cyclopentanon*: 0.10 Mol = 16.8 g *Diketon* und 0.12 Mol = 17 g *Methyljodid* in 20 ccm Methanol wurden tropfenweise mit der Lösung von 0.12 Mol *KOH* in 20 ccm Methanol versetzt. Bei gleichzeitigem Erhitzen zum Sieden setzte die Reaktion unter Abscheidung von KJ ein. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Eisschrank aufbewahrt, vom KJ abfiltriert (Zusammensetzung des Rohproduktes: Tab. 3) und nach Abdampfen des Methanols destilliert. Ausb. an *6-Oxo-5-methyl-decansäure-methylester*: 15.9 g (88%), Sdp.<sub>12</sub> 135–145°<sup>62</sup>). Er war mit 5% unmethyliertem *Diketon* verunreinigt.

#### b) In *tert.*-Butylalkohol in Anlehnung an C. R. Hauser<sup>19</sup>)

*Methylierung von 2-Butyryl-cyclohexanon*: 60 mg-Atom *Kalium* wurden in 100 ccm *tert.*-*Butylalkohol* unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 50 mMol *Diketon* wurden 60 mMol *Methyljodid* unter Eiskühlung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde am nächsten Tag aufdestilliert und ergab 7.3 g (80%) *6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon*, Sdp.<sub>12</sub> 121–128°<sup>62</sup>). Der Anteil an unmethyliertem *Diketon* betrug laut Gaschromatogramm 6%<sup>20</sup>). Enolreaktion: positiv.

*Methylierung von 2-Valeryl-cyclopentanon*: Arbeitsweise wie vorstehend. Ausb. 70 g (77%) *2-Methyl-2-valeryl-cyclopentanon*. Sdp.<sub>12</sub> 121–128°<sup>62</sup>). Unmethyliertes *Diketon*: 5%<sup>20</sup>). Enolreaktion: negativ.

#### c) In Isopropylalkohol

Versuche 1–3 der Tab. 5: Die Lösung von 37 mg-Atom *Alkalimetall* in 30 ccm *Isopropylalkohol* wird mit 25 mMol *Diketon* und 50 mMol *Methyljodid* versetzt. Nach der Reaktion wird mit konz. Schwefelsäure neutralisiert, mit Diazomethan in Äther behandelt und das Gaschromatogramm aufgenommen.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Methyl-2-acyl-cyclopentanonen*: In einem 100-ccm-Kolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr tropft man zu einer Lösung von 75 mg-Atom *Natrium* in 1 Mol absol. *Isopropylalkohol* das Gemisch von 50 mMol *2-Acyl-cyclopentanon* und 0.10 Mol *Methyljodid*. Unter starker Erwärmung fällt Natriumjodid aus. Nach 5 Min. Rückflußkochen neutralisiert man mit konz. Schwefelsäure, saugt vom Salz ab und destilliert nach Abdampfen des Solvens i. Vak.

*2-Methyl-2-valeryl-cyclopentanon* (Versuch 4 der Tab. 5): Ausb. 9.1 g (75%); Sdp.<sub>12</sub> 123–129°; Reinheit ca. 98%<sup>62</sup>).

#### d) In Benzol

In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Trockenrohren werden 100 ccm Benzol, 0.10 Mol *2-Acyl-cyclanon* und 0.15 g-Atom *Kalium* bis zum Schmelzen des Metalles erhitzt. Beim kräftigen Rühren tritt glatt Salzbildung unter Wasserstoffentwicklung ein (15–60 Min.). In die warme Lösung tropft man 0.20 Mol *Methyljodid* und rührt, bis eine Probe keine Enolreaktion mehr zeigt. Die filtrierte Lösung wird abgedampft und das Rohprodukt i. Vak. destilliert.

*2-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon*: Ausb. 14.0 g (77%), Sdp.<sub>11</sub> 121–128°, Reinheit 98%<sup>62</sup>).

*2-Methyl-2-valeryl-cyclopentanon*: Ausb. 12.8 g (70%), Sdp.<sub>11</sub> 121–128°, Reinheit 95%.

### D. Säurespaltung

a) Mit 60-proz. Kalilauge: 0.10 Mol *Diketon* und 0.30 Mol *KOH* in 11 ccm Wasser werden getrennt in Bechergläsern auf 100° erhitzt. Unter Rühren mit dem Thermometer fügt man die Lauge zum *Diketon*, wobei die Temperatur auf etwa 130° ansteigt. Nach 5 Min. verdünnt man mit 250 ccm Wasser und versetzt vorsichtig mit 10-proz. Salzsäure bis zur Aufhellung, wobei die Lösung alkalisch bleiben muß. Nach Ausschütteln mit 2mal 30 ccm Chloroform wird stark angesäuert und die ausgefallene *Ketosäure* mit Chloroform extrahiert. Reinigung durch Destillation oder Umkristallisation aus Eisessig mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure.

*7-Oxo-2-methyl-decansäure*: Aus 23.6 g *6-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon* entstehen 18.0 g (73%) vom Sdp.<sub>0.007</sub> 128–130°.

$C_{11}H_{20}O_3$  (200.3) Äquiv.-Gew. CO: 202;  $CO_2H$ : 195

*S-Salz*: Schmp. 128–129°.

*7-Oxo-4-methyl-nonansäure*: Aus 26.2 g *4-Methyl-2-propionyl-cyclohexanon* entstehen 22.0 g (76%) vom Sdp.<sub>0.003</sub> 120–125°.

$C_{10}H_{18}O_3$  (186.3) Äquiv.-Gew. CO: 185;  $CO_2H$ : 189

*S-Salz*: Schmp. 129–130°.

*7-Oxo-9-methyl-decansäure*: Aus 19.1 g *2-Isovaleryl-cyclohexanon* entstehen 17.3 g (84%) vom Sdp.<sub>0.002</sub> 125–126°.

$C_{11}H_{20}O_3$  (200.3) Äquiv.-Gew. CO: 202;  $CO_2H$ : 202

*S-Salz*: Schmp. 145–146°.

#### b) Mit Alkoholaten

*Spaltung von 2-Methyl-2-acetyl-cyclohexanon*: 60 mMol *2-Methyl-2-acetyl-cyclohexanon*<sup>19)</sup> wurden mit 70 mg-Atom Natrium in 40 ccm *Methanol* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Neutralisation mit konz. Schwefelsäure und Zusatz von äther. Diazomethanolung wurde vom Natriumsulfat abgesaugt, eine Probe gaschromatographiert (Tab. 7), das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Destillation i. Vak. gereinigt. Ausb. 5.4 g (49%) *7-Oxo-6-methyl-octansäure-methylester*, Sdp.<sub>12</sub> 120–124°, Reinheit 99%<sup>62)</sup>.

*Spaltung von 2-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon*: 10 mMol *Diketon* wurden mit 11 mg-Atom Lithium, Natrium oder Kalium in 6.4 g *Methanol* bzw. mit 12 mg-Atom Kalium in 6.0 g *Isopropylalkohol* 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung (ohne Destillation) wie vorstehend. Ergebnisse: Tab. 7.

*Spaltung von 2-Methyl-2-valeryl-cyclopentanon* wie vorstehend, jedoch nur 10 Min. bei ~25°. Vgl. Tab. 8.

### E. Reduktion der Ketosäuren

In einem 500-ccm-Rundkolben werden 0.10 Mol *Ketosäure* oder *-ester*, 0.20 Mol *Kaliumhydroxyd* in 100 ccm Triäthanolamin und 40 bis 50 ccm 80–90-proz. *Hydrazinhydrat* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann fügt man die heiße Lösung von 0.30 Mol *Kaliumhydroxyd* in 100 ccm Triäthanolamin hinzu und erhitzt im offenen Kolben auf 195°, bis kein Gas mehr entwickelt wird (3–5 Stdn.). Das lästige Schäumen kann durch Absaugen der Dämpfe mittels eines in den Kolbenhals ragenden Glasrohres vermieden werden. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird in 500 ccm Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure stark angesäuert und die ausfallende Säure mit Chloroform extrahiert. Reinigung durch Destillation oder Umkristalli-

*4-Methyl-nonansäure*: 18.6 g (0.10 Mol) *7-Oxo-4-methyl-nonansäure* lieferten 15.0 g (87%) vom Sdp.<sub>11</sub> 141–145° (Lit.<sup>63</sup>); Sdp.<sub>10</sub> 152–153°).

$C_{10}H_{20}O_2$  (172.3) Äquiv.-Gew.: 170

*S-Salz*: Schmp. 139.5–141.5°.

*2-Methyl-decansäure*: 10.1 g (50 mMol) *7-Oxo-2-methyl-decansäure* lieferten 8.3 g (90%) vom Sdp.<sub>12</sub> 158–160.5° (Lit.<sup>64</sup>); Sdp.<sub>4</sub> 135–137°).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 109.5–110.5° (Lit.<sup>64</sup>); 110–110.5°).

*6-Methyl-decansäure*: 6.5 g (30 mMol) *7-Oxo-6-methyl-decansäure-methylester* (Sdp.<sub>12</sub> 121–124°, aus Spaltungsversuchen von 2-Methyl-2-butyryl-cyclohexanon mit Natriummethylat) lieferten 4.1 g (88%) vom Sdp.<sub>12</sub> 159–165° (Lit.: Sdp.<sub>17</sub> 160–164°<sup>64</sup>); Sdp.<sub>18</sub> 164–165°<sup>65</sup>).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 188

*Tribromanilid*: Schmp. 104–105° (Lit.: 104.5°<sup>64</sup>); 104.5°<sup>65</sup>).

*9-Methyl-decansäure*: 12.0 g (50 mMol) *7-Oxo-9-methyl-decansäure* lieferten 9.3 g (83%) vom Sdp.<sub>12</sub> 158–161° (Lit.: Sdp.<sub>2</sub> 122–124°<sup>64</sup>); Sdp.<sub>23</sub> 174–175°<sup>65</sup>).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 124–126° (Lit.<sup>64</sup>); 124.5°).

#### F. Synthese methylverzweigter Carbonsäuren mit nur teilweiser Reinigung der Zwischenstufen

*2-Methyl-octansäure*: 9.25 g (0.10 Mol) *Propionylchlorid*, 18.4 g (0.11 Mol) *1-Morpholino-5-methyl-cyclopenten-(1)* und 11.1 g (0.11 Mol) *Triäthylamin* wurden nach B) umgesetzt; das rohe *Diketon* wurde durch zweistündiges Kochen mit 10-proz. *Natronlauge* gespalten und nach D) die rohe *Ketosäure* isoliert. Diese wurde direkt nach E) reduziert zu 7.8 g (49%) *2-Methyl-octansäure* vom Sdp.<sub>12</sub> 131–132° (Lit.<sup>63</sup>); Sdp.<sub>4</sub> 86–90°).

$C_9H_{18}O_2$  (158.2) Äquiv.-Gew.: 159

*S-Salz*: Schmp. 144.5–146°.

*4-Methyl-nonansäure*: Das aus 9.25 g (0.10 Mol) *Propionylchlorid*, 19.9 g (0.11 Mol) *1-Morpholino-4-methyl-cyclohexen-(1)* und 11.2 g (0.11 Mol) *Triäthylamin* erhaltene rohe *Diketon* wurde nach D a) gespalten und die rohe *Ketosäure* nach E) reduziert. Ausb. 9.0 g (52%) *4-Methyl-nonansäure*<sup>64</sup>) vom Sdp.<sub>11</sub> 141–146° (Lit.<sup>64</sup>); Sdp.<sub>10</sub> 152–153°).

$C_{10}H_{22}O_2$  (172.3) Äquiv.-Gew.: 173

*S-Salz*: Schmp. 139–141°.

#### *4-Methyl-decansäure*

a) Das aus 21.3 g (0.20 Mol) *Butansäurechlorid*, 39.9 g (0.22 Mol) *1-Morpholino-4-methyl-cyclohexen-(1)* und 22.3 g (0.22 Mol) *Triäthylamin* nach B) erhaltene rohe *Diketon* wurde nach D) gespalten und lieferte *7-Oxo-4-methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>0.002</sub> 134–135°, 24.8 g (62%).

$C_{11}H_{20}O_3$  (200.3) Äquiv.-Gew. CO: 202; CO<sub>2</sub>H: 202

*S-Salz*: Schmp. 126–127°.

b) 20.0 g (0.10 Mol) *Ketosäure* lieferten, nach E) reduziert, 16.5 g (89%) *4-Methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>12</sub> 159–165° (Lit.<sup>34</sup>); Sdp.<sub>10</sub> 152–153°).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 96–96.5° (Lit.<sup>34</sup>); 96–97°).

<sup>63</sup>) H. D. Zook und R. N. Goldey, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3975 (1953).

<sup>64</sup>) G. Weitzel und J. Wajahn, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **287**, 65 (1951).

<sup>65</sup>) N. Polgar und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1945**, 389.

**5-Methyl-decansäure:** 8.4 g (50 mMol) *2-Valeryl-cyclopentanon* (s. o.) und 14.1 g (0.10 Mol) *Methyljodid* wurden nacheinander zu einer warmen Lösung von 3.9 g (0.10 g-Atom) *Kalium* in 80 ccm absol. *Isopropylalkohol* gegeben. Unter Aufsieden schied sich *Kaliumjodid* ab. Nach weiterem Sieden (5 Min.) wurde die erkaltete Lösung mit 1.85 g (50 mg-Atom) *Kalium* in ca. 20 ccm *Isopropylalkohol* versetzt. Nach 15 Min. bei 25° wurde das Solvens i. Vak. abgezogen und der Rückstand direkt nach E) reduziert. Ausb. 6.9 g (74 %) *5-Methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>12</sub> 156–158° (Lit.: Sdp.<sub>2</sub> 117–119°<sup>34</sup>), Sdp.<sub>20</sub> 167–168°<sup>65</sup>).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 94–95° (Lit.: 96–96.5°<sup>34</sup>); 95.5°<sup>65</sup>).

**6-Methyl-decansäure:** 8.4 g (50 mMol) *2-Butyryl-cyclohexanon* wurden wie voranstehend methyliert, gespalten (hier jedoch 30 Min. Sieden unter Rückfluß) und der rohe *Ketoester* nach E) reduziert. Ausb. 7.1 g (76 %) *6-Methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>12</sub> 158–159° (Lit.: Sdp.<sub>17</sub> 160–164°<sup>60</sup>), Sdp.<sub>18</sub> 164–165°<sup>64</sup>).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 189

*Tribromanilid*: Schmp. 104–105° (Lit.<sup>34,65</sup>): 104.5°).

#### *7-Methyl-decansäure*

a) Das aus 41.0 g (0.30 Mol) *2-Methyl-valeriansäurechlorid*, 59.0 g (0.45 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)* und 34 g (0.33 Mol) *Triäthylamin* nach B) erhaltene rohe *Diketon* wurde durch 2stdg. Kochen mit 10-proz. *Natronlauge* (0.33 Mol) gespalten. Ausb. 37.0 g (62 %) *6-Oxo-7-methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>0,003</sub> 118–119°.

$C_{11}H_{20}O_3$  (200.3) Äquiv.-Gew. CO: 199; CO<sub>2</sub>H: 201

*S-Salz*: Schmp. 147–148°.

b) 13.0 g (65 mMol) *Ketosäure* wurden nach E) reduziert. Ausb. 10.1 g (83 %) *7-Methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>10</sub> 157–158° (Lit.<sup>65</sup>): Sdp.<sub>15</sub> 161–162°).

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 117.5–118° (Lit.<sup>65</sup>): 118°).

#### *8-Methyl-decansäure*

a) Das aus 24.1 g (0.20 Mol) *2-Methyl-buttersäurechlorid*, 36.8 g (0.22 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* und 22.6 g (0.22 Mol) *Triäthylamin* nach B) erhaltene rohe *Diketon* wurde nach D a) gespalten. Ausb. 21.1 g (55 %) *7-Oxo-8-methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>0,001</sub> 135–138°.

$C_{11}H_{20}O_3$  (200.3) Äquiv.-Gew. CO: 199; CO<sub>2</sub>H: 202

*S-Salz*: Schmp. 147–148°.

b) 20.0 g (0.10 Mol) *Ketosäure* wurden nach E) reduziert. Ausb. 15.8 g (85 %) *8-Methyl-decansäure* vom Sdp.<sub>11</sub> 161–164°.

$C_{11}H_{22}O_2$  (186.3) Äquiv.-Gew.: 187

*Tribromanilid*: Schmp. 125–126°; *Amid*: Schmp. 87–88° (Lit.<sup>66</sup>): 87.1°).

**4-Methyl-dodecansäure:** Das aus 40.4 g (0.30 Mol) *Capronsäurechlorid*, 60 g (0.33 Mol) *1-Morpholino-4-methyl-cyclohexen-(1)* und 33.4 g (0.33 Mol) *Triäthylamin* nach B) erhaltene rohe *Diketon* wurde nach D a) gespalten und nach E) reduziert. Ausb. 34.3 g (53 %) *4-Methyl-dodecansäure* vom Sdp.<sub>0,03</sub> 122–123° (Lit.<sup>64</sup>): Sdp.<sub>14</sub> 174–176°).

$C_{13}H_{26}O_2$  (214.3) Äquiv.-Gew.: 217

*S-Salz*: Schmp. 138–139°.

<sup>66</sup>) A. W. Weitkamp, J. Amer. chem. Soc. 67, 447 (1945).

*10-Methyl-octadecansäure*: 12.1 g (52 mMol) *4-Methyl-dodecansäurechlorid*, 10.4 g (62 mMol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* und 6.3 g (62 mMol) *Triäthylamin* wurden nach B) umgesetzt und das rohe *Diketon* durch 2stdg. Rückflußkochen mit 40 ccm *2 n NaOH* gespalten. 15.8 g rohe *Ketosäure* wurde nach E) reduziert. Ausb. 6.50 g (42%) *10-Methyl-octadecansäure* vom Sdp.<sub>0.18</sub> 174–176°; Schmp. 25–25.5°; *S-Salz*: Schmp. 137–138.5°. Schmp. von *d,l*-10-Methyl-stearinsäure 25.4–26.1°<sup>67)</sup>.

$C_{19}H_{38}O_2$  (298.5) Äquiv.-Gew.: 299

<sup>67)</sup> F. S. Prout, J. Cason und A. W. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1233 (1947); **70**, 298 (1948). [388/65]