

Notiz zu den 4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäuren

VON HERMANN SCHUBERT UND ROLAND HACKEL¹⁾

Mit 3 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Es werden die Trennung der bei der katalytischen Hydrierung der Diphenyl-4-carbonsäure mit PtO₂ in Eisessig anfallenden stereoisomeren Carbonsäuren durch fraktionierte Kristallisation und über Thioharnstoffschlußverbindungen, das Zustandsdiagramm des binären Systems und Isomerisierungsverfahren beschrieben. Die IR-Spektren der Säuren werden angegeben.

Die ersten Angaben über die katalytische Hydrierung der Diphenyl-4-carbonsäure — mit einem WILLSTÄTTER-Kontakt in saurer Lösung — haben J. RANEDO und A. LEON²⁾ gemacht. Die Autoren beschreiben die Auftrennung des Stereoisomerengemisches in 2 Komponenten mit dem Schmp. 76–78° und Schmp. 105°. L. F. FIESER und Mitarb.³⁾, die 1948 die Druckhydrierung des Esters und die der freien Carbonsäure mit PtO₂ in Eisessig studierten, konnten die Daten der Spanier nicht bestätigen. Sie erhielten sowohl bei der Druckhydrierung als auch unter normalen Bedingungen ein Gemisch der beiden Stereoisomeren, an dem alle unternommenen Fraktionierungsbemühungen erfolglos blieben. Die Isolierung der reinen trans-4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure vom Schmp. 162° gelang erst durch einen recht langwierigen Isomerisierungsprozeß mit ~34% Ausbeute. Das daraus hergestellte trans-Amid schmolz bei 203°. Unter Berücksichtigung der Temperaturkorrektur entspricht das dem hochschmelzenden Amid vom Schmp. 197°, das die Spanier erhielten. Da dieses aber aus beiden Säuren entstand, schlossen L. F. FIESER und Mitarb.³⁾, daß keine der früher isolierten Formen der 4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäuren sterisch einheitlich vorgelegen hat.

Nach E. W. EMMERT⁴⁾ ist das Natriumsalz der Carbonsäure — auch hier wird ein Stereoisomerengemisch geprüft worden sein — hoch tuberkulostatisch.

¹⁾ Aus der Diplomarbeit R. HACKEL, Halle 1959.

²⁾ J. RANEDO u. A. LEON, *Ann. soc. espan. Fis. Quim* **21**, 270 (1923); *Z.* **95**, I 768 (1924).

³⁾ L. F. FIESER u. Mitarb., *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3191 (1948).

⁴⁾ E. W. EMMERT, *Ann. Rev. Tuberc* **53**, 83 (1946).

Die eigenen Arbeiten führten uns zu diesem Problem, weil wir hofften, ausgehend von der reinen trans- und der noch nicht beschriebenen cis-4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure zu sterisch einheitlichen [Dicyclohexyl(4)]-imidazolen zu gelangen.

Den Angaben von L. F. FIESER³⁾ folgend, kann man 10 g Diphenyl-4-carbonsäure mit PtO₂ in Eisessig in 7 bis 9 Stunden hydrieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80proz. Essigsäure erhält man in 85–90proz. Ausbeute ein Säuregemisch, das von 72–96° schmilzt. Wie durch die Hydrierung vieler 4-Alkylbenzoesäuren bekannt, war auch hier zu erwarten, daß die cis-Form im Hydriergemisch überwiegen sollte. Unter Einhaltung gewisser Bedingungen für die fraktionierte Kristallisation erhält man in 45proz. Ausbeute daraus die bisher unbekannte cis-Form vom Schmp. 102–103°. Die Aufarbeitung der Mutterlaugen zur Isolierung der darin angereicherten trans-Form ist uns nicht gelungen.

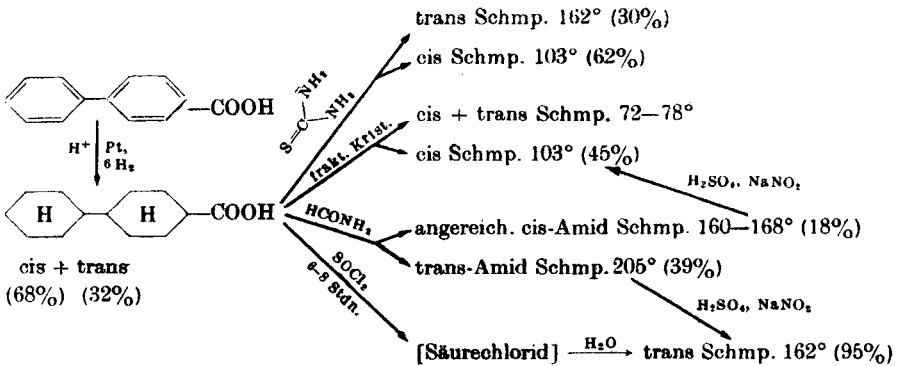


Abb. 1. Trennschema des Hydriergemisches

Beim Versuch zur Trennung über eine Einschlußverbindung mit Thioharnstoff, wie sie kürzlich von P. E. VERKADE und Mitarb.⁵⁾ für einige 4-Alkyl-cyclohexancarbonsäuren mit Erfolg angewendet wurde, haben wir die beiden reinen stereoisomeren Formen mit einem so unbedeutenden Trennverlust erhalten, daß damit auch gleichzeitig die Frage über die Zusammensetzung des Hydriergemisches beantwortet werden kann. Danach liegen die cis- und trans-Form im Verhältnis von ~70:30 vor. Die trans-Form, für die die e,e-Konformation der Substituenten am Cyclohexangerüst anzunehmen ist, wird in Form ihrer ziemlich gestreck-

⁵⁾ P. E. VERKADE u. Mitarb., Proc. Kon. nederl. Akad. Wetensch. Ser. B **62**, 147 (1959).

ten Diassoziat in die Kanäle aufgenommen. Die Assoziat der anderen Stereoform lassen bei beträchtlicher Winkelung den Einbau nicht mehr zu.

Die cis-Säure wurde durch den p-Bromphenacyl-ester und durch das Amid vom Schmp. 172° charakterisiert. Bei dessen Bereitung über das Säurechlorid führen Temperaturen $>35^\circ$ beim Behandeln der Carbonsäure mit Thionylchlorid stets zur Isomerisierung. Die Bedingungen der Säurechloridherstellung sind der Schlüssel für die so einfache Gewinnung der beständigeren trans-Form. Jedes Gemisch, sei es das aus der Hydrierung oder eines mit geringerem Anteil der trans-Form, läßt sich durch 6–8stündiges Kochen mit überschüssigem Thionylchlorid praktisch vollständig in die trans-Form umlagern. Nach einmaligem Umkristallisieren ist diese schmelzpunktrein. Durch mehrstündiges Kochen des Hydriergemisches mit Formamid wird der Anteil der trans-Form soweit erhöht, daß das reine trans-Amid leicht zu isolieren ist. Die Aufarbeitung

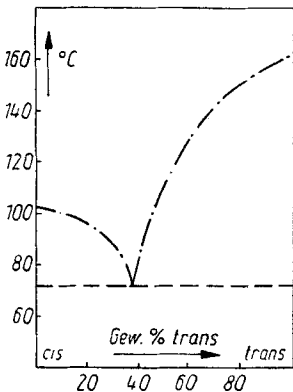


Abb. 2. Zustandsdiagramm cis-/trans-4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure

Gemisch liegt etwa bei 62% cis und 38% trans. Mit der Hydrierung der p-t-Butyl-benzoesäure⁶⁾ als Analogiefall für einen sehr kompakten Substituenten in der 4-Stellung besteht eine weitgehende Übereinstimmung.

Somit werden die ersten Beobachtungen über die Zusammensetzung der Hydrierungsprodukte der Diphenyl-4-carbonsäure in folgender Weise verständlich. Die als höher schmelzende Form abgegebene Säure war die cis-Form, die „Komponente“ vom Schmp. 76–78° ein stark mit der trans-Form angereichertes Gemisch. Die nicht beachtete Isomerisierungs-

der Mutterlaugen für das cis-Amid geht über eine hoch angereicherte Form vom Schmp. 160–168° – das annähernd dem tiefer schmelzenden Amid von J. RANEDO und A. LEON²⁾ entspricht – nicht hinaus. In konz. H_2SO_4 lassen sich beide Amide mit Natriumnitrit zu den entsprechenden sterisch einheitlichen Säuren verseifen. Das binäre System beider Säuren zeigt ein einfaches Eutektikum. Nach dem Schmelzverhalten und dem Ergebnis der fraktionierten Kristallisation kann das Hydriergemisch nur „links“ vom Eutektikum liegen. Seine Zusammensetzung läßt sich in Übereinstimmung mit der Trennung über die Einschlußverbindung mit ~68% cis- und ~32% trans-Säure ablesen. Das eutektische

⁶⁾ R. D. STOLOW, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5806 (1959).

möglichkeit beim Kochen mit Thionylchlorid für die Charakterisierung als Amide über die Säurechloride führt immer zu dem höher schmelzenden und schwerer löslichem Amid der *trans*-Säure.

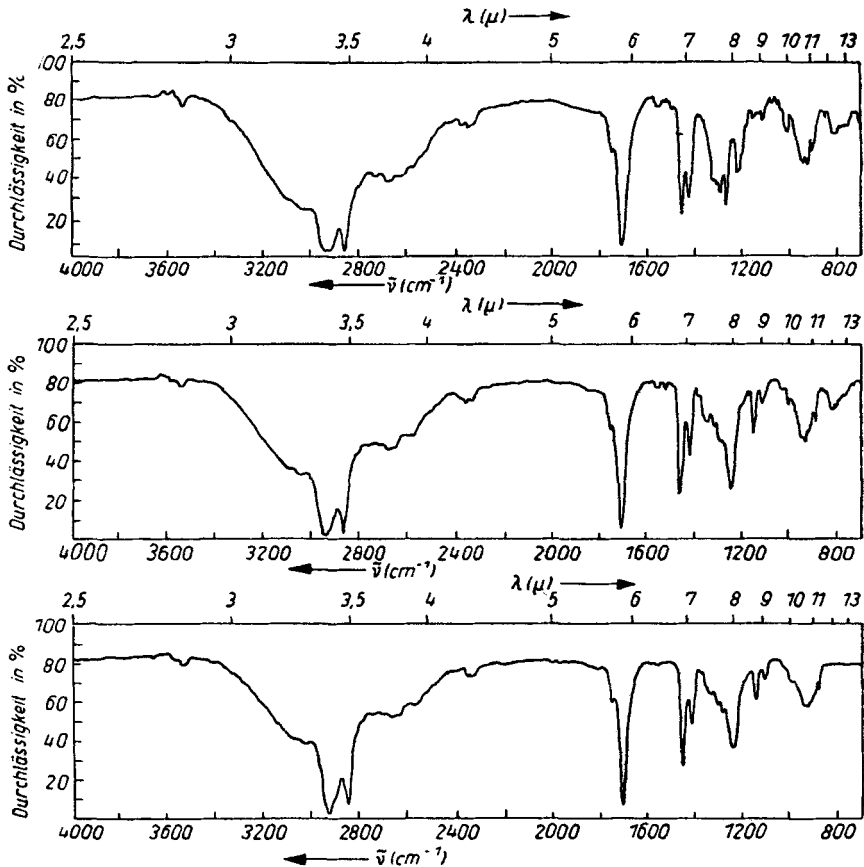


Abb. 3. IR-Spektren der 4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure. a) *trans*-, b) *cis*-Säure, c) Hydriergemisch

Beschreibung der Versuche⁷⁾

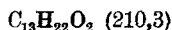
Diphenyl-4-carbonsäure: Aus *p*-Phenyl-acetophenon durch Oxydation mit NaOCl nach L. F. FIESER und Mitarb.³⁾. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Eisessig schöne Nadeln vom Schmp. 227–228°.

Katalytische Hydrierung (Standardansatz): 10 g vorst. Säure werden in 60 ml Eisessig mit 5 g PtO₂ (Zugabe 1 g, 2 g, 2 g) hydriert. Die berechnete Menge H₂ wird in 7–9 Stunden aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Pt wird auf 100 ml eingengt, dann in 200 ml Wasser eingegossen. Die rohen Carbonsäuren schmelzen von 70–94° (Masse von 82–86°). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80proz. Essigsäure schmilzt das Stereoisomerengemisch (als SG bezeichnet) von 72–96°; Ausbeute 85–90% d. Th.

⁷⁾ Alle Schmp. korr.

Trennung der Stereoisomeren

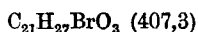
a) Durch fraktionierte Kristallisation. 20 g SG werden in 240 ml heißer 80proz. Essigsäure gelöst und unter gutem Wärmeschutz der langsamen Kristallisation überlassen. Nach 24 Stunden wird abgesaugt. Man erhält 9 g Säure (45% d. Th.) vom Schmp. 98–102°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 130 ml 80proz. Essigsäure schmilzt die in säulenförmigen Stäbchen kristallisierende reine cis-Säure von 102–103° (ab 98° Umlagerungserscheinungen).



gef.: C 74,0 ; H 10,73

ber.: C 74,24; H 10,55

p-Bromphenacyl-ester aus Alkohol lange Tafeln vom Schmp. 132–133°.



gef.: C 61,5; H 6,8

ber.: C 61,8; H 6,68.

Amid: 0,5 g cis-Säure werden in 5 ml Benzol gelöst. Nach Zusatz von 0,5 g Thionylchlorid läßt man 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Lösungsmittel und überschüssiges Reagens werden im Vakuum abgezogen, das farblose ölige Säurechlorid wird unter Kühlen in konz. Ammoniak eingerührt. Das ausgefallene schneeweiße Amid wird aus 20 ml Benzol umkristallisiert. Perlmuttgänzende Blättchen vom Schmp. 171–172°.



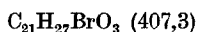
gef.: C 74,41; H 11,08; N 6,89

ber.: C 74,6 ; H 11,07; N 6,69.

Beim Aufarbeiten der Mutterlauge werden 7 g Säuregemisch vom Schmp. 72–76° erhalten. Es kann zur Gewinnung der trans-Säure (siehe Isomerisierungsversuche) verwendet werden.

b) Über Thioharnstoffeinschlußverbindung. Zu einer siedend heißen Lösung von 10 g Thioharnstoff in 40 ml Methanol wird die Lösung von 4,5 g SG in 20 ml heißem Methanol gegeben. Die Kristallisation der Einschlußverbindung setzt sofort ein. Nach 30 Minuten wird in Eis auf 0° abgekühlt, dann der Niederschlag (10,1 g) abgesaugt. Dieser wird mit 50 ml PAe (40–60°) ausgekocht, um mitgefallene cis-Säure zu entfernen. Beim Abdampfen bleiben 0,3 g Säure zurück. Die Einschlußverbindung wird mit 50 ml verd. KOH in der Wärme zerlegt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. H₂SO₄ angesäuert und die ausgefällte rohe trans-Säure abgesaugt. Man erhält 1,6 g. (30%) vom Schmp. 154 bis 160°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80proz. Essigsäure oder PAe (40–60°) schöne Tafeln vom Schmp. 161–162°.

p-Bromphenacyl-ester aus Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 128°.



gef.: C 61,57; H 6,83

ber.: C 61,8 ; H 6,68.

Das Amid kristallisiert aus Methanol in großen hauchdünnen Tafeln vom Schmp. 204–205° (ab 170° Umlagerung zu großen Nadeln).

Das Filtrat der Einschlußverbindung wurde mit verd. H₂SO₄ versetzt und die ausgefällte cis-Säure abgesaugt. Gesamtausbeute 2,8 g (62,2%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus PAe (40–60°) feine Nadelbüschel vom Schmp. 102–103°.

Isomerisierungsversuche

a) 10 g SG werden in 100 ml Formamid 4 Stunden am Steigrohr erhitzt. Es tritt schwache Braunfärbung ein. Über Nacht kristallisieren 9,2 g (92% d. Th.) Säureamid vom Schmp. 125–185°. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol lassen sich daraus 3,9 g (39% d. Th.) reines trans-Amid vom Schmp. 204–205° gewinnen.

1 g vorst. Amid wird in 20 ml Eisessig/konz. H_2SO_4 (1:1) 3 Stunden im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die abgesaugte rohe trans-Säure aus PAe (40–60°) umkristallisiert. Schmp. 161–162°.

Die methanolischen Mutterlaugen werden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird 5mal aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (18% d. Th.) große Nadeln, die folgendes Schmelzverhalten zeigen: ab 158° Mikrotropfen, von 162–164° schmilzt die Masse, der Rest bis 168°.

1 g vorst. Amid wird in 15 ml konz. H_2SO_4 gelöst; unter Kühlung mit Eiskochsalz werden 3 g $NaNO_2$, gelöst in 15 ml Wasser, tropfenweise zugegeben. Anschließend wird auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Säure mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, getrocknet und aus PAe (40–60°) umkristallisiert. Schmp. 102–103°.

b) α) 1 g SG wird mit 10 ml Thionylchlorid 5 Stunden erhitzt, das Säurechlorid mit Wasser verseift, die abgesaugte Säure aus wenig 80proz. Essigsäure umkristallisiert. Sie schmilzt von 72–148° (Zusammensetzung etwa 70% trans-, 30% cis-Säure).

β) 1 g SG wird 10 Stunden mit Thionylchlorid erhitzt. Aufarbeitung wie vorstehend. Die in Tafeln kristallisierende Säure schmilzt von 158–162° (praktisch reine trans-Form).

γ) 1 g reine cis-Säure wird wie unter β) behandelt. Die erhaltenen Tafeln zeigen Mikrotropfen bei 155°, die Masse schmilzt von 159–162° (praktisch vollständige Isomerisierung).

Mikrothermoanalyse des Zustandsdiagramms des binären Systems cis-trans-4-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure nach L. KOFLER.

Gewichts-% cis/trans	90/10	80/20	70/30	65/35	60/40	50/50	40/60	30/70	20/80	10/90
SA °C	72°									
SE °C	100°	96°	88°	80°	84°	111°	130°	143°	151°	157°

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir sehr für die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit, Herrn Dr. KOLBE für die Aufnahme der IR-Spektren.

Halle (Saale), Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Februar 1961.