



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl. 3: C 07 C 59/76
C 07 C 103/153



Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

633 767

⑯1 Gesuchsnummer: 13879/77

⑯3 Inhaber:
BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh.
(DE)

⑯2 Anmeldungsdatum: 14.11.1977

⑯2 Erfinder:
Dr. Lucien Thil, Ludwigshafen a.Rh. (DE)
Dr. Günter Vitt, Mannheim 1 (DE)

⑯4 Patent erteilt: 31.12.1982

⑯4 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

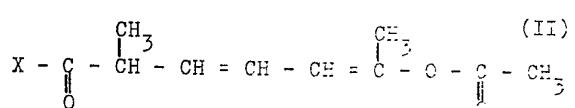
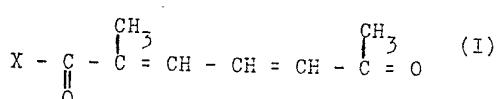
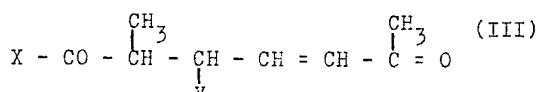
⑯4 Verfahren zur Herstellung der neuen 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure und ihren Derivate.

⑯5 Die neue 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure und ihre Derivate der Formel I werden hergestellt, indem man Enolacetate der Formel II mit einem Halogenierungs-mittel umsetzt. Man setzt bei Temperaturen von -20 bis +50°C in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und ei-nem polaren organischen Lösungsmittel um.

Die erhaltenen halogenierten Ketocarbonsäurederi-vate der Formel III setzt man bei Temperaturen von -20 bis +80°C mit einem Dehydrohalogenierungs-mittel um.

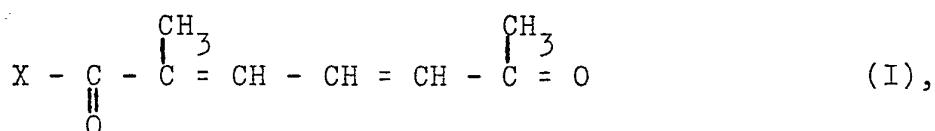
Die Substituenten in den Formeln I, II und III haben die im Patentanspruch angegebenen Bedeutungen.

Verbindungen der Formel I können als Zwischen-produkte für Carotinoidsynthesen Verwendung finden.



PATENTANSPRUCH

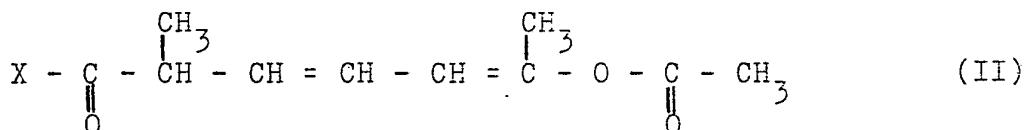
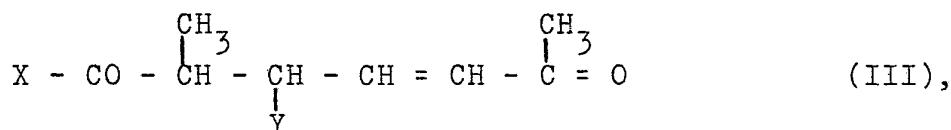
Verfahren zur Herstellung der neuen 6-Oxo-2-methylhepta-2,4-diensäure und Derivaten der Formel I



worin

X für die Reste $-OR^1$, $-NHR^2$ oder $-NR^2R^3$ steht, wobei R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, einen aliphatischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 12

Kohlenstoffatomen, einen einkernigen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der aliphatischen Kette oder

 R^1 und/oder R^2 einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man Enolacetate der Formel IIbei Temperaturen von -20 bis $+50^\circ C$ in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem polaren organischen Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel umsetzt und an-schliessend die dabei erhaltenen halogenierten Ketocarbon-
säurederivate der Formel III

worin

Y für $-Cl$, $-Br$ oder $-J$ steht, bei Temperaturen von -20 bis $+80^\circ C$ mit einem Dehydrohalogenierungsmittel umsetzt.

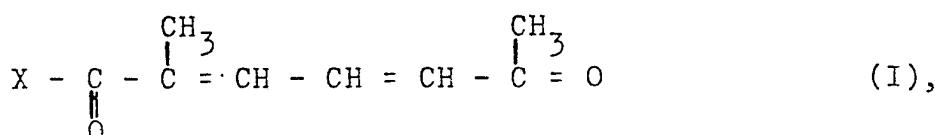
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure, deren Ester und Amide, die als Zwischenprodukte für zahlreiche Carotinoidsynthesen Verwendung finden können.

Carotinoidsynthesen zur Herstellung von Vitaminen und Lebensmittelfarbstoffen sind wirtschaftlich von grosser Bedeutung. Einer Ausweitung der Verwendung, insbesondere entsprechender (durch ihre Verwandtschaft zu Vitamin A physiologisch unbedenklicher) Lebensmittelfarbstoffe, standen die schwierigen und kostspieligen Herstellverfahren entgegen.

Es bestand daher die Aufgabe, als Vorprodukte für die Carotinoidsynthesen verwendbare terpenoide Zwischenprodukte bereitzustellen, die auf technisch einfacherem Wege herstellbar sind.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäss mit einem Verfahren zur Herstellung der neuen 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure und ihrer Derivate der unten erläuterten Formel I gelöst, die sich sehr vorteilhaft aus den gut zugänglichen Enolacetaten der Formel II herstellen lassen.

Die neuen Terpenoide haben die Formel I



worin

X für die Reste $-OR^1$, $-NHR^2$ oder $-NR^2R^3$ steht, wobei R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, einen aliphatischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoff-

atomen, einen einkernigen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 3, Kohlenstoffatomen in der aliphatischen Kette bedeuten; oder aber

 R^1 und/oder R^2 einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest bedeuten.

Von besonderer wirtschaftlicher Bedeutung sind Verbindungen der Formel I, worin X für die Reste $-\text{OR}^1$; $-\text{NHR}^2$ oder $-\text{NR}^2\text{R}^3$ steht, wobei

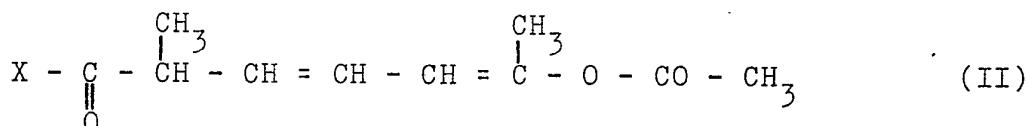
R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl bedeuten und solche, in denen R^2 für eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe steht.

Als bevorzugte Verbindungen der Formel I seien beispielsweise genannt:

6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure,
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-methylester;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-äthylester;

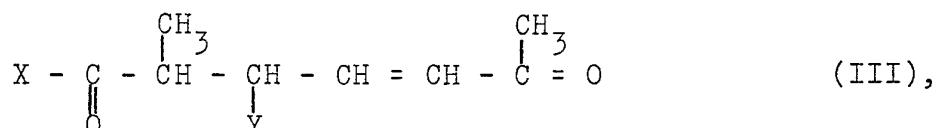
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-propylester;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-butylester;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-benzylester;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-(2-phenyl)-äthylester;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-cyclohexylamid;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-anilid;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-dimethylamid;
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-diäthylamid.

Die neue 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure bzw. deren 10 Derivate der Formel I werden erhalten, wenn man Enolacetate der Formel II



bei Temperaturen von -20 bis $+50^\circ\text{C}$ in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem polaren organischen Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt und an-

20 schliessend die dabei erhaltenen halogenierten Ketocarbon-säurederivate der Formel III



worin

Y für $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ oder $-\text{J}$ steht, bei Temperaturen von -20 bis $+80^\circ\text{C}$ mit einem Dehydrohalogenierungsmittel umgesetzt.

Die als Ausgangsstoffe benötigten Enolacetate der Formel II sind teilweise neue Verbindungen. Lediglich die Enolacetate der Formel II, in der $\text{X} = -\text{OH}$ oder $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-$

sind bereits beschrieben (vgl. J. Chem. Soc. 1960, 1).

Die Ausgangsstoffe der Formel II können auf einfache und sehr vorteilhafte Weise hergestellt werden, indem man 6-Acetoxy-2,6-dimethyl-cyclohexa-2,4-dienon in Gegenwart nucleophiler Reagentien, wie Alkoholen, primären und sekundären Aminen, Ammoniak oder Wasser mit UV-Licht bestrahlt. Dabei führt die Bestrahlung in Gegenwart von Alkoholen zu den Estern der Formel II ($\text{X} = \text{OR}^1$), in Gegenwart von primären oder sekundären Aminen zu den entsprechenden Amiden der Formel II ($\text{X} = \text{NHR}^2$, NR^2R^3), in Gegenwart von Wasser zur Säure der Formel II ($\text{X} = \text{OH}$) und in Gegenwart von Ammoniak zum Amid der Formel II ($\text{X} = \text{NH}_2$). Bezüglich näherer Einzelheiten über dieses Herstellungsverfahren verweisen wir auf J. Chem. Soc. 1960, 1f.

6-Acetoxy-2,6-dimethyl-cyclohexa-2,4-dienon, das als Ausgangsmaterial für dieses Verfahren dient, kann auf einfache Weise und mit guten Ausbeuten durch Acetoxylierung von 2,6-Dimethyl-phenol mit Bleitetraacetat (vgl. F. Wessely und F. Sinwel, Monatsh. 1950, 81, 1055) oder durch Pyrolyse des 2,6-Dimethyl-o-chinolacetatdimeren (vgl. E. Adler et al., Acta. Chem. Scand. 1960, 14, 1580) hergestellt werden.

Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel II im erfundengemässen Verfahren sind beispielsweise:

6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-methylester;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-äthylester;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-cyclohexylamid;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-anilid;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-dimethylamid;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-diäthylamid;

30 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-propylester;

6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-butylester;
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-benzylester; und
6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-(2'-phenyl)-äthylester.

35 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I werden die Verbindungen der Formel II in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und einem polaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Gemisch aus Wasser und einem polaren organischen Lösungsmittel, das in Wasser löslich ist mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt und anschliessend die dabei gebildeten halogenierten Ketocarbon-säurederivate der Formel III z. B. mit einer Base dehydrohalogeniert.

40 Es ist möglich, die bei dieser Reaktionsfolge auftretenden Zwischenprodukte der Formel III durch Eindampfen des organischen wasserlöslichen Lösungsmittels und Extraktion mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Diäthyläther, Benzol oder Toluol, zu isolieren (siehe Beispiel). Die Produkte III werden dann anschliessend mit einer Base behandelt.

45 In einer bevorzugten Ausführungsform werden jedoch die Haloketocarbon-säurederivate III nicht isoliert, sondern durch Zugabe von Basen zum Reaktionsgemisch direkt dehydrohalogeniert.

50 Als Halogenierungsmittel, die für die Umsetzung der Enolacetate der Formel II zu Haloketocarbon-säurederivaten der Formel III benötigt werden, sind z. B. sowohl die Halogene Chlor, Brom oder Jod selbst als auch Verbindungen, die unter den Reaktionsbedingungen kleine Mengen Chlor, Brom oder Jod entwickeln, wie N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid, N-Jodsuccinimid, N-Bromphthalimid, N-Bromacetamid, N-Bromcaprolactam, 1,3-Dibrom-5,5-di-methyl-hydantoin oder auch Phenyltrimethylammoniumper-bromid und Pyridiniumhydrobromid-perbromid, geeignet. Bevorzugt Halogenierungsmittel sind: N-Bromsuccinimid, N-Brom-succinimid, N-Jodsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-di-methylhydantoin.

Für die Halogenierung der Enolacetate können die Komponenten in stöchiometrischem Verhältnis verwendet werden. Man kann aber auch das Halogenierungsmittel z. B. in einem Überschuss von bis zu 100% einsetzen.

Als polare organische Lösungsmittel, kommen z. B. Methylenchlorid und Chloroform, als solche die in Wasser löslich sind, z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan, Alkohole oder Carbonsäuren mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen, oder eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Lösungsmittel in Frage.

Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von -20 bis +50 °C, vorzugsweise von 0° bis +20 °C, durchgeführt und es wird so lange gerührt, bis IR-spektroskopisch kein Acetat mehr nachgewiesen werden kann.

Die Rohprodukte der Formel III, die als Konformationsisomerengemische anfallen, können – z. B. für analytische Zwecke – durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel: Methylenchlorid) oder durch Vakuumdestillation spektroskopisch rein isoliert werden.

Als Dehydrohalogenierungsmittel eignen sich z. B. starke Basen wie die Erdalkali- und Alkalihydroxide und tertiäre organische Amine.

Vorzugsweise verwendet man tertiäre organische Amine, wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, s-Kollidin, (2,4,6-Trimethyl-pyridin), Lutidin, N,N-Dimethylanilin, p-(N,N-Dimethylamino)-pyridin, Chinolin, N,N-Dimethylcyclohexylamin, N-Methyl-morpholin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,6-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en, 1,8-Bis-(Dimethylamino)-naphthalin, insbesondere 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und N-Methyl-morpholin.

Die Dehydrohalogenierungsmittel wendet man zweckmässig in stöchiometrischer Menge oder einem Überschuss von bis zu etwa 200% an; ein Überschuss von etwa 10 bis 100% ist besonders vorteilhaft. Überschüssiges Dehydrohalogenierungsmittel muss bei der Aufarbeitung wieder entfernt werden.

Die Dehydrohalogenierung wird in einem Temperaturbereich von -20 bis 80 °C ausgeführt; besonders vorteilhaft sind Temperaturen zwischen -10 und 30 °C.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt auf übliche Weise, z. B. durch Abdestillieren des Lösungsmittels, Verteilen des Rückstandes zwischen einer wässrigen Phase und einem üblichen mit Wasser nur schlecht oder nicht mischbaren niedrigsiedenden Lösungsmittel als organische Phase, Waschen, Trocknen und anschliessendes Fraktionieren der organischen Phase. Bei Verwendung von Halogenamiden als Halogenierungsmittel erfolgt das Waschen der organischen Phase mit 1n NaOH zwecks Entfernung des Amids, anschliessend mit 2n HCl zur Entfernung der organischen Base und erst anschliessend mit Wasser.

Die Verbindungen der Formel I des erfundungsgemässen Verfahrens sind als Zwischenprodukte für Carotinoidsynthesen von ausserordentlichem Interesse. Beispielsweise kommt man ausgehend von 6-Oxo-2-methylhepta-2,4-diensäurederivaten durch Verlängerung der Kette um 2 C-Atome nach Müller-Cunradi und Pieroh (z. B. gemäss US-Patent 2 165 962, 1939), zu 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-säurederivaten.

Durch Umsetzung von so erhaltenen C₁₀-Aldehyd-carbonsäurederivaten mit dem technisch (z. B. gemäss der DE-PS 1 155 126) gut zugänglichen (Retinyliden)-triphenylphosphoran kann man auf einfache Weise und mit sehr guten Ausbeuten (z. B. gemäss W. Schwieter et al., Helv. Chim. Acta 1966, 41-42, Seite 369) bisher nur schwer zugängliche β-Apo-8'-carotinsäurederivate, die als Lebensmittelstoffe verwendet werden, herstellen. Diese β-Apo-8'-carotinsäurederivate mussten bisher auf umständliche Weise durch wiederholte Müller-Cunradi-Verlängerung um jeweils 2 oder

3 Kohlenstoffatome hergestellt werden (vgl. O. Isler et al., Helv. Chim. Acta 1959, 42, Seite 847).

Die in den folgenden Beispielen angegebenen Teile bedeuten Gewichtsteile. Sie verhalten sich zu den Volumen-5 teilen wie Kilogramm zu Liter.

Beispiel 1

a) Herstellung von 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester

10 Eine Lösung von 184,8 Teilen 6-Acetoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienon in 2000 Volumenteilen Äthanol wird unter Stickstoffbegasung bei 0 bis 5 °C in einem Duranglasreaktor unter Röhren mit einem 900 W Quecksilber-Hochdruckbrenner 5 Stunden bestrahlt. Nach Eindampfen des 15 Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das zurückbleibende Öl (211,0 Teile) unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält 161,5 Teile Destillat vom Siedepunkt K_{p,1} = 90 bis 100 °C.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 150$.

20 IR-Spektrum (Film): 1760, 1735, 1665, 1375, 1225, 1165, 915 cm^{-1} .

b) Herstellung von 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäureäthylester

25 Zu einer Lösung von 124 Teilen des erhaltenen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthesters in 1300 Volumenteilen eines Gemisches aus Dimethoxyäthan und Wasser (1 : 1) gibt man bei Raumtemperatur unter Kühlung 86,4 Teile 5,5-Dimethyl-1,3-dibromhydantoin und röhrt das Reaktionsgemisch 9 Stunden bei Raumtemperatur unter Licht-30 ausschluss.

Anschliessend werden der Lösung unter Kühlung 212 Teile N-Methylmorpholin zugesetzt und danach das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung zieht man das Dimethoxyäthan am Rotationsverdampfer ab und extrahiert den wässrigen Rückstand viermal mit 300 Volumenteilen Methylenchlorid. Die vereinigten 35 organischen Phasen werden zweimal mit je 100 Volumenteilen 1n KOH, zweimal mit je 200 Volumenteilen 2n HCl geschüttelt und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende, klare Öl (101,56 Teile) destilliert man über eine Vigreux-Kölonne.

Ausbeute: 90,94 Teile (entsprechend 91% d. Th.).

K_{p,0,5} = 86 bis 100 °C.

45 IR-Spektrum (Film): 1710, 1670, 1630, 1370, 1230, 1195, 990 cm^{-1} .

UV-Spektrum in C₂H₅OH: $\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$; $\epsilon = 26\,600$.

Beispiel 2

a) 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäuremethylester

Arbeitet man wie in Beispiel 1 a) beschrieben, führt jedoch die Belichtung von 6-Acetoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienon in Methanol anstelle von Äthanol durch, so erhält man 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäuremethylester.

Ausbeute: 69% d. Th.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 24\,500$.

IR-Spektrum (Film): 1755, 1740, 1670 cm^{-1} .

60 b) 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäuremethylester

Arbeitet man wie in Beispiel 1 b) beschrieben, verwendet jedoch anstelle von 124 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester 116 Teile 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäuremethylester, so erhält man 6-Oxo-2-methylhepta-2,4-diensäuremethylester vom K_{p,1} = 76 bis 84 °C in einer Ausbeute von 78% d. Th.

IR-Spektrum (Film): 1715, 1695, 1675, 1625, 1595 cm^{-1} .

UV-Spektrum in C₂H₅OH: $\lambda_{\max} = 282 \text{ nm}$; $\epsilon = 26\,200$.

Beispiel 3

a) 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure

Arbeitet man wie in Beispiel 1 a) beschrieben, führt jedoch die Bestrahlung von 6-Acetoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienon in Dimethoxyäthan-Wasser anstelle von Äthanol durch, so erhält man 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure.

Ausbeute: 51% d. Th.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 350$.
(enthält teilweise HOOC- $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{OCOCH}_3$)

IR-Spektrum (Film): 3400 bis 2500, 1755, 1710, 1670 cm^{-1} .

b) 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure

Arbeitet man wie in Beispiel 1 b) beschrieben, verwendet jedoch anstelle von 124 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester 109 Teile 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure und reinigt statt durch Destillation durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel Toluol-Methanol 99 : 1), so erhält man 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure in einer Ausbeute von 40% d. Th.

IR-Spektrum (Film): breite Bande bei 3500 bis 2500 cm^{-1} ; 1715, 1630 cm^{-1} .

Beispiel 4

a) Arbeitet man wie in Beispiel 1 a) beschrieben, führt jedoch die Bestrahlung von 6-Acetoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienon in Dimethoxyäthan-Cyclohexylamid anstelle von Äthanol durch, so erhält man 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-N-cyclohexylamid.

Ausbeute: 52% d. Th.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 23\,820$.

IR-Spektrum (Film): 3325, 1750, 1675, 1640, 1620, 1550 cm^{-1} .

b) Arbeitet man wie in Beispiel 1 b) beschrieben, verwendet jedoch anstelle von 124 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-äthylester 154 Teile 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-N-cyclohexylamid und reinigt statt durch Destillation durch Kristallisation aus Äther, so erhält man 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-N-cyclohexylamid in einer Ausbeute von 45% d. Th.

Fp. 99 bis 101 °C.

IR-Spektrum (Nujol): 3270, 1670, 1665, 1625, 1600 cm^{-1} .

UV-Spektrum in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: $\lambda_{\max} = 284 \text{ nm}$; $\epsilon = 24\,000$.

Beispiel 5

a) Arbeitet man wie nach Beispiel 1 a) beschrieben, führt jedoch die Bestrahlung von 6-Acetoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienon in Dimethoxyäthan-Diäthylamin anstelle von Äthanol durch, so erhält man 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-N,N-diäthylamid.

Ausbeute: 41% d. Th.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$; $\epsilon = 24\,750$.

IR-Spektrum (Film): 1760, 1645 cm^{-1} .

b) Arbeitet man wie in Beispiel 1 b) beschrieben, verwendet jedoch anstelle von 124 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-äthylester 139 Teile 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäure-N,N-diäthylamid und reinigt statt durch Destillation durch Säulenchromatographie an Kiesel säure (Laufmittel Toluol-Essigester 90 : 10), so erhält man 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäure-N,N-diäthylamid in einer Ausbeute von 70% d. Th.

IR-Spektrum (Film): 1695, 1670, 1630, 1270 cm^{-1} .

UV-Spektrum in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: $\lambda_{\max} = 282 \text{ nm}$; $\epsilon = 15\,800$.

Beispiel 6

a) Herstellung von 6-Oxo-3-bromo-2-methyl-hepta-4-ensäureäthylester

Zu einer Lösung von 11,3 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester in 350 Volumenteilen Dioxan-Wasser (1 : 1) gibt man bei Raumtemperatur 9,8 Teile N-Bromsuccinimid zu und röhrt das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss.

Danach wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid mehrfach extrahiert; die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Filtration über Kieselgel (5 Teile) isoliert man 12 g 6-Oxo-3-bromo-2-methyl-hepta-4-ensäureäthylester als gelbes Öl.

Ausbeute: 12 Teile (91% d. Th.)

IR (Film): 1720, 1670, 1600, 1175, 975 cm^{-1} .

NMR (CHCl_3): 2 Diastereoisomere.

b) Herstellung von 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäureäthylester

Eine Lösung von 10 Teilen 6-Oxo-3-bromo-2-methyl-hepta-4-ensäureäthylester und 3,2 Teilen Natriumhydroxid in 100 Volumenteilen Äthanol wird 5 Stunden bei Raumtemperatur und dann 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der anorganische Teil des Rückstandes in Wasser gelöst und der rohe Ketoester mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 6,4 Teile (93% d. Th.).

Beispiel 7

6-Oxo-2-methylhepta-2,4-diensäureäthylester

Zu einer Lösung von 38,0 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester in 400 Volumenteilen Dioxan-Wasser (1 : 1) gibt man bei Raumtemperatur unter Kühlung 32,9 Teile N-Bromsuccinimid und röhrt das Reaktionsgemisch noch 10 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss.

Anschliessend werden der Lösung unter Kühlung 37,7 Teile 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan zugesetzt, das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 500 Volumenteilen Methylenchlorid extrahiert; die organische Phase wird zweimal mit je 100 Volumenteilen 1n KOH, zweimal mit je 100 Volumenteilen 1n HCl geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das zurückbleibende, rotbraune Öl (30,3 Teile) destilliert man über eine Vigreux-Kolonne.

Ausbeute: 25,8 Teile (84,5% d. Th.)

Kp: 82 bis 95 °C/0,05 mm Hg.

Beispiele 8 bis 15

Zu einer Lösung von 66 Teilen 6-Acetoxy-2-methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester in 140 Volumenteilen Dioxan-Wasser (1 : 1) gibt man bei Raumtemperatur unter Kühlung 57,2 Teile N-Bromsuccinimid und röhrt das Reaktionsgemisch noch $4\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss.

Danach wird das Reaktionsgemisch in 8 gleiche Teile geteilt und jeder Teil mit der aus der folgenden Tabelle ersichtlichen Menge des in der Tabelle angegebenen organischen Amins versetzt und anschliessend jeweils $1\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 b) beschrieben. Das Rohprodukt wird gaschromatographisch analysiert; die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bei- spiel	Amin	Amin-Menge Teile	Ausbeu- te* %
8	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	8,17	ca. 95
9	N-Methylmorpholin	7,40	ca. 95
10	N,N-Dimethylcyclohexylamin	9,27	90
11	2,6-Lutidin	7,84	40
12	N,N-Dimethylanilin	8,84	50
13	Chinolin	9,45	50
14	s-Kollidin	8,84	50
15	Natriumhydroxyd	2,92	90

* an 6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäureäthylester Fläche %,
nach GC (10%iges Siliconöl SE 30 über Chromosorb W)

Beispiel 16
6-Oxo-2-methyl-hepta-2,4-diensäureäthylester
Zu einer Lösung von 46,4 Teilen (86%ig) 6-Acetoxy-2-

methyl-hepta-3,5-diensäureäthylester in 1500 Volumenteilen
Dioxan-Wasser (1 : 1) gibt man bei 0 °C eine Lösung von
28,4 Teilen Brom in 370 Volumenteilen Tetrachlorkohlen-
stoff und röhrt das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde unter
Lichtausschluss.

Danach werden dem zweiphasigen Gemisch 14,4 Teile fe-
stes Natriumhydroxyd zugesetzt. Anschliessend wird 3 Stun-
den bei 0 °C und dann 8 Stunden bei Raumtemperatur ge-
führt. Man extrahiert die wässrige Phase viermal mit je 700
10 Volumenteilen Methylenechlorid; die vereinigten, organi-
schen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, ge-
trocknet und eingeengt. Rückstand: 27,6 Teile.

Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel)
werden unumgesetztes Ausgangsmaterial (6-Acetoxy-2-me-
15 thyl-hepta-3,5-diensäureäthylester) und 11,3 Teile 6-Oxo-2-
methyl-hepta-2,4-diensäureäthylester isoliert.
Ausbeute: 11,3 Teile (35% d. Th.)