

Unklar in enzymchemischer Hinsicht bleibt dabei vorläufig der Mechanismus der Reduktion der α -Keto-glutarsäure durch die reduzierte Form der Codehydrase II, da nach Weil-Malherbe⁴⁾ die Oxyglutarsäuredehydrase, die die Reaktion c) katalysiert; weder Codehydrase I noch II für ihre Tätigkeit benötigen soll.

Wenn man die Frage nach der biologischen Bedeutung dieser anaeroben Abbaureaktion aufwirft, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Bildung von Alkohol bei der Gärung aufweist, so ist klar, daß ihr Sinn nicht etwa in der Gewinnung von Energie zu suchen sein kann, da keine der Einzelreaktionen zur Bildung energiereicher Phosphorsäurebindungen führt. Wir möchten vielmehr annehmen, daß hier eine Art „Entgiftungsreaktion“ vorliegt, durch welche die Anhäufung höherer Konzentrationen von Citronensäure unter allen Umständen verhindert werden soll. Citronensäure ist in Konzentrationen, die gar nicht so sehr viel über den normalen im Serum und in Geweben gefundenen Werten liegen, wegen der entionisierenden Wirkung auf Ca-Ionen giftig. Die Bildung der viel harmloseren Oxyglutarsäure wirkt einer bedrohlichen Erhöhung des Citratspiegels in den Geweben somit entgegen. Eine solche Erklärung würde auch der in tierischem Gewebe verbreitet vorkommenden Oxyglutarsäuredehydrase eine sinnvolle Rolle im Stoffwechselgeschehen zuweisen.

Es muß schließlich noch erwähnt werden, daß prinzipiell Citronensäure anaerob auch nach einem ganz anderen Schema abgebaut werden könnte. Wie von J. R. Stern, B. Shapiro, E. R. Stadtman und S. Ochoa⁵⁾ gefunden wurde, handelt es sich bei der Bildung der Citronensäure aus Acetyl-CoA und Oxalacetat um einen reversiblen Vorgang, d.h. Citronensäure kann unter der Wirkung des „condensing enzymes“ in Oxalacetat und Acetyl-CoA wieder zerfallen. Ein solcher Vorgang liegt offenbar dem von M. Deffner⁶⁾ studierten anaeroben Citratabbau durch Hefebakterien zugrunde, bei welchem pro Mol. verschwundener Citronensäure nahezu je 2 Moll. Essigsäure und Kohlendioxyd aufgefunden wurden. Die Frage, ob sich eine analoge Reaktion auch in tierischem Gewebe unter anaeroben Bedingungen abspielt, muß zunächst offen bleiben. In unseren Versuchen konnten wechselnde Mengen flüchtiger Säuren stets nachgewiesen werden. Gegen die Annahme des Ablaufes einer solchen Citronensäure-Zerfallsreaktion in tierischem Gewebe sprechen jedoch unsere Versuchsdaten, da keine Äpfelsäure bzw. Fumarsäure in den Ansätzen aufgefunden wurden, Oxallessigsäure in tierischem Gewebe jedoch unter anaeroben Bedingungen in diese Säure übergehen sollte.

105. Wilhelm Treibs und Oskar Holbe: Synthesen mit Dicarbonsäuren, II. Mitteil.: Chlorierung der Adipinsäure und einige Umsetzungen ihrer Mono- und Dichlorierungsprodukte*) **)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 12. März 1952)

Durch Chlorieren der Adipinsäure wurden Mono- bzw. Dichloradipinsäure dargestellt, die sich in Mono- bzw. Dioxy-adipinsäure sowie in die Dihydromuconsäure bzw. Muconsäure überführen ließen.

Adipinsäure steht heute durch oxydative Spaltung von Cyclohexanol und Cyclohexanon sowie von Cyclohexan in praktisch unbegrenzter Menge zur Verfügung.

⁵⁾ Journ. biol. Chem. **193**, 703 [1951]. ⁶⁾ A. **536**, 44 [1938].

*) Diese und die beiden folgenden Abhandlungen sind dem großen, vielseitigen und fruchtbaren Forscher, dem aufrechten und gütigen Menschen, Herrn Geheimrat Heinrich Wieland, zum 75. Geburtstag mit herzlichsten Wünschen gewidmet.

) O. Holbe, Diplomarbeit, Universität Leipzig; I. Mitteil.: W. Treibs u. G. Leich-Benring, B. **84, 52 [1951].

Sie besitzt daher nicht nur präparatives, sondern als Ausgangskörper für Synthesen auch großes technisches Interesse. Ihre Substitution durch Brom und Jod, die nur bis zu den entsprechenden α,α' -Dihalogen-adipinsäuren führt, wurde viel bearbeitet; β -halogenierte sowie tri- und tetrahalogenierte Adipinsäuren ließen sich dagegen nur auf dem Umweg über Muconsäure und Dihydromuconsäure gewinnen. Die für Synthesen in größerem Maßstab allein in Frage kommende Chlorierung der Adipinsäure war bisher nur Gegenstand einiger weniger Untersuchungen. 1921 stellte C. K. Ingold¹⁾ Chloradipinsäure-äthylester her, den er zu einigen Abwandlungen benutzte. Dagegen sind die α,α' -Dichlor-adipinsäure, ihre Derivate und Umsetzungen bisher u. W. noch nicht in der Literatur beschrieben. Wir prüften zunächst den Verlauf der Chlorierung der Adipinsäure und die Reaktionsfähigkeit ihrer Chlorierungsprodukte.

Versuche der Chlorierung der Adipinsäure in chlorbeständigen Lösungsmitteln mißlangen. Wir leiteten daher unter Bestrahlung mit einer starkkerzigen Lampe Chlor durch unverdünntes, auf 80° erhitztes und mit etwas Jod als Katalysator versetztes Adipinsäure-dichlorid. Das Fortschreiten der Substitution wurde durch Wägungen verfolgt. Nach schneller Aufnahme von 2 Chloratomen – bei 70 g Säure in 1½ Stdn. – kam die Reaktion praktisch völlig zum Stillstand.

Versuche, analog zur Überführung der Essigsäure in Di- und Trichlor-essigsäure zu Tri- und Tetrachlor-adipinsäuren zu gelangen, mißlangen bisher. Als wir die Chlorierungstemperatur auf 120 und 150° erhöhten, traten unerwünschte Nebenreaktionen und Bildung höhermolekularer Körper ein. Tetrachlorprodukte konnten dagegen leicht durch Chloranlagerung an Muconsäure, Trichlor-adipinsäuren durch Anlagerung von Chlor an Dihydromuconsäure und folgende Chlorierung dargestellt werden.

Aus dem Säuredichlorid werden die freie Säure durch vorsichtiges Zersetzen mit Wasser, die Ester durch Eingießen in die entsprechenden Alkohole hergestellt. Die α,α' -Dichlor-adipinsäure ist also ein überaus leicht zugänglicher Körper. Die α,α' -Dichlor-adipinsäure der Chlorierung ist zweifellos ein Gemisch von Racem- und Mesoform, aus dem durch 2maliges Umkristallisieren aus wenig heißem Wasser bis zur Schmelzpunktskonstanz eine Säure vom Schmelzpunkt 180° gewonnen wurde. Die Rohausbeute betrug 97%, die Reinausbeute 64% d. Theorie. Die reine Säure schmilzt bei 180°. Die Ester der α,α' -Dichlor-adipinsäure lassen sich durch kochende Salzsäure zur freien Dichlor-adipinsäure verseifen.

Um zur α -Chlor-adipinsäure zu gelangen, wurde die Chlorbehandlung nach Aufnahme von einem Chloratom abgebrochen. Beim Eingießen in Methanol wurde ein Gemisch aus überwiegend Chloradipinsäureester mit Adipinsäure- und α,α' -Dichlor-adipinsäureester erhalten.

Es wurde durch sorgfältige fraktionierte Vakuumdestillation in Anteile engen Siedintervalls zerlegt, deren Chlorgehalt und Konstanten bestimmt wurden. Die letztgenannten Werte wurden als Kurven aufgetragen, woraus Siedepunkt und Konstanten des α -Chlor-adipinsäure-methylesters extrapoliert wurden. Auf Grund des so ermittelten Siedepunktes gelang nunmehr die Abtrennung des Methylesters in einer Ausbeute von 60% des Chlorierungsgemisches.

α -Chlor-adipinsäure-dimethylester: Sdp.₁₀ 138–139°, d_4^{20} 1.1528, n_D^{20} 1.4510

α,α' -Dichlor-adipinsäure-dimethylester: Sdp.₁₃ 157–159, d_4^{20} 1.2802, n_D^{20} 1.4692

Durch mehrtägige Behandlung mit konz. wäßr. Ammoniak bei Zimmertemperatur wurden die Ester der α -Chlor- und der α,α' -Dichlor-adipinsäure ohne Abspaltung der Chloratome in die Diamide übergeführt.

¹⁾ C. 1921 III, 1349.

Wir versuchten nunmehr, die Chloradipinsäuren in die entsprechenden Mono- und Dioxy-adipinsäuren überzuführen. Die α -Oxy-adipinsäure wurde bereits 1895 von W. H. Ince²⁾ aus α -Brom-adipinsäure durch Verseifung mit verdünnt wäßriger Lauge dargestellt. Wir gewannen sie aus α -Chlor-adipinsäure nach dem Verfahren von C. K. Ingold³⁾ mittels 2*n* Natriumcarbonat-Lösung, besonders gut aber in 85-proz. Ausbeute durch Kochen mit konz. Salzsäure, wobei die α,α' -Dichlor-adipinsäureester, wie bereits oben beschrieben, nur zur freien Dichlor-dicarbonsäure verseift wurden. Die α,α' -Dioxy-adipinsäure ließ sich aus der α,α' -Dichlor-adipinsäure aber leicht durch Einwirkung heißer Natriumcarbonat-Lösung gewinnen. Sie schmolz bei 158° und stellt ein Gemisch der racemischen Form vom Schmp. 146° und der Mesoform vom Schmp. 173° dar, in dem die letztgenannte überwiegen dürfte. Die Dioxysäure erhielten wir auch, als wir versuchten, α,α' -Diamino-adipinsäure aus der Dichlorsäure durch Einwirkung von Phthalimidkalium herzustellen.

Präparativ und technisch besonders wichtige Abwandlungen stellen die Überführungen der Chlorsubstitutionsprodukte der Adipinsäure in Dihydromuconsäure und Muconsäure dar. Die $\Delta^{a,\beta}$ -Dihydromuconsäure wurde bereits aus α -Chlor- und α -Brom-adipinsäure als Gemisch mit den $\Delta^{b,\gamma}$ -Isomeren mittels alkoholischer Lauge dargestellt und zum ersten Male als reine *trans*- $\Delta^{a,\beta}$ -Dihydromuconsäure vom Schmp. 191° durch E. H. Farmer und L. A. Hughes⁴⁾ gewonnen. Wir erhielten durch langes Erhitzen des α -Chlor-adipinsäureesters mit methylalkoholischer Anilin-Lösung und folgende saure Verseifung ein Gemisch der stereoisomeren $\Delta^{a,\beta}$ -Dihydromuconsäuren vom Schmp. 169°, in dem das *trans*-Isomere überwiegen dürfte.

Für die interessante Muconsäure bildet die α,α' -Dichlor-adipinsäure, verglichen mit den bisherigen Darstellungsverfahren, das geeignetste Ausgangsmaterial. Muconsäure wurde früher schon aus α,α' - bzw. β,β' -Dibrom-adipinsäureester mittels heißer wäßriger, oder alkoholischer Laugen, oder durch Einwirkung von Basen gewonnen. Sie kommt in mehreren stereoisomeren Formen vor; die *cis-cis*-Form schmilzt bei 195°, die *trans-trans*-Form bei 289°. Wir erhielten reine *trans-trans*-Muconsäure aus α,α' -Dichlor-adipinsäure sowohl durch heiße methylalkoholische Kalilauge wie durch heiße methanolische Anilin-Lösung in Ausbeuten von 50 bis 60%. Damit ist diese wichtige Dien-dicarbonsäure eine leicht und billig herzustellende Verbindung geworden.

Orientierende Versuche zur Synthese von α -Amino-adipinsäuren aus α,α' -Dichlor-adipinsäure-diamid (siehe oben) und konz. wäßrigem Ammoniak führten unter Ringschluß zum Pyrrolidin-dicarbonsäure-(2.5)-diamid.

Die β,β' -Dichlor-adipinsäure wurde außer durch Salzsäureanlagerung an Muconsäure von W. Treibs und H. Walther aus Adipinsäure und Sulfurylchlorid i. Ggw. von Benzoylperoxyd erhalten. Über ihre Umsetzungen wird in Kürze berichtet werden.

²⁾ Journ. chem. Soc. London **67**, 159 [1895].

³⁾ Journ. chem. Soc. London **119**, 964 [1921].

⁴⁾ C. 1935 II, 2202.

Wir danken dem Leunawerk für vielfache Unterstützung. Die Analysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für organische Chemie ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Chlorierung der Adipinsäure zur α,α' -Dichlor-adipinsäure: 200 g Adipinsäure wurden im Rundkolben mit Kühler mit 250 ccm Thionylchlorid auf dem Dampfbad bis zum Aufhören der Gas-Entwicklung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids im schwachen Vak. wurde in gutem Vak. bis zum Siedepunkt des Dichlorids erwärmt. Die Destillation des Dichlorids ist verlustreich und unnötig. Die Chlorierung erfolgte mit Jod als Katalysator unter Belichten bis zur Aufnahme von 2 Grammatomen Chlor, wonach die Substitution zum Stillstand kam. Das Reaktionsprodukt wurde tropfenweise in siedendes Wasser gegossen (Abzug) und nach beendeter Umsetzung aus wenig heißem Wasser umkristallisiert; Schmp. 180° .

$C_6H_8O_4Cl_2$ (215.0) Ber. C 33.51 H 3.75 Cl 32.97 Gef. C 34.07 H 3.86 Cl 32.95

α,α' -Dichlor-adipinsäure-dimethylester: a) zum Chlorierungsprodukt ließ man einen Überschuß von absol. Methanol so langsam zutropfen, daß die Salzsäure gleichmäßig aus einem aufgesetzten Rückflußkühler entwich. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Stde. zum schwachen Sieden erhitzt, der Ester in Wasser gegossen und mit Thiosulfat-Lösung entfärbt. Der Dimethylester siedete bei $157\text{--}159^{\circ}/13$ Torr (Konstanten im allgemeinen Teil); Ausb. 50–60%.

b) Die α,α' -Dichlor-adipinsäure wurde wie üblich in absol. Methanol i. Ggw. von trockenem Chlorwasserstoff verestert; Ausb. 75%.

$C_8H_{12}O_4Cl_2$ (243.1) Ber. C 39.52 H 4.97 Cl 29.17 Gef. C 39.14 H 4.59 Cl 29.05

Diäthylester: Der Ester wurde genau so wie der Dimethylester hergestellt; er siedete bei $168\text{--}169^{\circ}/8$ Torr. d_4^{20} 1.1551, n_D^{20} 1.4491.

$C_{10}H_{16}O_4Cl_2$ (271.1) Ber. C 44.25 H 5.91 Cl 26.16 Gef. C 44.14 H 5.76 Cl 25.97

Diamid: 30 g α,α' -Dichlor-adipinsäureester wurden mit 150 ccm konz. wäßr. Ammoniak unterschichtet und nach mehrstündigem Stehen öfters durchgeschüttelt. Nach eintägigem Stehen schied sich das Diamid ab, das nach Umkristallisieren aus heißem Wasser weiße, seidenglänzende Blättchen vom Schmp. 200° bildete.

$C_6H_{10}O_2N_2Cl_2$ (213.1) Ber. N 15.00 Cl 19.85 Gef. N 16.03 Cl 19.43

α -Chlor-adipinsäure-dimethylester: Die Chlorierung wurde genau so ausgeführt wie oben beschrieben, aber nur bis zur Gewichtszunahme von 1 Chloratom je Mol. In das Reaktionsprodukt wurde Methanol eingetropft und weiter wie oben verfahren. Der durch Fraktionieren herausgearbeitete Methylester bildete eine farblose, wasserklare Flüssigkeit, die bei $138\text{--}139^{\circ}/10$ Torr siedete (Konstanten im allgemeinen Teil).

$C_8H_{12}O_4Cl$ (208.6) Ber. C 46.05 H 6.28 Cl 17.00 Gef. C 46.56 H 6.34 Cl 16.91

α -Oxy-adipinsäure: 10 g α -Chlor-adipinsäureester wurden mit 50 ccm konz. Salzsäure (etwa 32-proz.) 3–4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten schied sich α -Oxy-adipinsäure in weißen Kristallen ab, die nach Umkristallisieren aus Wasser bei 151° schmolzen.

α,α' -Dioxy-adipinsäure: Da wir in erster Linie die technische Verwendungsmöglichkeit des Chlorierungsproduktes untersuchen wollten, trugen wir 12.5 g des rohen α,α' -Dichlor-adipinsäure-Gemisches in kleinen Anteilen in 100 ccm $2nNa_2CO_3$ ein, wobei Kohlendioxyd entwich. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wurden weitere 50 ccm $2nNa_2CO_3$ hinzugegeben und erneut eine Stunde gekocht. Die Lösung wurde mit Salzsäure versetzt, i. Vak. eingeeengt, durch Ausäthern von einer ganz geringen Menge nicht umgesetzter α,α' -Dichlor-adipinsäure befreit und i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mit trockenem Alkohol ausgezogen. Aus der eingeeengten Alkohol-Lösung kristallisierte ein chlorfreies Gemisch von hoch- und niedrigschmelzender α,α' -Dioxy-adipinsäure vom Schmp. 158° aus; Ausb. 55–60% d. Theorie.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dihydromuconsäure: 60 g α -Chlor-adipinsäure-dimethylester wurden im Autoklaven mit 100 ccm 33-proz. methanol. Anilin-Lösung 60 Stdn. auf 100–110° erhitzt, mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ging i. Vak. als gelbes Öl über, das in einer Kältemischung erstarrte. Durch 1 1/2 stdg. Kochen mit 60-proz. Schwefelsäure wurde der Ester verseift. Die $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dihydromuconsäure schmolz nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 169°; Ausb. 57 % d. Theorie.

trans-trans-Muconsäure: 32 g α,α' -Dichlor-adipinsäure-dimethylester wurden im Autoklaven mit 100 ccm 33-proz. Anilin-Lösung 70 Stdn. auf 110° erhitzt; das Reaktionsgemisch wurde mit wenig Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die Esterschicht wurde abgetrennt. Der Muconsäure-dimethylester destillierte bei 185°/12 Torr. Er wurde durch Kochen mit 33-proz. methanol. Lauge in das schwer lösliche Kaliumsalz der freien Säure übergeführt, das sich nach dem Erkalten abschied und aus wenig Wasser umkristallisiert wurde. Durch Versetzen mit verd. Schwefelsäure wurde hieraus die freie, feste Säure erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Wasser bei 289° schmolz; Ausb. 60 %.

Pyrrolidin-dicarbonsäure-(2.5)-diamid: 5 g α,α' -Dichlor-adipinsäure-diamid wurden mit überschüss. 25-proz. wäßr. Ammoniak 2 Tage im Bombenrohr auf 120 bis 125° erhitzt. Nach Abtrennen des nicht umgesetzten Ausgangsproduktes wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand einige Male mit absol. Alkohol ausgekocht. Die alkohol. Lösung schied nach Versetzen mit einer konz. alkohol. Lösung von Pikrinsäure ein Pikrat als gelbes amorphes Pulver ab, das aus warmem Wasser in gelben Nadeln kristallisierte, die sich oberhalb 240° zersetzten.



106. Wilhelm Treibs und Roland Mayer: Synthesen mit Dicarbonsäuren, III. Mitteilung: Malonester-Synthesen mit α -Brom-adipinsäureestern*)**)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 12. März 1952)

Malonester-Synthesen mit α -Brom-adipinsäureestern führten zu Tetracarbonsäuren, die zu Polycarbonsäuren kondensiert wurden.

W. Treibs und G. Leichßenring hatten in der I. Mitteil.¹⁾ gezeigt, daß es gelingt, durch eine Ausweitung der Reformatzki-Synthese, ausgehend von in α -Stellung mono- und dihalogenierten Dicarbonsäuren, zu mono- und disubstituierten Dicarbonsäuren, zu Tri- und Tetracarbonsäuren zu gelangen. Synthesen von Polycarbonsäuren müßten auch durch Umsetzung von α -Halogen-dicarbonsäureestern mit Natriummalonsäureestern möglich sein. Zur Prüfung wurde der α -Brom-adipinsäure-diäthylester mit Natriummalonester zur Reaktion gebracht. In 50-proz. Ausbeute bildete sich der bisher noch nicht beschriebene Pentan-tetracarbonsäure-(1.1.2.5)-tetraäthylester (I). Beim Verseifen dieses Esters mit konz. Salzsäure wurde die bei 117–118° schmelzende Pentan-tetracarbonsäure-(1.1.2.5) (II) erhalten, die beim Schmelzpunkt unter

*) Diese Abhandlung ist wie die vorstehende II. und die folgende IV. Mitteilung Herrn Geheimrat H. Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

**) II. Mitteil. s. vorstehende Abhandl., B. 85, 608 [1952]. ¹⁾ Ber. 84, 52 [1951].