

60 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung (vergl. oben a) erhalten Öl wurde schließlich i. Hochvak. destilliert. Ausb. 6 g (10 % d.Th.); d_4^{20} 1.1931, n_D^{20} 1.4920.

Nonan-pentacarbonsäure-(1.4.5.6.9) (VII): 10 g Nonan-hexacarbonsäure-hexääthylester VI wurden unter Rückfluß mit der 6fachen Menge konz. Salzsäure 4 Stdn. gekocht. Die sich stark dunkel färbende Lösung wurde wie üblich durch Schütteln mit viel Äther, Natriumcarbonat-Lösung, verd. Salzsäure, viel Äther und Aktivkohle in der angegebenen Reihenfolge gereinigt. Die zurückgebliebene ölige Substanz war hellbraun, zähflüssig und kristallisierte erst nach 2monatigem Stehen im Eisschrank in farblosen Knöpfchen; Schmp. 124–126° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{20}O_{10}$ (348.3) Ber. C 48.27 H 5.78 Mol.-Gew. 348.3

Gef. C 47.83 H 6.25 Mol.-Gew. 345 ± 4 (durch Titration)

107. Wilhelm Treibs und Roland Mayer: Synthesen mit Dicarbonsäuren, IV. Mitteil.: α -Carboxy- und α,α' -Dicarboxy-adipinsäuren*)**)*)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 12. März 1952)

Die Synthesen der α -Carboxy- und α,α' -Dicarboxy-adipinsäuren und deren Ringschlußreaktionen sowie die Umsetzungen des so erhaltenen Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylesters mit Halogeniden werden beschrieben.

In der vorstehenden Mitteilung**) hatten wir über Umsetzungen der leicht zugänglichen α -Halogen-dicarbonsäureester berichtet. Wir untersuchten nun mehr, wieweit sich bekannte Kondensationsreaktionen für den Aufbau von Polycarbonsäureestern aus Dicarbonsäureestern eignen. Zunächst wurde der α -Brom-adipinsäure-diäthylester mit Natriumcyanid umgesetzt. Diese sonst ziemlich glatt verlaufende Reaktion führte hier zu Komplikationen, indem die Umsetzung in absol. Alkohol mit Natriumcyanid zwar den erwarteten α -Cyan-adipinsäure-diäthylester (I) ergab, die Ausbeuten jedoch nur etwa 9% d.Th. erreichten und mit anderen Metallcyaniden noch schlechter waren.

Bei der analogen Umsetzung mit α -Brom-adipinsäure-dimethylester wurde durch fraktionierte Destillation neben anderen nicht näher untersuchten Produkten der schon auf anderem Wege von W. H. Perkin¹⁾ dargestellte Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-dimethylester (II) abgeschieden (10 % d.Th.). Bereits K. Ingold²⁾ hatte versucht, am α -Brom-adipinsäureester mit Lauge den Vierring zu schließen, fand aber nur Spuren der freien Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2).

Bei mehrstündigem Kochen der Cyanverbindung I mit 4n Kalilauge entstand unter NH_3 -Entwicklung ein Gemisch von Adipinsäure und Butan-tricarbonsäure-(1.1.4) (III), während konz. Salzsäure nur Adipinsäure lieferte.

Die Umsetzung der Cyanverbindung I mit konz. Schwefelsäure und absolv. Äthanol lieferte in 60-proz. Ausbeute den bereits auf anderem Wege von W. Wislicenus und A. Schwanhäußer³⁾ gewonnenen Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-triäthylester (IV).

*) Diese Abhandlung ist wie die beiden vorstehenden Mitteilungen Herrn Geheimrat H. Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

**) III. Mitteil. s. vorstehende Abhandl., B. 85, 612 [1952].

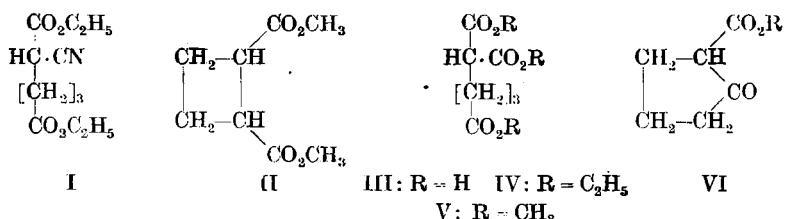
¹⁾ Journ. chem. Soc. London 65, 584 [1894].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 119, 951 [1921].

³⁾ A. 297, 111 [1897].

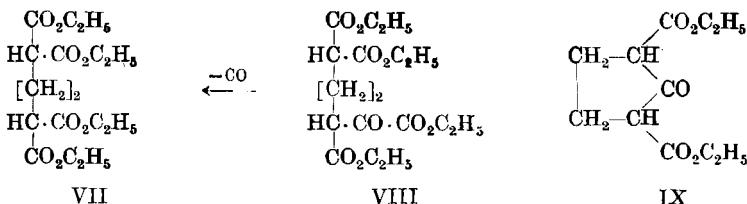
Obwohl damit die Möglichkeit bewiesen ist, von der Adipinsäure aus über das α -Nitril zu α -Carboxy-Verbindungen zu kommen, war doch infolge der schlechten Ausbeute an der Cyanverbindung I an eine präparative Verwertung nicht zu denken. Wir überprüften deshalb die von den oben genannten Verfassern³⁾ zur Darstellung des Tricarbonsäureesters IV angegebene Kondensation von Oxalester mit Adipinsäureestern und erreichten bei Verwendung von völlig trockenem Natriumäthylat und Änderung der Mengenverhältnisse Ausbeuten von 75% an reinem Ester IV.

Analog konnte auch der bisher noch nicht beschriebne Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-trimethylester (V) aus Oxalsäure-dimethylester dargestellt werden, doch erreichten die Ausbeuten hier nur 35% d. Theorie. Diese unterschiedlichen Bildungs- und Reaktionsweisen der Methyl- und der Äthylester wurden in der Adipinsäure-Reihe mehrfach beobachtet. Bei Verwendung von in Alkohol gelöstem Natriumäthylat, oder Aufwendung eines Überschusses reagierte der Adipinsäureester in bekannter Weise unter Ringschluß zu Cyclopentanon-*o*-carbonsäureestern (VI) und nicht zu IV.



Da bei der Darstellung des Tricarbonsäureesters IV stets ein kleiner Nachlauf beobachtet wurde, setzten wir den reinen Ester IV nochmals mit Oxalsäure-diäthylester um. Das Reaktionsgemisch zeigte eine rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion und spaltete i. Vak. bei etwa $180^\circ/25$ Torr Kohlenmonoxyd ab. Bei $220-225^\circ/25$ Torr destillierte unter geringer Zersetzung der ölige Butan-tetracarbonsäure-(1.1.4.4)-tetraäthylester (VII) über (Ausb. 10-12% d. Th.). Dieser Ester war u. a. von W. H. Perkin⁴⁾ bereits auf anderem Wege, aber ebenfalls in verhältnismäßig schlechter Ausbeute dargestellt worden. Trotz unserer geringen Ausbeute konnte doch erstmalig gezeigt werden, daß sowohl α -Carboxy- als auch α,α' -Dicarboxy-Derivate aus Adipinsäureestern und Oxalsäureester darstellbar sind.

Außerdem wurde durch die vorhandene Eisen(III)-chlorid-Reaktion bei der Synthese des Tetracarbonsäureesters VII und die nachfolgende CO-Abspaltung bewiesen, daß auch der Eintritt der zweiten Carboxygruppe über einen labilen, nicht isolierten Ketosäureester (VIII) gehen muß, der dann unter CO-Abspaltung den Ester VII liefert.

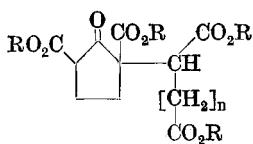


⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 65, 578 [1894].

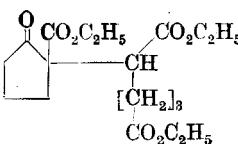
Um die Möglichkeit von Ringschluß-Reaktionen zu prüfen, wurde der Tricarbonsäureester IV mit Natriumäthylat umgesetzt. Bei der fraktionierten Destillation des Umsetzungsgemisches wurde neben 18% Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-äthylester (VI) eine Fraktion erhalten, die nach Analyse, Mol.-Gew.-Bestimmung und Folgereaktionen nur der Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (IX) sein konnte (Ausb. 33% d.Th.). Diese schon früher z.B. von A. D. Mitchell und J. F. Thorpe⁵⁾ beschriebene und in sehr schlechter Ausbeute erhaltene Verbindung ist somit infolge der leichten Zugänglichkeit der Adipinsäure glatt und in verhältnismäßig guten Ausbeuten erhältlich. Sie ist von großer präparativer Bedeutung als Ausgangsmaterial für 2fache Substitutionen am 5-Ring, da sich der Ester in eine Dinatrium-Verbindung überführen läßt.

Der Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (IX) wurde zunächst folgendermaßen mit α -Brom-dicarbonsäureestern umgesetzt und damit zugleich sein chemischer Bau bewiesen: bei der Überführung mittels Natriumäthylats in die Mononatrium-Verbindung und deren Umsetzung mit α -Brombernsteinsäure-diäthylester entstand in glatter Reaktion der noch unbekannte [1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-bernsteinsäurediäthylester (X).

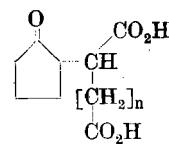
Dieser Ester destillierte bei 223–227°/2 Torr und konnte durch mehrstündigtes Kochen mit konz. Salzsäure in eine Säure vom Schmp. 139° übergeführt werden, die sich identisch erwies mit der bereits 1931 von J. W. Baker⁶⁾ dargestellten [1-Oxo-cyclopentyl-(2)]-bernsteinsäure (XI). J. W. Baker gelangte zu dieser Verbindung, als er den cyclischen Monocarbonsäureester VI mit α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester umsetzte und den erhaltenen Ester versetzte. Damit war das Vorliegen der Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-äthylester-Gruppierung in IX bewiesen und gleichzeitig die Lage der zweiten Carboxygruppe in 5-Stellung festgelegt, da nur diese mit konz. Salzsäure decarboxylieren konnte. Die ebenfalls mögliche 2-Stellung wurde durch das Eintreten der Eisen(III)-chlorid-Reaktion ausgeschlossen.



X: R = C₂H₅, n = 1
XIII: R = C₂H₅, n = 3



XII



XI: n = 1 XIV: n = 3

In ähnlicher Weise wie mit α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester ließ sich die Mononatrium-Verbindung der Ester VI und IX mit α -Brom-adipinsäure-diäthylester umsetzen. Die so entstehenden Verbindungen können durch Ringschluß interessante bicyclische Ringketone ergeben, worüber in einer späteren Mitteilung berichtet werden wird. Neben den Hauptreaktionen traten hierbei nicht näher untersuchte Nebenreaktionen auf. Wir konnten aus dem Ester VI den bisher unbekannten α -[1-Oxo-2-carbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XII) und analog aus dem Ester IX¹ den α -[1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XIII) gewinnen. Da sich

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 97, 1003 [1910].

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, 1546.

letztere Verbindung nur unter starker Zersetzung destillieren ließ, wurde zunächst auf die weitere physikalische Kennzeichnung verzichtet. Beide Ester XII und XIII ergaben nach dem Verseifen mit konz. Salzsäure die gleiche bisher noch nicht beschriebene α -[1-Oxo-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure (XIV) vom Schmp. 129–130°.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterialien danken wir dem Leunawerk, Merseburg. Die Mikroanalysen wurden von R. Martin im Organisch-chemischen Institut der Universität Leipzig durchgeführt.

Beschreibung der Versuche

α -Cyan-adipinsäure-diäthylester (I): 50 g α -Brom-adipinsäure-diäthylester wurden in etwa 100 ccm absol. Äthylalkohol gelöst, mit 30 g gepulvertem Natriumcyanid versetzt und 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eingießen des Reaktionsgemisches in die 4fache Menge Wasser wurde ausgeäthert und nach der üblichen Aufarbeitung i. Vak. destilliert. Nach einem großen Vorlauf ging der Ester I bei 167–169°/6 Torr als klares Öl über. Ausb. 3 g (9 % d. Th.); d_4^{18} 1.0834, n_D^{18} 1.4438.

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227.3) Ber. C 58.25 H 7.55 N 6.18 Gef. C 58.54 H 7.31 N 6.28

Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-dimethylester (II): $1/5$ Mol α -Brom-adipinsäure-dimethylester in 100 ccm absol. Methylalkohol gelöst, mit 30 g gepulvertem Natriumcyanid versetzt und 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, ergab nach dem Eingießen in die 4fache Menge Wasser und nach der üblichen Aufarbeitung bei der Vak.-Destillation den Ester II als farbloses Öl bei 104–105°/14 Torr. Ausb. 3.5 g (10 % d. Th.); d_4^{18} 1.1189, n_D^{18} 1.4432.

$C_8H_{12}O_4$ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 56.00 H 7.11

Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-triäthylester (IV): a) Die Lösung von 6 g α -Cyan-adipinsäure-diäthylester (I) und 20 ccm absol. Äthylalkohol wurde mit einer erkalteten Mischung von 60 ccm absol. Äthylalkohol und 40 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Verdünnen des abgekühlten Gemisches mit der 2fachen Menge Wasser konnte der entstandene Ester IV durch kräftiges Ausäthern nach üblicher Aufarbeitung bei 163–165°/14 Torr als farbloses Öl erhalten werden. Ausb. 4 g (60 % d. Th.); d_4^{15} 1.0625, n_D^{18} 1.4392.

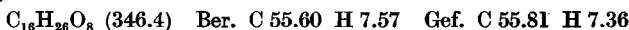
$C_{18}H_{22}O_6$ (274.3) Ber. C 56.89 H 8.05 Gef. C 57.02 H 7.87

b) 7.5 g Natrium wurden in 100 ccm absol. Äthylalkohol unter Rückfluß gelöst und der überschüss. Alkohol i. Vak. völlig abgezogen. Nach Hinzufügen von 50 ccm absol. Äther entstand eine weiße Aufschämmung, die sich unter schwacher Wärmeentwicklung nach der Zugabe von 58.4 g Oxalsäure-diäthylester auflöste. Die klare Lösung wurde mit 40.4 g Adipinsäure-diäthylester versetzt, die Mischung 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Abkühlen in die 3fache Menge 7-proz. Salzsäure eingegossen und sofort ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Öles wurde i. Vak. — ungeachtet des infolge der starken Kohlenmonoxyd-Abspaltung schwankenden Manometerstandes — so lange in eine Vorlage destilliert, bis nichts mehr überging. Die anschließende fraktionierte Vak.-Destillation lieferte den Ester IV als wasserklares Öl bei 190–192°/25 Torr; Ausb. 36 g (70 % d. Th.).

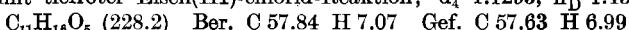
Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-trimethylester (V): Die Darstellung erfolgte analog wie oben unter b) angegeben unter Verwendung von festem Oxalsäure-dimethylester und Adipinsäure-dimethylester; Ausb. 35% d. Theorie. Blaßgelbes Öl vom Sdp.₁₈ 174–177°; d_4^{14} 1.0639, n_D^{14} 1.4422.

Butan-tetracarbonsäure-(1.1.4.4)-tetraäthylester (VII): 4.6 g Natrium wurden in 70 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und der überschüss. Alkohol i. Vak. abgezogen. Nach Zugabe von 50 ccm absol. Äther und 39.2 g Oxalsäure-diäthylester wurde die Lösung mit 25 g Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-triäthylester (IV) versetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten in die 3fache Menge 7-proz. Salzsäure eingegossen und sofort ausgeäthert. Nach

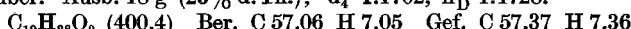
dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers zeigte die Lösung eine rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Bei 180°/25 Torr erfolgte CO-Abspaltung. Nach deren Beendigung ging der Ester VII schließlich bei 220–225°/25 Torr als blaßgelbes Öl über; Ausb. 3.5 g (12 % d.Th.).



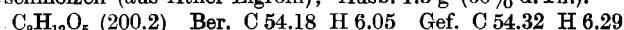
Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (IX): 4.6 g Natrium wurden in 60 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit 55 g Butan-tricarbonsäure-(1.1.4)-triäthylester (IV) versetzt. Es bildete sich sofort der weiße Niederschlag des Natrium-Salzes. Nach 4 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad, Abkühlen und Eingießen in eisgekühlte 9-proz. Schwefelsäure wurde ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Die Vak.-Destillation ergab bei 112°/18 Torr 5.7 g (18 % d.Th.) Cyclopentanon-o-carbonsäure-äthylester (VI) und schließlich bei 161–164°/18 Torr 15 g (33 % d.Th.) Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (IX) als wasserklares Öl mit tiefroter Eisen(III)-chlorid-Reaktion; d_4^{18} 1.1293, n_D^{18} 1.4559.



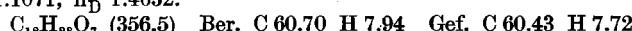
[1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-bernsteinsäure-diäthylester (X): 4.6 g Natrium wurden in 80 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und unter Kühlung mit 45.6 g vorgekühltem Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (IX) versetzt. Die Lösung erstarrte sofort unter Bildung der festen, weißen Mononatrium-Verbindung. Anschließend wurden noch 50.6 g α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester hinzugegeben und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Aus der wieder flüssig gewordenen Lösung setzte sich nach einiger Zeit festes Natriumbromid ab. Nach dem Erkalten wurde in die 10fache Menge Wasser eingegossen, ausgeäthert, wie üblich gereinigt und i. Vak. destilliert. Unter leichter Zersetzung ging der Ester X als gelbliches Öl bei 223 bis 227°/2 Torr über. Ausb. 18 g (23 % d.Th.); d_4^{16} 1.1702, n_D^{16} 1.4728.



[1-Oxo-cyclopentyl-(2)]-bernsteinsäure (XI): 5 g [1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-bernsteinsäure-diäthylester (X) wurden unter Rückfluß mehrere Stunden mit konz. Salzsäure gekocht, schließlich mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, die Säure aus dem Äther mit Soda-Lösung ausgezogen, mit verd. Salzsäure freigeschält und in Äther aufgenommen. Nach der üblichen Reinigung der Äther-Lösung und Verdunsten des Äthers verblieb ein Öl, das nach einigen Stunden Kristalle abschied, die bei 139° schmolzen (aus Äther-Ligroin); Ausb. 1.5 g (60 % d.Th.).



α -[1-Oxo-2-carbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XII): 4.6 g Natrium wurden in 80 ccm absol. Äthylalkohol gelöst, die Lösung stark gekühlt und mit 31.2 g Cyclopentanon-o-carbonsäure-äthylester (VI) unter Schütteln versetzt. Es bildete sich sofort die feste Natriumverbindung des Esters VI, die dann mit 56.2 g α -Brom-adipinsäure-diäthylester 7 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad umgesetzt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung ging der Ester XII i. Vak. bei 216–220°/6 Torr als blaßgelbes Öl von eigenartigem Estergeruch über. Ausb. 20 g (28 % d.Th.); d_{20}^{20} 1.1071, n_D^{16} 1.4632.



α -[1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XIII): Die Darstellung erfolgte völlig analog wie beim vorstehenden Versuch, nur statt mit dem Ester VI mit 45.6 g Cyclopentanon-(1)-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester. Der entstandene Ester XIII ließ sich nur unter stärkerer Zersetzung bei 234 bis 240°/2 Torr destillieren; Rohausb. 19.8 g (23 % d.Th.).

α -[1-Oxo-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure (XIV): a) 5 g α -[1-Oxo-2-carbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XII) wurden unter Rückfluß mehrere Stunden mit konz. Salzsäure gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Schmp. 129 bis 130° (aus Äther-Ligroin); Ausb. 1 g (30 % d.Th.).

b) XIV wurde in analoger Weise wie unter a) auch aus α -[1-Oxo-2.5-dicarbäthoxy-cyclopentyl-(2)]-adipinsäure-diäthylester (XIII) erhalten; Schmp. 129–130° aus Äther-Ligroin.