

11. Friedrich Nerdel und Johannes Rothe: Über 3.8-Dioxa-sebacinsäure

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 13. Oktober 1955)

Zwei Wege, die vom Butandiol-(1.4) zur 3.8-Dioxa-sebacinsäure führen, sind angegeben. Die Säure und einige ihrer Derivate werden beschrieben. Als Nebenprodukt entstand das Amid der 7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure.

Angaben über Darstellung und technische Verwendung von Äthersäuren, speziell von Ätherdicarbonsäuren, sind in der Literatur recht selten. Immerhin wird Diglykolsäure großtechnisch hergestellt¹⁾, ferner seien erwähnt: Äthylen-bis-hydroxyessigsäure²⁾, Oxa-di-buttersäure³⁾ und Dihydracrylsäure⁴⁾. Die Ester dieser Säuren dienen als Weichmacher, sie sollen teilweise den Estern der Phthalsäure überlegen sein und sich durch besondere Kältebeständigkeit auszeichnen⁵⁾. Die Säuren selbst, auch ihre Salze, Nitrile und Amide, werden als Vor- und Zwischenprodukte bei der Herstellung von Kunststoffen, z. B. Polyamiden^{3,6)}, verwendet. Für die Darstellung von Äthersäuren gibt es sehr verschiedene Möglichkeiten, z. B. die Oxydation von Ätheralkoholen¹⁾, Knüpfung der Ätherbindung durch Williamsonsche Äthersynthesen mit geeigneten Bruchstücken, die Cyanäthylierung von Alkoholen⁷⁾ oder die Umsetzung von Halogenäthern entweder mit Cyaniden⁸⁾ oder mit Malonester. Auf dem letzten Wege haben z. B. K. Ziegler und H. Holl⁹⁾ aus Diglykol bzw. Triglykol über die ω,ω' -Dibromide die 5-Oxa-azelainsäure bzw. 4,7-Dioxa-decan-dicarbonsäure-(1.10) dargestellt, die als Zwischenprodukte zur Gewinnung von vielgliedrigen Ringsystemen mit einzelnen Äthersauerstoffen als Ringglied dienten.

Ausgehend von Butandiol-(1.4) haben wir die 3.8-Dioxa-sebacinsäure, HO₂C-CH₂-O-[CH₂]₄-O-CH₂-CO₂H (I), dargestellt und ihre Eigenschaften untersucht. Zunächst wurde die Williamsonsche Äthersynthese, Umsetzung eines Alkoholats mit einem geeigneten Halogenid, auf das Butandiol-(1.4) übertragen. Nach dieser Methode sind von Palomaa¹⁰⁾ einige Äthermonocarbon-säuren dargestellt worden.

Die Dinatriumverbindung des Butandiols-(1.4) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von W. Lippert¹¹⁾ durch Umsetzung des Glykols mit Natrium-methylat in Methanol dargestellt; sie bleibt nach dem möglichst vollständigen Abdestillieren des Alkohols als sehr harter hygroskopischer Kuchen zurück. Versuche, das Glykolat entsprechend den Angaben Palomaa¹⁰⁾ mit

¹⁾ W. M. Bruner u. L. T. Sherwood jr., Ind. Engng. Chem. 41, 1653 [1949].

²⁾ Imp. Chem. Ind. Ltd., Engl. Pat. 639491 [1950]; C. 1953, 7081.

³⁾ I. G. Farbenindustrie A.G., Dtsch. Reichs-Pat. 759483 [1953]; C. 1954, 6342.

⁴⁾ R. V. Christian jr. u. R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 70, 1330 [1948].

⁵⁾ Vergl. Bad. Anilin- & Soda-fabrik, Dtsch. Bundes-Pat. 854506 [1952]; C. 1953, 1408; Hardosky Chem. Co., Amer. Pat. 2565888 [1950]; C. 1953, 1890.

⁶⁾ Vergl. E. J. du Pont de Nemours Co., Amer. Pat. 2245129 [1941]; C. A. 1941, 6110; The Resinous Products u. Chem.-Co., Amer. Pat. 2359708 [1949]; C. A. 1945, 3972.

⁷⁾ O. Bayer, Angew. Chem. 61, 233 [1949], dort auch weitere Literatur.

⁸⁾ H. R. Henze u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 64, 1222 [1942].

⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 528, 143 [1937].

¹⁰⁾ N. H. Palomaa u. Mitarbb., Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 3117 [1936]; 65, 923 [1932]; 66, 1629 [1953]. ¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 276, 165 [1893].

Chloressigsäure direkt umzusetzen, blieben ohne Erfolg. Wir konnten nur das Butandiol-(1,4)-bis-chloracetat isolieren. Da das Glykolat mit Chloressigester heftig, unverdünnt zum Teil unter Verkohlung reagiert, wurde mit Xylool verdünnt. Bei dieser Arbeitsweise entstand ein Gemisch aus I-Ester, 7-Hydroxy-3-oxaheptansäureester und höheren Kondensationsprodukten, das durch Destillation, bei der teilweise Zersetzung eintrat, nicht zu trennen war.

Durch Schütteln mit wäßrigem Ammoniak wurde das Estergemisch in die Amide übergeführt. I-Diamid ist in Wasser schwer, 7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure-amid leicht löslich. Die Ausbeuten betrugen 11 % für das Diamid, 22 % für das 7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure-amid, bezogen auf Butandiol-(1,4). Merkwürdigerweise wurde mit dem rohen, undestillierten Estergemisch eine größere Amidausbeute erhalten als mit einzelnen destillierten Fraktionen. Die Anwendung von wäßrigem Ammoniak erwies sich als vorteilhafter als diejenige von alkoholischem. Bei Anwendung eines Überschusses an Chloressigester stieg die Ausbeute geringfügig an; Ersatz des Xylools durch Toluol verringerte die Ausbeute.

Die freie Säure I wurde in guter Ausbeute durch alkalische Verseifung ihres Diamids erhalten. Ein entsprechender Verseifungsversuch mit 7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure-amid führte nicht zur Hydroxy-oxasäure, sondern zu einem polyesterartigen Produkt der Zusammensetzung $(C_6H_{10}O_3)_x$, dessen Schmelzpunkt (50–51°) sich beim Aufbewahren der Substanz nicht verändert¹²⁾. Da die Gesamtausbeute nicht befriedigte, wurde die Chlormethylierung des Butandiols-(1,4) sowie anschließende Umsetzung mit Kupfer(I)-cyanid und Verseifung des erhaltenen Nitrils versucht. Für Homologe von I ist diese Darstellungsweise bereits beschrieben⁸⁾; die Ausbeuten sind auch nicht günstig, immerhin gelang es so, eine Gesamtausbeute an I von 23 %, bezogen auf Butandiol-(1,4), zu erzielen.

An Derivaten von I wurden das Dianilid, der reine Diäthylester und das Salz mit Hexamethylendiamin hergestellt. Das durch Schmelzen des letztgenannten erhältliche Polyamid ist, wie zu erwarten¹³⁾, eine niedrig schmelzende, verhältnismäßig lösliche Substanz, die als solche technisch kaum verwendbar sein dürfte. Die Salze von I und Sebacinsäure mit Hexamethylendiamin haben annähernd gleiche Schmelzpunkte (167–168° bzw. 170–172°). Eine thermische Analyse des Systems I-Sebacinsäure zeigte, daß die beiden Säuren im gesamten Konzentrationsbereich Mischkristalle bilden; es fanden sich keine Anzeichen eines Eutektikums.

Alle beschriebenen Verbindungen sind verhältnismäßig empfindlich gegen die Einwirkung von Säuren.

Saure Verseifungen des rohen Estergemisches waren erfolglos. Es gelang nicht, I aus ihrem Diamid durch die übliche Amidverseifung mit starken Mineralsäuren zu gewinnen; unter schonenderen Bedingungen (1 stdg. Kochen mit 2n H₂SO₄) ist die Ausbeute gering. Auf dem gewöhnlichen Weg (Kochen

¹²⁾ W. H. Carothers, G. L. Dorough u. F. J. van Natta, J. Amer. chem. Soc. 54, 761 [1932].

¹³⁾ Vergl. z.B. I.G. Farbenindustrie AG., Dtsch. Reichs-Pat. 758 619 [1953]; C. 1953, 8221.

der Säure mit Alkohol und Schwefelsäure) wurden nur 38 % des Diäthylesters von I erhalten. Das Diamid von I ließ sich mit Diphosphorpentoxyd und Phosphorpentachlorid überhaupt nicht, mit Thionylchlorid nur unter milden Bedingungen und in schlechter Ausbeute in das Dinitril überführen.

Diese Säureempfindlichkeit, die der Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ zuzukommen scheint, stimmt mit Beobachtungen anderer Autoren (z. B. M. Bergmann u. M. Gierth¹⁴⁾ und M. Stoll¹⁵⁾) überein.

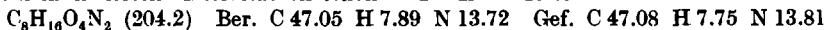
Der Studienstiftung des Deutschen Volkes sind wir für die Gewährung eines Stipendiums (J. Rothe) zu Dank verpflichtet. Ebenso danken wir Hrn. Prof. Reppe, Badische Anilin & Soda-fabrik, für die Überlassung der Ausgangsmaterialien zur Durchführung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3,8-Dioxa-sebacinsäure-diamid: Zu einer Lösung von 58 g Natrium in 500 ccm absol. Methanol wurden 119 g Butandiol-(1.4) gegeben. Unter Röhren wurden in einem Paraffinbad, dessen Temperatur allmählich auf 130° gesteigert wurde, 481 ccm Methanol abdestilliert, dann wurde Vakuum angelegt und die Temperatur des Bades weitere 2½ Stdn. auf 130–150° gehalten. Das gebildete Glykolat, ein weißer, sehr harter, fettig glänzender Kuchen, der einen erheblichen Anteil der Mono-Na-Verbindung enthielt, wurde noch warm mit 100 ccm Xylol übergossen, unter Xylol möglichst gut zerkleinert, mit weiteren 400 ccm Xylol und dann unter Röhren tropfenweise mit 284 ccm Chloressigester versetzt. Die ersten 50 ccm Ester wurden mit der gleichen Menge Xylol verdünnt; beim Zutropfen erwärmt sich das Gemisch. Nachdem alles zugegeben war, wurde der Kolben noch 6 Stdn. auf 70–80° erwärmt. Dann war alles Glykolat gelöst; das Reaktionsgemisch wurde mit etwa der gleichen Menge Wasser versetzt, die Xylolschicht abgetrennt und die wäßr. Schicht noch einmal mit Diisopropyläther ausgezogen. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurden Äther, Xylol und der nicht umgesetzte Chloressigester, zum Schluß i. Vak., abdestilliert.

Der braune Rohester (159 g) wurde mit etwa der siebensachen Menge konzentrierten wäßr. Ammoniaks 6 Stdn. geschüttelt. Danach hatte sich in der sonst homogenen braunen Lösung ein Niederschlag von rohem, ebenfalls braun gefärbtem Diamid abgeschieden (47 g), das unter Zusatz von ziemlich viel Aktivkohle zweimal aus Wasser umkristallisiert wurde. Ausb. 25.6 g rein weißes Produkt vom Schmp. 188.5–189.5°. Weitere 2.5 g wurden durch Einengen der Filtrate und durch nochmaliges Auskochen der Aktivkohle gewonnen. Gesamtausbeute 28.1 g (11% d. Th., bezogen auf Butandiol-(1.4)).

Die Verbindung ist in Äther, Äthanol, Aceton und Benzol schwer löslich und wird von konzentrierten Mineralsäuren schon in der Kälte zersetzt.



7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure-amid (ω -Hydroxy-butoxy-acetamid): Das ammoniakalische Filtrat des rohen Diamids wurde vorsichtig auf dem Wasserbad eingedampft und der sehr schmierige braune Rückstand mehrere Tage auf Ton abgepreßt. Durch mehrfache Kristallisation der braunen, noch etwas schmierigen Masse (91 g) aus Äthanol oder Essigester, zum Teil unter Zusatz von Aktivkohle, gelang es, 27 g des Hydroxyoxaamids vom Schmp. 96–97° zu isolieren. Aus den Filtraten konnten durch Einengen bzw. durch Eindampfen, erneutes Abpressen auf Ton und Kristallisieren aus Essigester weitere 13 g (Schmp. 95–96°) gewonnen werden. Gesamtausbeute 40 g (22% d. Th., bezogen auf Butandiol-(1.4)). Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform Schmp. 102°. Die Substanz ist weiß, leicht löslich in Wasser, Methanol und Dioxan, schwer löslich in Äther und Benzol.



¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 448, 65 [1926].

¹⁵⁾ Helv. chim. Acta 30, 1837 [1947].

3.8-Dioxa-sebacinsäure-dinitril: In ein Gemisch von 18 g Butandiol-(1,4), 15 g Trioxymethylen und 60 ccm Benzol wurde ein nicht zu schwacher, trockner Chlorwasserstoffstrom eingeleitet, wobei die Temperatur auf 15° gehalten wurde. Nach 6 Stdn. hatte sich fast alles Trioxymethylen gelöst. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt, die benzolische 2 Stdn. mit Calciumchlorid getrocknet und das Benzol abdestilliert, die letzten Reste im Vakuum. Der rohe Chloräther wurde sofort innerhalb 1 Stde. tropfenweise zu einer siedenden Suspension von 40 g Kupfer(I)-cyanid in 100 ccm Toluol gegeben. Das Gemisch wurde unter dauerndem Rühren 4 Stdn. gekocht, filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und i. Hochvak. destilliert. Ausb. 9 g (27% d. Th.), Sdp._{0.00} 89–90°; n_D^{20} 1.4442; d_4^{20} 1.0506.

$C_8H_{12}O_2N_2$ (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.65 Mol.-Refr. 42.07
Gef. C 56.82 H 7.18 N 16.52 „ „ 42.54

Ein unreines, schwefelhaltiges Dinitril erhält man auch durch 2stdg. Kochen des Diamids mit Thionylchlorid. Es ließ sich durch 4stdg. Erwärmen mit Aceton und 3-proz. Wasserstoffperoxyd bei p_H 10 mit 54-proz. Ausbeute in das Diamid überführen.

3.8-Dioxa-sebacinsäure (I): a) 16 g Natriumhydroxyd in 400 ccm Wasser erwärmte man mit 20.4 g des Diamids auf dem Wasserbad bis zum Ende der Ammoniak-Entwicklung (3 Stdn.), säuerte vorsichtig mit 14 ccm konz. Schwefelsäure an und extrahierte 32 Stdn. mit Äther. Dieser hinterließ die Säure als feste, gelbliche Masse. Aus Chloroform umkristallisiert, Schmp. 89–89.5°, Ausb. 17.6 g (85% d. Th.); in Wasser, Methanol, Äthanol und Eisessig leicht, in Dioxan und Essigester mäßig löslich.

$C_8H_{14}O_6$ (206.2) Ber. C 46.60 H 6.84 Gef. C 46.61 H 6.91

b) Bei 1stdg. Kochen des Diamids mit 2n H_2SO_4 betrug die Ausbeute 60%; und c) beim Kochen des Dinitrils mit 20-proz. Natronlauge 86% d. Theorie.

3.8-Dioxa-sebacinsäure-diäthylester: a) Der Diäthylester entstand aus der Säure und Diazoäthan in quantitativer Ausbeute. Aus Petroläther (30–50°) kurze Nadeln vom Schmp. 39.5–40°, Sdp._{0.001} 103°. Löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln und in konz. Salzsäure (Zersetzung?).

$C_{12}H_{22}O_6$ (262.3) Ber. C 54.94 H 8.45 Gef. C 55.33 H 8.41

b) Bei 6stdg. Kochen der Säure mit absol. Äthanol und etwas konz. Schwefelsäure betrug die Ausbeute 38% d. Theorie. Der Ester lieferte nach 6stdg. Schütteln mit konz. wäßrigem Ammoniak reines, weißes Diamid (Ausb. 75% d. Th.).

Dianilid von I: 1 g des Diamids wurde mit 2 ccm frisch dest. Anilin 5 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Dianilid wurde aus Methanol und aus Äther umkristallisiert. Ausbeute quantitativ; Schmp. 98–99°. Leicht löslich in Äthanol, Chloroform und in der Wärme in Benzol.

$C_{20}H_{24}O_4N_2$ (356.4) Ber. N 7.86 Gef. N 8.02

Hexamethylendiaminsalz von I: 6 g Säure und 2.3 g Hexamethylendiamin wurden in 25 ccm 90-proz. Äthanol in der Wärme gelöst. Beim Abkühlen fiel das Salz kristallin aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus der vierfachen Menge 90-proz. Äthanol Schmp. 167–168°; Ausb. 8.1 g (97% d. Th.). Leicht löslich in Wasser und heißem Methanol, schwer in organischen Lösungsmitteln.

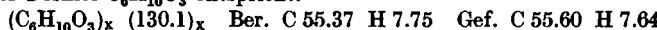
$C_{14}H_{30}O_6N_2$ (322.4) Ber. C 52.16 H 9.37 N 8.69 Gef. C 52.01 H 9.53 N 8.56

3 stdg. Erhitzen des Salzes in einem Saugrohr bei 14 Torr auf 185° führte zu einem zähen, harten, leicht gelblichen Kondensationsprodukt von Schmp. 90–95°, das schwieriger zu zerkleinern war als das entsprechende Polyamid aus Sebacinsäure. Es löste sich in Phenol, Ameisensäure, Eisessig, konz. Salzsäure, beim Erwärmen auch in Methanol und in Äthanol, nicht dagegen in anderen organischen Lösungsmitteln und in Wasser. Beim Abkühlen der alkohol. Lösung fiel eine weiße Masse vom Schmp. 91–95° aus.

Beim Erhitzen des Salzes unter Luftzutritt färbte sich die Oberfläche der Schmelze dunkel und zersetzte sich bei 240–250° unter Schwarzfärbung.

Verseifungsversuch des 7-Hydroxy-3-oxa-heptansäure-amids: 14.7 g ($\frac{1}{10}$ Mol) des Amids wurden mit 10 g Natriumhydroxyd in 250 ccm Wasser bis zum Aufhören der NH_3 -Entwicklung (5 Stdn.) erwärmt, nach dem Erkalten vorsichtig mit Schwefelsäure

angesäuert und 30 Stdn. mit Äther extrahiert. Der bräunlich-viscose Äther-Rückstand, durch 2 stdg. Erwärmen i. Vak. von Feuchtigkeit befreit, erstarrte nach einigem Stehenlassen zu einer gelblichen Masse (12.6 g; Schmp. etwa 40–45°). Siebenmaliges Umkristallisieren aus wenig Aceton lieferte ein schmutzigweißes Produkt vom Schmp. 50–51°. Der Schmp. veränderte sich durch einjähriges Aufbewahren in einem mit Korkstopfen verschlossenen Röhrchen nicht! Die Substanz ist in organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Äther und Diisopropyläther löslich, in Methanol, Äthanol und *n*-Butanol erst in der Wärme. Bei längerm Kochen mit Wasser tritt Hydrolyse ein; die wäßrige Lösung reagiert sauer, es löst sich aber nicht alles auf. Molekulargewichtsbestimmungen nach verschiedenen Methoden ergaben unterschiedliche Werte, die aber in jedem Falle höher lagen, als der Formel $C_6H_{10}O_3$ entspricht.



Butandiol-(1.4)-bis-chloracetat: Aus Dinatriumbutylen-glykolat und Chloressigsäure in Diisopropyläther. Kristalle aus Petroläther (50–70°) bzw. aus Wasser; Schmp. 74.5–75°.



12. Heinrich Hellmann und Franz Lingens: Synthesen der γ -Methylen-glutaminsäure

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 18. Oktober 1955)

Die für den N-Stoffwechsel verschiedener Pflanzenarten bedeutsame γ -Methylen-glutaminsäure (IV) wurde auf drei verschiedenen Wegen synthetisiert. Die ergiebigste Synthese, welche für die präparative Darstellung geeignet ist, besteht in einer Alkylierung von Acetamino-malonester durch α -Brommethyl-acrylester nach dem Sörensen'schen Prinzip und Totalhydrolyse des dabei entstehenden Tricarbonsäureesters X.

Vor einigen Jahren wurde die γ -Methylen-glutaminsäure von J. Done und L. Fowden¹⁾ in Erdnußpflanzen entdeckt. Später wurde sie auch in Tulpen²⁾ und im Hopfen³⁾ nachgewiesen. Nach Untersuchungen von L. Fowden⁴⁾ spielt diese interessante Aminosäure eine wichtige Rolle im Stickstoff-Stoffwechsel der Pflanze. Auf Anregung von Dr. Done haben wir uns mit der Synthese der γ -Methylen-glutaminsäure beschäftigt.

Als Ausgangsmaterial schien der Tetracarbonsäureester I, welcher durch Kondensation von Malonester mit tertiären Mannich-Basen der Acylamino-malonester⁵⁾ oder durch Kondensation von Malonester und Acetamino-malonester mit Formaldehyd⁶⁾ leicht zugänglich ist, geeignet. Dieser Ester besitzt noch ein aktives H-Atom, dessen Substitution durch eine Dialkylaminomethyl-

¹⁾ Biochem. J. 51, 451 [1952].

²⁾ R. M. Zacharius, J. K. Pollard u. F. C. Steward, J. Amer. chem. Soc. 76, 1961 [1954]. ³⁾ G. Harris, Chem. and Ind. 1954, 244.

⁴⁾ Ann. Bot., N. S. 18, 417 [1954].

⁵⁾ H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951]; H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

⁶⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, Angew. Chem. 66, 201 [1954].