

WILHELM TREIBS,
JÜRGEN HERRMANN und GERHARD ZIMMERMANN

Synthesen mit Dicarbonsäuren, XXVII¹⁾

Weitere Untersuchungen zur Darstellung und Reaktivität
von Tetrahalogen-dicarbonsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig
und der Versuchsabteilung der Leuna-Werke

(Eingegangen am 25. Mai 1960)

In Fortführung früherer Untersuchungen wurde die drucklose Halogenierung von ω,ω' -Alkandicarbonsäure-dinitrilen auf Dinitrile mit kürzerer (Bernstein- und Glutarsäure-dinitril) und längerer Kohlenstoffkette (Thapsiasäure-dinitril) ausgedehnt. — $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrajod-adipinsäure-dinitril wurde durch Umsetzung des entsprechenden Tetrabromdinitrils mit Natriumjodid in Aceton erhalten. Bei der Autoxydation ließ sich die Tetrajod-Verbindung in Bernsteinsäure überführen. Das Verhalten der Tetrahalogen-dicarbonsäuren bzw. ihrer Derivate gegenüber Aminen wurde untersucht.

A. ÜBER TETRAHALOGEN-DICARBONSÄUREN

Tetrahalogen-dicarbonsäuren bzw. deren Derivate der allgemeinen Formel $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CX}_2 \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{CX}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ ($\text{X} = \text{Cl}$ oder Br) sind durch drucklose Halogenierung der entsprechenden Alkandicarbonsäure-dinitrile zugänglich. W. TREIBS und Mitarbeiter^{2,3)} konnten zeigen, daß sich die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor- und -Tetrabrom-Verbindungen der Adipin-, Pimelin-, Kork- und Sebacinsäure auf diesem Wege darstellen lassen. Es wurde darauf hingewiesen²⁾, daß die Isolierung reiner Tetrachlor-Verbindungen mit zunehmender Kettenlänge schwieriger wird, weil sich S_R -Reaktionen nicht völlig unterdrücken lassen. Die präparative Anwendung dieser Chlorierungsreaktion ist dadurch auf Dinitrile mit kurzer bzw. mittlerer Kohlenstoffkette beschränkt.

Der Anwendungsbereich der entsprechenden Bromierungsreaktion läßt sich auch auf langkettige ω,ω' -Alkandicarbonsäure-dinitrile ausdehnen, wie wir am Beispiel der direkten Tetrabromierung des Thapsiasäure-dinitrils zeigen konnten. Dabei wurde der tetrabromierte Anteil durch Überführung in das *N,N'*-Dimethyldiamid der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-thapsiasäure aus dem flüssigen Bromierungsprodukt isoliert.

Die Reihe der tetrabromierten Dicarbonsäure-dinitrile konnten wir noch durch Darstellung des Dinitrils der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-azelainsäure vervollständigen.

Die drucklose Tetrabromierung des Bernsteinsäure- und Glutarsäure-dinitrils gelang nicht. Während die Tetrabromierung des Glutarsäure-dinitrils aus sterischen Gründen nicht möglich ist^{*)}, mußte das Bernsteinsäure-dinitril, um ein Erstarren des

¹⁾ XXVI. Mittel.: W. TREIBS und R. HELBIG, Chem. Ber. 92, 1559 [1959].

²⁾ W. TREIBS und G. ZIMMERMANN, Chem. Ber. 90, 1146 [1957].

³⁾ W. TREIBS, J. HERRMANN und W. GERHARDT, Chem. Ber. 91, 290 [1958].

^{*)} (s. S. 2199).

Reaktionsgemisches zu vermeiden, bei 150° bromiert werden, eine Temperatur, die sich für die drucklose Tetrabromierung der anderen Dinitrile als entschieden zu hoch erwies. Die Reaktion führte stets zu völliger Verkohlung der Substanz.

Die drucklose Chlorierung des Glutarsäure-dinitrils führte nach Aufnahme von etwa 3 Atomen Chlor je Mol. zum Dinitril der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure, das nach vielfachem fraktioniertem Umkristallisieren bei 70–73° schmolz. Es wurde in die freie Säure sowie in ihren Dimethylester übergeführt. Die Geminalsubstitution der Chloratome in α,α' -Stellung geht aus dem Verlauf der polarographischen Reduktion hervor. Die Anzahl der Elektronen pro Reduktionsstufe betrug 4 und entspricht der reduktiven Eliminierung aller Chloratome.

Die drucklose Tetrachlorierung der ω,ω' -Alkandicarbonsäure-dinitrile zu den $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-Verbindungen verläuft also bereits vom Glutarsäure-dinitril^{*)}, die drucklose Tetrabromierung erst vom Adipinsäure-dinitril an aufwärts.

Das Dinitril der Tetrachlorglutarsäure war zwar nach zweimaligem Umkristallisieren analysenrein, schmolz aber in einem breiten Intervall (57–71°, das auch durch wiederholtes Umkristallisieren nur auf 70–73° eingengt werden konnte). Dieses Verhalten wurde durch das Vorliegen zweier sterisch gehinderter Formen, einer niedriger und einer höher schmelzenden Form der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlorglutarsäure, erklärt. Modellbetrachtungen an Stuart-Briegleb-Kalotten verstärkten diese Annahme. Die Isolierung des niedriger schmelzenden Dinitrils aus den sirupösen Mutterlaugen, in denen auch schwächer chlorierte Verbindungen enthalten sind, gelang bisher nicht.

Betrachtungen am Kalottenmodell bieten eine Erklärung für das Versagen der drucklosen Bromierung des Glutarsäure-dinitrils: Das $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-glutarsäure-dinitril ist sterisch so stark behindert, daß es sich mit Stuart-Briegleb-Kalotten nicht aufbauen läßt. Dagegen sollte die freie $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-glutarsäure nach analogen Modelluntersuchungen in zwei sterisch gehinderten Formen auftreten und ebenso die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-bernsteinsäure. In Übereinstimmung damit konnten wir bereits vor längerer Zeit zeigen³⁾, daß sich die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-bernstein- und -glutarsäure durch Druckbromierung im Bombenrohr darstellen lassen. Die Tatsache, daß die von uns beschriebene Tetrabrom-bernsteinsäure keinen einheitlichen Schmelzpunkt besaß und die Tetrabrom-glutarsäure nicht kristallisierte, findet in der Existenz zweier sterisch gehinderter Formen der beiden Säuren ihre Erklärung.

B. FINKELSTEIN-REAKTION DER $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRABROM-ALKANDICARBONSÄURE-DINITRILE

Zur Herstellung des Dinitrils der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrajod-adipinsäure wurde die Finkelstein-Reaktion mit Erfolg angewandt. Das Dinitril (Schmp. 151–153° (Zers.)) wurde aus der Tetrabrom-Verbindung durch Einwirkung einer Lösung von Natriumjodid in Aceton unter Sauerstoffausschluß in 24-proz. Ausbeute erhalten, wobei Jodbildung eintrat. Quantitative Jodabscheidung, wie sie bei der Umsetzung von α,β -Dibrom-Verbindungen beobachtet wurde⁴⁾, erfolgt nicht. $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrajod-adipinsäure-

^{*)} Über die drucklose Chlorierung des Bernsteinsäure-dinitrils vgl. I. c.²⁾

⁴⁾ A. LESPAGNOL und R. MERVILLE, Bull. Sci. pharmacol. 49, 65 [1942]; T. L. DAVIS und R. HEGGIE, J. org. Chemistry 2, 470 [1932].

dinitril zersetzt sich beim längeren Aufbewahren unter Bildung von Jod und Jodcyan. Besonders instabil sind Lösungen in Äther, Aceton und Alkoholen. Unter Aufnahme von 1.5 Mol Sauerstoff je Mol wird das Dinitril quantitativ oxydiert. Als Reaktionsprodukte wurden Jod, Jodcyan und Bernsteinsäure isoliert. Diese Autoxydation beweist eindeutig die α,α' -Stellung der 4 Jodatome.

Das Dinitril der α,α' -Dijod-adipinsäure ließ sich unter den gleichen Bedingungen nicht autoxydieren.

Der Ersatz des Broms durch Jod gelang bei den übrigen Tetrabrom-dicarbonsäuredinitrilen nicht vollständig. Die isolierten Verbindungen waren nicht analysenrein, ließen sich aber durch Autoxydation ebenfalls in die um 2 C-Atome ärmeren Dicarbonsäuren überführen.

C. ZUR ALKALISCHEN VERSEIFUNG DER TETRAHALOGEN-DICARBONSÄURE-ESTER

α,α' -Dihalogendicarbonsäure-ester lassen sich mittels Alkalihydroxyds nicht verseifen, weil sich unter Halogenwasserstoffabspaltung die entsprechenden zweifach ungesättigten Ester bilden⁵⁾. Demgegenüber liefern die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäure-ester unter geeigneten Versuchsbedingungen mit äthanolischem Alkali momentan die Salze der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren. Aus letzteren lassen sich die freien Säuren relativ leicht isolieren, während sowohl die saure Verseifung der Tetrahalogen-dicarbonsäuredinitrile als auch die der -ester sehr langsam verlaufen²⁾. Die alkalische Verseifung der Ester erleichtert also die Herstellung der freien Tetrahalogen-dicarbonsäuren im präparativen Maßstab wesentlich.

D. UMSETZUNG DER $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRAHALOGEN-DICARBONSÄURE-DERIVATE MIT AMINEN

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß sich das Reaktionsverhalten der Derivate der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren grundsätzlich von demjenigen der α,α' -Dihalogendicarbonsäuren unterscheidet. Während primäre Amine das Halogen in den letzteren bevorzugt substituieren⁶⁾, wird das Halogen in den $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor- und -Tetrabrom-dicarbonsäure-estern unter den gleichen Bedingungen nicht angegriffen. Es erfolgt vielmehr Aminolyse, wobei mit Monomethylamin, n-Propylamin, Isopropylamin, n-Butylamin und Benzylamin die entsprechenden *N,N'*-substituierten Diamide erhalten wurden.

Die Reaktionen verliefen im polaren Lösungsmittel Alkohol um ein Mehrfaches schneller als in Benzol. Bei den Umsetzungen mit flüssigen Aminen wurde auch ohne Lösungsmittel gearbeitet.

Diese sehr glatt und spezifisch verlaufende Reaktion ermöglichte auch die Abtrennung der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-thapsiasäure als *N,N'*-Dimethyldiamid aus dem rohen, mit niedriger bromierten Verbindungen verunreinigten Tetrabromthapsiasäurenitril über den ebenfalls nicht zu reinigenden Dimethylester^{*)}.

Die Umsetzung des Dimethylesters der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure mit sekundären Aminen (Dimethylamin, Diäthylamin) in 96-proz. Alkohol führte unter Ver-

⁵⁾ C. K. INGOLD, J. chem. Soc. [London] **119**, 957 und 966 [1921].

⁶⁾ Z. B. R. WILLSTÄTTER und R. LESSING, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2065 [1902]; J. v. BRAUN und J. SEEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1840 [1923].

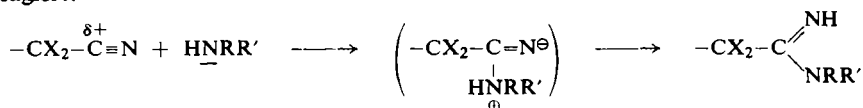
^{*)} S. S. 2198.

seifung zu den entsprechenden Ammoniumsalzen. Eine Spaltung der Kohlenstoffkette, wie beim Einwirken des Diäthylamins auf den α,α' -Dichlor-adipinsäure-dimethylester⁷⁾, konnte nicht festgestellt werden.

Wie die Ester reagieren auch die entsprechenden Dinitrile leicht mit Aminen. So addieren die Nitrilgruppen des $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure-dinitrils Amine unter Bildung *N,N'*-substituierter Diamidine der Tetrachlor-adipinsäure. Diese Reaktion gibt auch das Trichlor-acetonitril⁸⁾.

Das Reaktionsverhalten der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren ist also wesentlich verschieden von dem der α,α' -Dihalogen-dicarbonsäure-Derivate. Diese Beobachtung läßt sich durch den verstärkt wirksamen I-Effekt erklären, den das jeweils zweite α - und α' -ständige Halogenatom auf das C-Atom der Carboxyl- bzw. Nitrilgruppe ausübt.

Damit verbunden ist eine starke positive Polarisierung des Carboxyl- bzw. Nitril-C-Atoms, das nucleophilen Reagenzien einen Angriffspunkt und die Möglichkeit zu einer Primärreaktion bietet. In Übereinstimmung mit J. C. GRIVAS und A. TAURINS⁸⁾ nehmen wir an, daß sich bei der Reaktion von in α - und α' -Stellung erschöpfend halogenierten Dinitrilen mit Aminen unter Bildung der entsprechenden Diamidine in der ersten Stufe das Amin mit seinem freien Elektronenpaar an das δ^+ -C-Atom der Nitrilgruppe anlagert und nach dem folgenden Mechanismus zum Amidin weiterreagiert:



Die Umsetzungen der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäureester mit primären Aminen zu *N,N'*-substituierten Diamiden und mit sekundären Aminen zu Ammoniumsalzen der entsprechenden Tetrahalogen-dicarbonsäuren sowie die alkalische Verseifung dürften nach dem gleichen Mechanismus verlaufen.

J. Herrmann und G. Zimmermann sind den LEUNA-WERKEN für die großzügige Bereitstellung der Mittel zu besonderem Dank verpflichtet.

⁷⁾ F. WILLE, K. DIRR, E. HEITZER und J. SCHEIDMEIER, Liebigs Ann. Chem. **608**, 22 [1957].

⁸⁾ J. C. GRIVAS und A. TAURINS, Canad. J. Chem. **36**, 771 [1958].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Herstellung von Tetrahalogen-dicarbonsäuren

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure-dinitril: 37.6 g (0.4 Mol) *Glutarsäure-dinitril* nahmen bei ca. 90° unter Zusatz von 0.2 g Jod in einem Chlorstrome (15 l/Stde.) innerhalb von 15 Stdn. 2.9 g-Atome Chlor je Mol auf. Nach Erkalten schied sich ein festes *Tetrachlor-glutarsäure-dinitril* aus, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Normalbenzin unter A-Kohlezusatz analysenrein war, aber keinen einheitlichen Schmelzpunkt aufwies (Schmelzintervall 55–71°). Ausb. 20% d. Th.

$C_5H_2Cl_4N_2$ (231.9) Ber. Cl 61.16 N 12.07 Gef. Cl 60.95 N 12.37

Zwecks Auftrennung des Gemisches in die beiden sterisch gehinderten Formen wurden 9 g (0.04 Mol) des Dinitrils nacheinander aus Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser, Äther und abermals Normalbenzin umkristallisiert, wobei 2.3 g *$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure-dinitril* mit einem Schmp. von 70–73° erhalten wurden. Die Isolierung der niedriger schmelzenden Form aus den sirupösen Mutterlaugen gelang nicht.

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure-dimethylester

a) 5 g des *Dinitrils* mit einem Schmelzintervall von 55–71° wurden in 50 ccm *Methanol* unter Einleiten von Chlorwasserstoff 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die sich beim Erkalten abscheidenden Kristalle wurden in siedendem 80-proz. Methanol gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte der *Dimethylester*, der in einem Intervall von 59–67° schmolz. Ausb. 4.6 g (71.5% d. Th.).

$C_7H_8Cl_4O_4$ (298.0) Ber. Cl 47.39 Gef. Cl 47.60

b) 1.8 g (0.008 Mol) des *Dinitrils* vom Schmp. 70–73° lieferten in analoger Reaktion 1.4 g *Dimethylester*, der nach Umkristallisieren aus wenig Normalbenzin bei 67–68° schmolz.

Ber. Cl 47.39 Gef. Cl 47.30

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure, siehe unter alkalischer Verseifung.

Die polarographischen Messungen erfolgten in 50-proz. Methanollösung mit einem Heyrovsky-Polarographen (Modell V 301) bei 20°; Leitelektrolyt 0.15 *m* Tetramethylammonium-jodidlösung; um Maxima zu unterdrücken, wurde mit Gelatinezusatz gearbeitet.

Halbstufenpotentiale der chlorierten Glutarsäure-dimethylester

Substanz	1. HSP	2. HSP
α,α' -Dichlor-glutarsäure-dimethylester	–1.76 V	—
$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure-dimethylester *)	–0.68 V	–1.68 V

*) Trotz erhöhter Gelatinezugabe konnte das Maximum nicht vollständig unterdrückt werden.

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-azelainsäure-dinitril: 50 g *Azelainsäure-dinitril* wurden bei 70–80° im Stickstoffstrom in Gegenwart von 0.2 g Jod innerhalb von 5 Stdn. bromiert. Das Rohprodukt wurde im gleichen Volumen heißen Methanols gelöst und nach dem Abkühlen mit einigen Impfkristallen versetzt. Nach 3 Stdn. wurde mit Trockeneis gekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit kohlensäureschneegekühltem Methanol bis zur Farblosigkeit gewaschen. Ausb. 31 g (23% d. Th.). Schmp. 52–54° (aus Methanol). Löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Aus der Mutterlauge und dem Waschmethanol wurde in Lösung gebliebenes und mit niedriger bromierter Verbindung verunreinigtes Tetrabrom-azelain-

säure-dinitril mit Wasser ausgefällt. Die tetrabromierte Substanz konnte daraus durch Überführen in das *N,N'*-Dimethyldiamid gewonnen werden (s. Umsetzungen mit Aminen).

$C_9H_{10}Br_4N_2$ (465.9) Ber. Br 68.61 N 6.01 Gef. Br 67.97 N 6.26

a,a',a'-Tetrabrom-azelainsäure-dimethylester: 30 g Dinitril in 150 ccm Methanol wurden durch Behandeln mit Chlorwasserstoff innerhalb von 1–1½ Stdn. zum Dimethylester umgesetzt. Bei Zusatz von Wasser zur Reaktionslösung fiel der Ester als Öl aus, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Öl wurde abgetrennt, in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gut durchgeschüttelt und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 24 g (74% d. Th.) Dimethylester als gelbes Öl zurück. Eine weitere Reinigung war nicht möglich. Der flüssige Ester wurde für weitere Umsetzungen eingesetzt.

a,a',a'-Tetrabrom-thapsiasäure-dinitril: 50 g Thapsiasäure-dinitril wurden wie das Azelainsäure-dinitril bromiert. Die Gewichtszunahme betrug 59 g; das sind 3.7 g-Atome Brom pro Mol Dinitril.

Das flüssige Reaktionsprodukt wurde in 150 ccm Benzol gelöst, 50 ccm Benzin (Sdp. 70–80°) zugesetzt und über eine mit BROCKMANN-Aluminiumoxyd gefüllte Säule gegeben. Nach Abdampfen des Lösungsmittels vom Eluat blieben 76 g eines rotbraunen Öles zurück, das nicht weiter gereinigt werden konnte. Die tetrabromierte Substanz wurde als *N,N'*-Dimethyldiamid isoliert (s. Umsetzungen mit Aminen).

a,a',a'-Tetrabrom-thapsiasäure-dimethylester: Das ölige rotbraune Dinitril wurde, wie beim Tetrabromazelainsäure-dimethylester beschrieben, in den Dimethylester übergeführt, der sich während der Reaktion als dunkelbraunes Öl abschied. Dieses wurde mit Wasser gewaschen, in Benzin aufgenommen und über Aluminiumoxyd gereinigt. Auch dabei wurde ein rotes, nicht zu reinigendes Öl erhalten.

B. Finkelstein-Reaktion

a,a',a'-Tetraiod-adipinsäure-dinitril: Die Lösung von 20 g *a,a',a'-Tetrabrom-adipinsäure-dinitril* in 50 ccm trockenem Aceton wurde mit einer Lösung von 30 g wasserfreiem Natriumjodid in Aceton versetzt und 3 Stdn. unter Stickstoff bei Raumtemperatur belassen. Die Reaktionslösung färbte sich durch Bildung von Jod dunkelbraun. Durch Zugabe von Wasser konnte ein Rohprodukt in kleinen gelben Kristallen ausgefällt werden. Filtriert man ausgeschiedenes Natriumbromid ab und läßt das Dinitril innerhalb von 2–3 Tagen aus der Reaktionslösung auskristallisieren, dann gelangt man zu einem reineren Produkt. Zur Reinigung wurde aus Aceton unter Zusatz von Wasser umgefällt und anschließend aus Eisessig umkristallisiert. Goldgelbe Nadeln vom Schmp. 151–153° (Zers.). Ausb. 7 g (24% d. Th.). Löslich in Äther, Dioxan, wasserhaltigem Aceton und Äthanol.

$C_6H_4I_4N_2$ (611.8) Ber. J 82.98 N 4.58 Gef. J 83.50 N 4.91

In verschlossenen Flaschen befindliches Dinitril zersetzt sich meist innerhalb weniger Tage unter Jod- und Jodcyanabspaltung. Dagegen kann es im Dunkeln über Alkalihydroxyd mehrere Monate ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

Die Autoxydation erfolgt schnell in Äther, Dioxan, Alkohol und in Aceton, dagegen in Eisessig oder Benzol selbst bei Siedetemperatur nur langsam. Durch eine Lösung von 10 g Dinitril in 400 ccm Äther wurde im Dunkeln 1 Stde. lang ein mäßiger Luftstrom geleitet. Nach Abziehen des Äthers und Jods hinterblieben 1.05 g Bernsteinsäure (55% d. Th.). Schmp. 182–183° (aus Wasser). Der Misch-Schmp. mit authent. Bernsteinsäure war ohne Depression.

C. Alkalische Verseifung der Tetrahalogen-dicarbonsäure-ester

Die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-dicarbonsäuren erhielten wir früher durch saure Verseifung der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-dicarbonsäure-dinitrile bzw. deren Ester²⁾, die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-dicarbonsäuren durch Druckbromierung der entsprechenden Dicarbonsäuren im Bombenrohr³⁾.

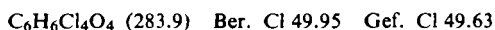
Im folgenden wird daher die alkalische Verseifung nur an den Beispielen der Dimethylester der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor- und -Tetrabrom-adipinsäure sowie der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure beschrieben. Die alkalische Verseifung wurde von uns mit dem gleichen Erfolg auch zur Herstellung der anderen $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren angewandt und zwar wurde sowohl mit Natrium- als auch mit Kaliumhydroxyd in Äthanollösung gearbeitet, da hierin die entstehenden Alkalisalze, insbesondere die Dinatriumsalze, weniger löslich sind als in Methanol.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die gesättigte Lösung der Ester in siedendem Äthanol wurde mit der stöchiometrischen Menge einer Alkalihydroxydlösung in Äthanol (die Gegenwart von etwas Wasser stört die Reaktion nicht) versetzt. Die Dialkalisalze der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren kristallisierten sofort aus. Sie wurden abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausb. über 95% d. Th.

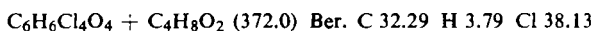
Die Dialkalisalze wurden am zweckmäßigsten in Äther suspendiert und 5 Min. mit Chlorwasserstoff behandelt. Nach Absaugen des gebildeten Natriumchlorids wurde der Äther eingedampft, wobei die Tetrahalogensäuren zurückblieben. Die Umsetzung der Dialkalisalze zu den Säuren konnte z. T. auch in wäßriger Lösung durchgeführt werden. Je nach Säure, Kalium- oder Natriumsalz sowie der Konzentration der Lösung wurden hierbei in wechselnden Mengen die in Wasser sehr wenig löslichen Monoalkalisalze mit gebildet oder stellten praktisch das Hauptprodukt dar.

Die Reinigung der Dicarbonsäuren erfolgte über ihre Additionsverbindungen mit 1 Mol. Dioxan. Die Säuren lösten sich in wenig Dioxan unter Erwärmen. Beim Abkühlen kristallisierten die Additionsverbindungen aus. Durch 2 stdg. Erwärmen der Additionsverbindungen auf 100° bei 2 Torr wurde das Dioxan quantitativ abgespalten und die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäuren analysenrein erhalten.

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure: Das Dinatriumsalz wurde in Äthersuspension oder in wäßriger Lösung (10 g Dinatriumsalz in 20 ccm Wasser), das Dikaliumsalz in Äthersuspension zerlegt. Ausb. 82% d. Th. *Tetrachlor-adipinsäure* vom Schmp. 200–201°.

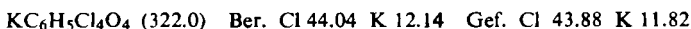


Additionsverbindung aus $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure + 1 Dioxan: Schmp. 123–125°.

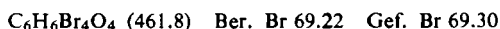


Gef. C 32.51 H 3.85 Cl 38.55 Äquiv.-Gew. 187.4 (Tit.)

Monokaliumsalz der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure: Aus einer Lösung von 10 g des Dikaliumsalzes in 30 ccm Wasser schieden sich beim Ansäuern 9 g Monokaliumsalz ab (87% d. Th.); Schmp. 207–208° (Zers.) (aus Wasser).



$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-adipinsäure: Das Dinatriumsalz wurde in Äthersuspension zerlegt. Ausb. 78% d. Th.; Schmp. 236–237° (Zers.). Löslich in Äther, Alkohol und Aceton, wenig löslich in kaltem Wasser.



Additionsverbindung aus $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-adipinsäure + 1 Dioxan: Die Substanz re-kristallisierte zwischen 135 und 165° unter Zers. der Additionsverbindung. Oberhalb von 165° lag die reine Tetrabrom-adipinsäure vor.

$C_6H_6Br_4O_4 + C_4H_8O_2$ (549.8) Ber. C 21.84 H 2.57 Br 58.13 Gef. C 22.04 H 3.00 Br 58.35

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-glutarsäure

a) Der Dimethylester vom Schmp. 67–68° wurde mit Kaliumhydroxyd verseift und das Dikaliumsalz mit konz. Salzsäure umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockene gedampft, in Aceton aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde aus sehr wenig Wasser umkristallisiert, die Kristallfraktion abermals in Aceton aufgenommen, mit A-Kohle und Bleicherde behandelt und das Filtrat in die siebenfache Menge Normalbenzin gegossen. Danach wurde das Lösungsmittel bis zur beginnenden Kristallisation i. Vak. abgezogen und nach 3 stdg. Aufbewahren abgesaugt. Ausb. 40% d. Th.; Schmp. 163–167° (Zers.).

$C_5H_4Cl_4O_4$ (269.9) Ber. Cl 52.55 Gef. Cl 52.93 Äquiv.-Gew. 138.2 (Titrl.)

b) Die analoge Verseifung und Aufarbeitung des Dimethylesters vom Schmp. 58–67° ergab eine Ausbeute von 61% d. Th.; Schmelzintervall von 152–166° (Zers.).

Ber. Cl 52.55 Gef. Cl 52.84 Äquiv.-Gew. 139.0 (Titrl.)

D. Umsetzungen mit Aminen

a) *Umsetzungen der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäure-ester mit primären Aminen*

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Umsetzung mit Methylamin wurden die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogen-dicarbonsäure-ester in Äthanol (10 g Ester in 20–50 ccm Äthanol) oder Benzol (gesättigte Lösung) gelöst und 5 bis 15 Min. lang ein kräftiger Strom Methylamin eingeleitet. Wurde in Äthanol gearbeitet, dann schieden sich die *N,N'*-Dimethyldiamide meist schon während des Einleitens oder nach kurzem Stehenlassen vollständig ab, in Benzol dagegen erst nach einigen Stunden. Die Reaktionen mit Propylamin und den höheren Homologen wurden am zweckmäßigsten ohne Lösungsmittel ausgeführt. Die Ester lösten sich in den Aminen meist unter starkem Erwärmen auf. Beim Abkühlen kristallisierten die *N,N'*-substituierten Diamide der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrahalogendicarbonsäuren aus.

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamid: Ausb. 75% d. Th.; Schmp. 196 bis 197° (aus Eisessig). Wenig löslich in Methanol und Äthanol.

$C_8H_{12}Cl_4N_2O_2$ (310.6) Ber. Cl 45.66 N 9.02 Gef. Cl 45.72 N 8.90

N,N'-Dipropyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamid: Ausb. 69% d. Th.; Schmp. 118–120° (aus Eisessig). Löslich in Chloroform und heißem Äthanol.

$C_{12}H_{20}Cl_4N_2O_2$ (366.2) Ber. Cl 38.73 N 7.65 Gef. Cl 38.70 N 7.43

N,N'-Diisopropyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamid: Ausb. 85% d. Th. (nach 5–10 Min. langer Reaktion unter Rückfluß). Schmp. 188–190° (aus Eisessig). Wenig löslich in Chloroform und Äthanol.

$C_{12}H_{20}Cl_4N_2O_2$ (366.2) Ber. Cl 38.73 N 7.65 Gef. Cl 38.62 N 7.51

N,N'-Dibutyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamid: 10 g Dimethylester der Tetrachlor-adipinsäure wurden mit 10 ccm Butylamin kurz zum Sieden erhitzt. Ausb. 6 g (43% d. Th.). Schmp. 117–118° (aus Eisessig). Löslich in Chloroform und in heißem Äthanol.

$C_{14}H_{24}Cl_4N_2O_2$ (394.2) Ber. Cl 35.98 N 7.11 Gef. Cl 35.92 N 6.85

N,N'-Dibenzyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamid: 5 g Dimethylester der Tetrachlor-adipinsäure in 5 ccm Benzylamin wurden 1 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen erstarrte das Reaktionsgemisch, das mit Äther digeriert, abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 7 g (95% d. Th.) farblose Nadeln (aus Eisessig) vom Schmp. 170–172°. Unlöslich in Chloroform und Äthanol.

$C_{20}H_{20}Cl_4N_2O_2$ (462.2) Ber. Cl 30.59 Gef. Cl 30.71

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-adipinsäure-diamid

1. aus dem Dimethylester: Ausb. 85% d. Th. ans substituiertem Diamid vom Schmp. 206–208° (Zers.) (aus Eisessig).

2. aus dem Diäthylester: Die Lösung von 20 g des Diäthylesters in 50 ccm Äthanol wurde mit Monomethylamin umgesetzt. Ausb. 14 g (75% d. Th.). Löslich in heißem Eisessig, wenig löslich in Methanol und in Äthanol, unlöslich in Aceton.

$C_8H_{12}Br_4N_2O_2$ (487.9) Ber. Br 65.52 N 5.74 Gef. Br 65.10 N 5.73

Zur Darstellung des $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-adipinsäure-diäthylesters wurden 100 g Dinitril 2 Stdn. in 500 ccm absol. Äthanol unter Durchleiten von trockenem Chlorwasserstoff unter Rückfluß gekocht. Dabei schied sich Ammoniumchlorid ab. Das Äthanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, das zurückbleibende Öl mit Wasser durchgeschüttelt, abgetrennt und mit Eis gekühlt. Dabei erstarrte das Öl langsam. Ausb. 105 g (86% d. Th.); Schmp. 40–41° (aus Methanol). Löslich in Äthanol, Äther, Aceton und Benzol.

$C_{10}H_{14}Br_4O_4$ (517.9) Ber. Br 61.72 Gef. Br 61.35

N,N'-Dipropyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-adipinsäure-diamid: Ausb. 82% d. Th.; Schmp. 132 bis 133° (aus Eisessig). Löslich in heißem Alkohol und Chloroform.

$C_{12}H_{20}Br_4N_2O_2$ (544.0) Ber. Br 58.76 N 5.15 Gef. Br 58.45 N 5.14

N,N'-Dibutyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-adipinsäure-diamid: Ausb. 65% d. Th. Farblose Schuppen vom Schmp. 125–126°. Löslich in Chloroform, heißem Alkohol und heißem Eisessig.

$C_{14}H_{24}Br_4N_2O_2$ (572.0) Ber. Br 55.88 N 5.02 Gef. Br 55.55 N 4.87

N,N'-Dibenzyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-adipinsäure-diamid: 100 g Dimethylester der Tetrabrom-adipinsäure wurden mit 55 g Benzylamin vorsichtig unter teilweisem Kühlen auf dem siedenden Wasserbade 6 Stdn. erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wurde zuerst mit Äther, dann mit Methanol und anschließend mit Wasser digeriert. Es hinterblieben 70 g rohes *N,N'*-Dibenzyl-diamid. Schmp. 150–152° (aus Eisessig). Ausb. 55 g (42% d. Th.). Die Löslichkeiten entsprechen der des *N,N'*-Dimethyldiamids.

$C_{20}H_{20}Br_4N_2O_2$ (640.0) Ber. Br 49.95 N 4.38 Gef. Br 49.49 N 4.52

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-pimelinsäure-diamid: Ausb. 85% d. Th.; Schmp. 180 bis 182° (Zers.) (aus Eisessig). Wenig löslich in Methanol und Äthanol.

$C_9H_{14}Br_4N_2O_2$ (501.9) Ber. Br 63.69 N 5.58 Gef. Br 63.25 N 5.66

N,N'-Dipropyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-pimelinsäure-diamid: Ausb. 77% d. Th.; Schmp. 135 bis 137° (aus Eisessig). Löslich in heißem Alkohol und Chloroform.

$C_{13}H_{22}Br_4N_2O_2$ (558.0) Ber. Br 57.29 N 5.02 Gef. Br 57.03 N 4.77

N,N'-Dibutyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-pimelinsäure-diamid: Ausb. 77% d. Th.; Schmp. 125 bis 127° (aus Eisessig). Löslichkeiten wie beim *N,N'*-Dipropyldiamid.

$C_{15}H_{26}Br_4N_2O_2$ (586.0) Ber. Br 54.54 N 4.70 Gef. Br 54.35 N 4.82

N,N'-Dibenzyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-pimelinsäure-diamid: 30 g *Tetrabrom-pimelinsäure-dimethylester* wurden mit 20 ccm *Benzylamin* vorsichtig auf dem Wasserbade bis zum Einsetzen der Reaktion erwärmt. Das nach dem Abkühlen halbfeste Reaktionsprodukt wurde mit Äther digeriert, die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 20 g (52% d. Th.), Schmp. 133–134° (aus Eisessig). Löslichkeiten wie beim *N,N'*-Dipropyldiamid.

$C_{21}H_{22}Br_4N_2O_2$ (654.1) Ber. Br 48.87 N 4.28 Gef. Br 48.62 N 4.59

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-korksäure-diamid: Ausb. 75% d. Th. Die Verbindung wurde aus Eisessig und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 162–164°. Löslich in heißem Methanol, unlöslich in Aceton.

$C_{10}H_{16}Br_4N_2O_2$ (515.9) Ber. Br 61.96 N 5.43 Gef. Br 61.57 N 5.57

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-azelainsäure-diamid: Ausb. 60% d. Th.; Schmp. 134 bis 136° (aus Äthanol). Löslich in heißem Methanol und Eisessig, unlöslich in Aceton.

$C_{11}H_{18}Br_4N_2O_2$ (530.0) Ber. Br 60.31 N 5.29 Gef. Br 59.83 N 5.46

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-sebacinsäure-diamid: Ausb. 70% d. Th.; Schmp. 150 bis 151° (aus Eisessig). Löslich in heißem Äthanol und Methanol.

$C_{12}H_{20}Br_4N_2O_2$ (544.0) Ber. Br 58.77 N 5.15 Gef. Br 58.55 N 5.35

N,N'-Dibenzyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-sebacinsäure-diamid: 25 g *Tetrabrom-sebacinsäure-ester* wurden mit 15 ccm *Benzylamin* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die Aufarbeitung wie beim *N,N'*-Dibenzylidiamid der Tetrabrom-adipinsäure ergab 17 g (53% d. Th.) vom Schmp. 144–145° (aus Eisessig).

$C_{24}H_{28}Br_4N_2O_2$ (691.1) Ber. Br 45.92 N 4.03 Gef. Br 45.87 N 3.89

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabrom-thapsiasäure-diamid: 10 g des nicht zu reinigenden und mit nieder bromierten Verbindungen versehenen *Tetrabrom-thapsiasäure-dimethylesters* wurden zu 10 ccm Äthanol gegeben und *Methylamin* durchgeleitet. Nach einigen Minuten löste sich der Ester unter gelindem Erwärmen auf, und nach etwa 10 Min. kristallisierten 5 g des *N,N'*-Dimethyldiamids aus, die aus Äthanol oder Eisessig umkristallisiert wurden. Schmp. 133–135°.

$C_{18}H_{32}Br_4N_2O_2$ (626.1) Ber. Br 51.06 N 4.48 Gef. Br 50.70 N 4.45

b) *Umsetzungen des $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure-dimethylesters mit Dimethylamin und Diäthylamin*

20 g *Tetrachlor-adipinsäure-dimethylester* wurden in 50 ccm 96-proz. Äthanol mit *Dimethylamin* behandelt. Der Ester ging dabei unter Erwärmen in Lösung. Nach einigen Stunden hatten sich 10 g *Bis-dimethylammoniumsalz der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure* abgeschieden (42% d. Th.). Schmp. 154–155° (Zers.) (aus Äthanol). Löslich in Wasser.

$[NH(CH_3)_2]_2 \cdot C_6H_6Cl_4O_4$ (374.1) Ber. C 32.10 H 5.39 Cl 37.91 N 7.49

Gef. C 32.52 H 5.52 Cl 37.91 N 7.53

Aus der wäßrigen Lösung des Salzes konnte das Dimethylammonium-pikrat gefällt werden (Schmp. 156–159°). Beim Behandeln des Salzes mit Chlorwasserstoff in Äther wurde die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure erhalten (Schmp. 197–198° (Zers.)).

5 g *Tetrachlor-adipinsäure-dimethylester*, gelöst in 5 ccm Äthanol, wurden mit 5 ccm *Diäthylamin* 12 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Dabei kristallisierten 3 g *Bis-diäthylammoniumsalz* aus. Schmp. 165–166° (Zers.) (aus Äthanol). Ausb. 44% d. Th. Die Löslichkeiten waren wie die des Bis-dimethylammoniumsalzes.

$[NH(C_2H_5)_2]_2 \cdot C_6H_6Cl_4O_4$ (430.2) Ber. Cl 32.89 N 6.51 Gef. Cl 33.06 N 6.30

Bei der Behandlung des Salzes mit Chlorwasserstoff in Äther wurden Diäthylammoniumchlorid (Schmp. 218–219° (Zers.)) sowie Tetrachlor-adipinsäure (Schmp. 196–198° (Zers.)) gebildet.

c) Umsetzungen des $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure-dinitrils mit Aminen

N,N'-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamidin: In eine Suspension von 10 g $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure-dinitril in 20 ccm Äthanol wurde Methylamin bis zur vollständigen Lösung des Dinitrils eingeleitet. Dabei nahm die Lösung eine gelbe bis rötliche Farbe an. Nach dem Abkühlen gab man 20 ccm Äther zu und schüttelte mit Salzsäure aus. Dabei ging die Färbung in die wäßrige Schicht über, die abgetrennt und mit Natronlauge neutralisiert wurde. Das ölig abgeschiedene *N,N'*-Dimethyl-diamidin der $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlor-adipinsäure kristallisierte nach einiger Zeit. Das rohe Diamidin wurde in Acetonlösung mit Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt. Aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids wurde das Diamidin durch Alkalihydroxyd wieder abgeschieden und anschließend aus Äthanol oder besser aus einem Gemisch von Dimethylformamid/Wasser (1:1) umkristallisiert. Die Substanz hatte wie auch die übrigen von uns dargestellten Diamidine keinen charakteristischen Schmelzpunkt. Ausb. 10–11 g (80–87% d. Th.).

Ließ man das *N,N'*-Dimethyl-diamidin aus der Reaktionslösung auskristallisieren, dann erhielt man ein relativ sauberes Rohprodukt: Z. B. wurden 20 g Tetrachlor-adipinsäure-dinitril in 100 ccm Äthanol wie oben umgesetzt und die Lösung 24 Stdn. stehengelassen. Es schieden sich 18 g (72% d. Th.) farblose, große harte Kristalle ab.

Die Reaktion mit Monomethylamin erfolgt auch in Wasser, worin Tetrachloradipinsäuredinitril völlig unlöslich ist. Durch eine Suspension von 5 g Dinitril in 10 ccm Wasser wurde ein mäßiger Strom Methylamin geleitet. Dabei löste sich das Dinitril auf und das Diamidin schied sich in feinen Kristallen ab. Die Ausb. war theoretisch. Löslich in heißem Eisessig, in heißem Methanol, wenig löslich in Äthanol.

$C_8H_{14}Cl_4N_2$ (308.6) Ber. Cl 45.96 N 18.16 Gef. Cl 45.88 N 17.92

N,N'-Dibenzyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamidin: Eine Lösung von 10 g Tetrachlor-adipinsäure-dinitril in 20 ccm heißem Äthanol wurde mit einem Überschuß an Benzylamin versetzt. Bei beginnender Verfärbung der Lösung wurde gut gekühlt. Die Aufarbeitung wie beim *N,N'*-Dimethyl-diamidin ergab 9 g (48% d. Th.) eines Öls, das nach einiger Zeit kristallisierte. Die Reinigung erfolgte über das Hydrochlorid und durch anschließendes Umkristallisieren des *N,N'*-Dibenzyl-diamidins aus Dimethylformamid/Wasser (3:1). Die Substanz hatte keinen charakteristischen Schmelzpunkt. Die Umsetzung mit Benzylamin gelang auch ohne Lösungsmittel. Das Dinitril wurde in überschüssigem Benzylamin gelöst, die Lösung vorsichtig erwärmt und, sobald die Reaktion ansprang, gut gekühlt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben.

$C_{20}H_{22}Cl_4N_2$ (460.2) Ber. Cl 30.82 N 12.18 Gef. Cl 30.75 N 12.29

N,N,N',N'-Tetramethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachlor-adipinsäure-diamidin: 10 g Tetrachlor-adipinsäuredinitril wurden, wie beim *N,N'*-Dimethyl-diamidin beschrieben, mit Dimethylamin umgesetzt und wie dort aufgearbeitet. Es wurde ein nur schlecht kristallisierendes Öl erhalten, das nicht weiter gereinigt werden konnte. Reinigung über das Hydrochlorid war ebenfalls nicht möglich.