

Zimtsäureester der Dihydroxypivalinsäure¹

Von

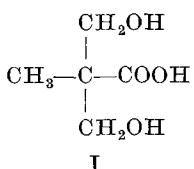
R. Riemschneider, K. Schneider, S. Brennecke, H. D. Otto und O. Matzer²

Aus der Freien Universität Berlin

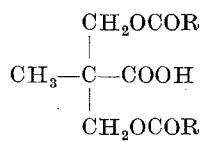
(Eingegangen am 27. Mai 1957)

Es wird über die Herstellung der Dihydroxypivalinsäure (I) und ihrer Cinnamoylester vom Schmp. 111,5° (II) und 85,5° (III) berichtet.

Dihydroxypivalinsäure (I) und ihre Ester (IV) interessieren uns im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Frage, ob sich Spiegelbildisomerie organischer Verbindungen nachweisen lässt, wenn sie durch

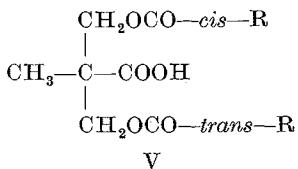


I

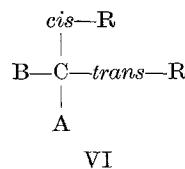


IV

geometrisch isomere Substituenten verursacht wird; wir denken an die Synthese eines asymmetrischen Moleküls mit zwei symmetrischen, aber sterisch verschiedenen Substituenten am Zentralatom, zum Beispiel:



V



VI

VI = allgemeine Formulierung des Falles der sogenannten „*cis-trans*-Asymmetrie“³.

¹ Gleichzeitig Mitt. III der Reihe „Zur Frage der „*cis-trans*-Asymmetrie“ organischer Verbindungen“.

² Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

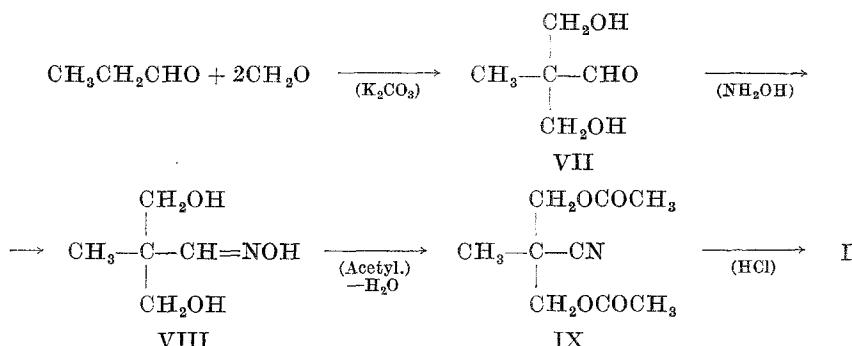
³ Vgl. auch Chem. Ber. 89, 156 (1956), Fußnote 2, und Chem. Ber. 89, 2713 (1956), sowie Vortrag vom 26. Juli 1955 auf dem Internationalen Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich, Referatenband S. 28.

Hierher gehören auch Moleküle, die an Stelle von *cis*-R und *trans*-R andere geometrisch verschiedene, symmetrische Substituenten tragen, wie geeignete endo-exo-Derivate des Dicyclopentadiens, unspaltbare Substitutionsprodukte des Cyclohexans oder anderer cyclischer Systeme und so weiter.

Die Dihydroxypivalinsäure (I) und I-Derivate haben wir nach einer größeren Anzahl von Versuchen (1948 bis 1952) als „Aufhänger“ ausgewählt.

Im folgenden wird zunächst a) über die Synthese von I sowie b) über Versuche zur Herstellung von I-Estern berichtet.

Zu a) Die Versuchsbedingungen für die Synthese von I aus 1 Mol Propionaldehyd und 2 Mol Formaldehyd über VII, VIII und IX haben wir soweit festgelegt, daß jetzt die Herstellung größerer I-Mengen keine



Schwierigkeiten mehr bereitet. Ältere Angaben⁴ über die Herstellung von I hatten sich sowohl in bezug auf Mengenverhältnisse, Reaktionszeiten und -temperaturen als auch hinsichtlich Ausbeuten als unvollständig erwiesen, so daß genaue Nacharbeitungen unmöglich waren. Die Reaktionsbedingungen für die Zwischenstufen mußten meist neu ermittelt werden. Wir haben, bezogen auf Formaldehyd, auf dem oben angegebenen Wege I vom Schmp. 183° in einer Ausbeute von 35%, das Nitril IX in einer Ausbeute von 52% erhalten.

Zu b) In Hinsicht auf das Ziel der Untersuchungen stellten wir Zimtsäureester von I her. Es zeigte sich, daß durch Zusammenschmelzen von I mit *trans*-Zimtsäurechlorid bei 50 bis 80° ohne Zusätze Esterbildung erreicht werden kann. Die Reaktion setzt bei 50° ein, zu erkennen an der HCl-Entwicklung. Die in 28% Ausbeute erhaltene *trans,trans*-Dicinnamoyl-dihydroxypivalinsäure schmilzt bei 111,5° (II). Versuche der Veresterung von I mit Zimtsäurechlorid in Aceton oder Xylool führten

⁴ H. Koch und T. Zerner, Mh. Chem. 32, 443 (1901). — H. Koch und A. Mendelewitsch, ebenda 52, 235 (1921).

nicht zum Erfolg; erst in Pyridin bildet sich II, allerdings in sehr geringer Ausbeute. Die Umsetzung von I mit Zimtsäure mittels Dicyclohexylcarbodiimid in Äther verlief ebenso negativ wie die Einwirkung von Blei- und Silbersalzen der Zimtsäure auf das I-Dibromid (X).

Das Zusammenschmelzen von I mit frisch hergestelltem *cis*-Zimtsäurechlorid (allo-Zimtsäurechlorid) wurde bei möglichst niedriger Temperatur vorgenommen, um eine Umlagerung der *cis*-Verbindung zu vermeiden. Die Temperatur des Gemisches wurde jeweils erst nach Aufhören der HCl-Entwicklung weiter erhöht. Die Aufarbeitung führte zu II und einer bei 84 bis 85,5° schmelzenden Dicinnamoyl-dihydroxypivalinsäure (III). Der Veresterungsversuch mit *cis*-Zimtsäurechlorid verläuft also sterisch nicht einheitlich.

Sowohl mit II als auch III haben wir Spaltungsversuche angestellt. Mit l-Brucin liefert II ein bei 208 bis 211° schmelzendes Salz, das in Übereinstimmung mit seinem symmetrischen Bau nach Zerlegung keine optische Aktivität zeigte. Aus III wurde mit l-Brucin ein bei 64 bis 70° schmelzendes Salz, mit l-Ephedrin ein bei 135 bis 139° schmelzendes erhalten. Aus beiden resultierte nach Zerlegung ebenfalls kein optisch aktives Reaktionsprodukt.

Um bei der Umsetzung von I bzw. I-Derivaten sterisch einheitliche Produkte zu erhalten, setzen wir diese Untersuchungen mit geeigneten substituierten *cis-trans*-Zimtsäuren fort.

Experimenteller Teil

Dihydroxypivalinsäure (I)

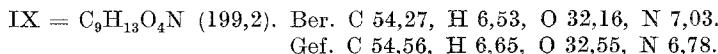
a) *Aldolkondensation und Oximierung*: 240 g wasserfreies Kaliumkarbonat werden in 540 g 33%igem Formalin unter Schütteln gelöst, in einen Dreihalskolben gegeben und unter Rühren und Kühlung im Verlauf von 30 bis 36 Std. 250 g frisch destillierter reinster Propionaldehyd vom Sdp. 48,8 bis 52,1° (n_D^{20} : 1,3639; d_{20}° : 0,810) hinzugeropft. Die Reaktionstemperatur wird unter 0° gehalten. Nach 24stünd. Stehen bei + 10° wird zu dem Reaktionsgemisch unter Rühren eine Lösung von 240 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 400 ccm Wasser getropft, wobei CO_2 entweicht. Nach weiteren 24 Std. (Zimmertemp.) wird noch so lange Hydroxylamin-hydrochloridlösung hinzugefügt, bis pH 6 gemessen wird. Im Vakuum von 14 Torr wird dann bei 30 bis 40° Wasserbadtemperatur das Wasser abdestilliert und nach Entfernen aller Feuchtigkeit Methanol zugegeben. Das Oxim VIII ist in Alkohol leicht löslich. Das ausgeschiedene KCl wird abgesaugt, mit warmem Methanol nachgewaschen und die alkohol. Lösung erneut im Vakuum eingedampft. Die Methanolbehandlung wird insgesamt 6mal durchgeführt, bis alles KCl entfernt ist. Es hinterbleibt ein gelbes bis orangefarbenes Öl: 330 g Rohoxim VIII, das gegen Überhitzung sehr empfindlich ist. Es wird in Portionen möglichst bald weiterverarbeitet.

b) *Acetylierung und Wasserabspaltung*: Zu 130 g des unter a erhaltenen Rohoxims, die sich in einem mit Intensivkühler versehenen Kolben befinden,

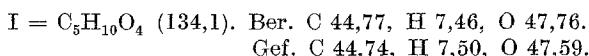
wird unter Schütteln *langsam* in kleinen Anteilen ein Acetylierungsgemisch von 450 g frisch destilliertem Acetanhydrid und 450 g Benzol (über Na getrocknet) gegeben, wobei unter Aufsieden heftige Reaktion eintritt (zuweilen erst nach Zusatz von einem Fünftel des Acetylierungsgemisches beginnend). 30 Min. nach Hinzufügen der Gesamtmenge des Acetylierungsgemisches ist die Hauptreaktion beendet. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird noch 2 Stdn. am Rückfluß in schwachem Sieden gehalten, dann der Überschuß am Acetanhydrid und Benzol im Vak. entfernt und der Rückstand bei 4 mm destilliert. Bei einer Einwaage von 157 g erhielten wir:

Fraktion	Siedeintervall °C	Ausbeute g	Säurezahl	Esterzahl	Berechnungsindex n_D^{20}
1	39—70	10	10,8	525	1,3919
2	71—88	9	2,5	540	1,5447
3	89—112	15	2,0	540	1,4362
4	113—125	89	1,6	651	1,4395
5	126—135	10	2,0	535	1,4462
Rückstand	> 135	21			

Fraktion 4 ist das gewünschte Diacetoxy-pivalinsäurenitril IX; nach Redestillation:



c) *Verseifung*: 100 g des nach b erhaltenen Nitrils IX vom n_D^{20} : 1,4395 werden mit 210 ccm konz. Salzsäure eine Nacht stehengelassen und dann 6 Stdn. auf 50° erwärmt. Nach dem Verdünnen mit 400 ccm Wasser wird 24 Stdn. am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird zur Isolierung von I 400 Stdn. mit Äther im Apparat von *Kutscher-Steudel* extrahiert, wobei insgesamt 58 g I-Rohsäure erhalten wurden, davon: 5 g nach Abkühlen des Reaktionsproduktes, 3 g nach 12stünd. Extraktion, 7 g nach 48 Stdn., 8 g nach 96 Stdn., 8 g nach 162 Stdn. und 27 g nach 370 Stdn. Nach Umkristallisieren aus Wasser schmilzt I bei 183°, Menge 45 g.



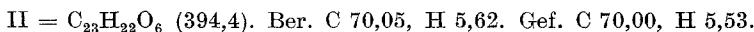
Säurezahl: 404 bis 406 (theor. 418); OH-Zahl: 801 bis 804 (theor. 836).

Die oben erwähnte Dibromverbindung von I, die Dibromtrimethylsägsäure (X), lässt sich aus dem Nitril (IX) durch 20stünd. Erhitzen mit Bromwasserstoffssäure im Rohr auf 130° erhalten. X kristallisiert aus Petroläther vom Sdp. 60 bis 80° farblos und schmilzt bei 63°.

trans-trans-Dicinnamoyloxy-pivalinsäure (II)

62 g Dihydroxypivalinsäure (I) und 154 g *trans*-Zimtsäurechlorid werden gut durchgemischt und 24 Stdn. auf 50° gehalten. Das verbliebene Reaktionsgemisch (160 g) wird mit 500 ccm 10%iger Sodalösung im Scheidetrichter geschüttelt und dann von der wäßrigen Schicht getrennt. Die Ölschicht (236 g) wird mit Äther und konz. Salzsäure versetzt. Die abgetrennte Ätherschicht hinterlässt nach Abziehen des Lösungsmittels 150 g Öl. Dieses wird 30mal mit je 50 ccm heißem Ligroin ausgewaschen und heiß vom Öl ab-

dekantiert. Vom erkalteten Ligroin wird abgesaugt: 62 g Rohprodukt vom Schmp. 99°. Umkristallisation aus 100 ccm Ligroin-Äthylacetat (1 : 1) führt zu 52 g II vom Schmp. 111,5°.

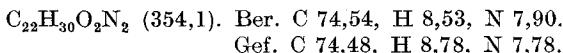


0,0936 g II verbrauchen 2,37 ccm 0,1 n NaOH. Mol.-Gew. gef.: 395.

II ist schwer löslich in Wasser und Ligroin, leicht löslich in Essigester, Benzol, Äther und Alkohol sowie Sodalösung.

Versuchte Umsetzung von Dihydroxypivalinsäure (I) und *trans*-Zimtsäure (XI) mit Dieyclohexylcarbodiimid (XII)

Zu einer 15 Min. erhitzten Suspension von 1 g I in 250 ccm absol. Äther werden nach Abkühlen 2,2 g XI in 30 ccm Äther absol. und 3,1 g XII in 30 ccm Äther hinzugefügt. Nach 1 Std. begannen sich federartige Kristalle abzuscheiden: 5 g vom Schmp. 165,5 bis 166°. Die Analyse ergab, daß sich ein Additionsprodukt aus XI und XII gebildet hat, das auch aus den beiden Komponenten erhalten werden konnte, wie ein entsprechender Versuch zeigte.



Wiederholung der Umsetzung mit Pyridinzusatz führte ebenfalls nur zu dem Additionsprodukt.

cis-Zimtsäurechlorid

a) Eine filtrierte Lösung von 90 g techn. Zimtsäure vom Schmp. 129 bis 133° in 3 l Benzol wird in einem 4-l-Tongefäß, dessen Deckel mit Kühlslange, Quarzauchlampe und Gaseinleitungsrohr, sämtlich in die Lösung tauchend, versehen ist, bei 20 bis 25° 100 Stdn. ununterbrochen bestrahlt. Während des Versuches wird ein schwacher Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet. Nach jeweils 6 bis 8 Stdn. muß die Tauchlampe vom angesetzten Harz befreit werden. Die Regulierung der Temperatur erfolgt durch Einstellen des Kühlwasserstromes. Nach Bestrahlung wird filtriert und das Benzol bei 25° unter verminderter Druck abdestilliert. Der sehr fein zerriebene Rückstand wird mehrfach mit Petroläther vom Sdp. 40 bis 60° ausgekocht (1,2 l), bis die zurückbleibende Säure bei 125 bis 128° schmilzt: 41 g Zimtsäure zurückgewonnen.

Die Petrolätherlösung wird im Vakuum eingedampft, das Gemisch von Zimtsäure und *cis*-Zimtsäure (allo-Zimtsäure) vom Schmp. 49 bis 57° (39 g) in 100 ccm Benzol gelöst und mit 22 g Anilin versetzt. Das nach einiger Zeit ausgefallene Anilinsalz der *cis*-Zimtsäure wird abgesaugt, mit wenig Benzol gewaschen: 38 g vom Schmp. 82 bis 84°.

Zur Gewinnung der freien Säure wird in wenig Wasser suspendiert, mit Äther überschichtet und mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach HCl-frei. Waschen und Abdestillieren des Äthershinter bleibt ein Rückstand vom Schmp. 55 bis 64°, der beim Animpfen erstarrt und dreimal aus Petroläther umkristallisiert wird: 28 g vom Schmp. 66 bis 68°.

b) Die Lösung von 3 g *cis*-Zimtsäure vom Schmp. 66 bis 68° in 250 ccm Petroläther vom Sdp. 50 bis 60° wird bei — 10° unter ständigem Ab-

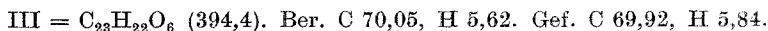
⁵ C. Liebermann, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2514 (1890).

saugen und Lichtausschluß allmählich zu 4 g PCl_5 getropft. Die Geschwindigkeit des Eintropfens wird so reguliert, daß 0° nicht überschritten werden. Nach 4 Stdn. hat sich bis auf geringe Reste alles PCl_5 gelöst. Das nach Abdestillieren des POCl_3 und Petroläthers erhaltene Öl wird im Hochvakuum weitgehend von HCl und Feuchtigkeit befreit. Das so hergestellte *cis*-Zimtsäurechlorid ist 1 bis 2 Tage im Eisschrank haltbar. Ausbeute 3 g.

Durch Umsetzung mit Wasser wird jeweils auf Abwesenheit von *trans*-Zimtsäure geprüft.

Dicinnamoyloxy-pivalinsäure vom Schmp. $85,5^\circ$ (III)

Versuch a) 3 g frisch hergestelltes *cis*-Zimtsäurechlorid und 1 g Dihydroxypivalinsäure (I) werden zunächst auf 38° erhitzt. Nach Aufhören der HCl-Entwicklung wird die Temperatur auf 42° und im Verlauf von 3,5 Stdn. auf 53° erhöht, bis kein HCl mehr entweicht. Nach 1 Stund. Reaktion begann das vorher flüssige Gemisch bei 42° zu erstarren, weshalb unter Röhren die Temperatur erhöht wurde. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch mit Wasser behandelt, um nicht umgesetzte I zurückzugewinnen, der Rückstand wird mit Äther und Sodalösung aufgenommen. Durch geeignete Behandlung und Kristallisationen aus Ligroin und Ligroin-Essigester (5 : 1) gelingt es, neben I und Zimtsäure 50 mg weißer, stark doppelbrechender hexagonaler Täfelchen III vom Schmp. 84 bis $85,5^\circ$ abzutrennen.



III besitzt eine geringere Acidität als II. 0,0486 g III verbrauchen 1,25 ccm 0,1 n NaOH; Mol.-Gew. gef.: 389.

Die Löslichkeit von III in Ligroin ist größer als von II.

Versuch b) 2,5 g I und 5,5 g *cis*-Zimtsäurechlorid werden unter Röhren auf 38° erwärmt (Lichtausschluß). Nach 10 Min. setzt erhebliche HCl-Entwicklung ein. Schon nach 90 Min. ist die Hauptreaktion beendet und das Reaktionsprodukt sehr zäh geworden. Bei Temperaturanstieg auf 45° setzt die Gasentwicklung wieder ein und ist nach weiteren 90 Min. beendet. Aufarbeitung ähnlich oben. Es werden 5 g sodalöslicher Anteil erhalten, der aus Ligroin-Essigester (4 : 1) umkristallisiert wird: 3,8 g III-Rohprodukt vom Schmp. 72 bis $78^\circ/87$ bis 90° ; nach weiteren 6 Kristallisationen daraus 0,6 g III vom Schmp. 84,5 bis $85,5^\circ$. Aus den Mutterlaugen der verschiedenen Kristallisationen: 0,2 g II vom Schmp. 111 bis $111,5^\circ$, 1 g Zimtsäure vom Schmp. 132 bis 134° und 2,1 g Öl.

Dem *Verband der Chemischen Industrie* in Düsseldorf sei für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.