

WOLFGANG GRIEHL, WALTER-JOACHIM SCHULZE
und HANS FÜRST

**Zur Darstellung von DL- α -Chlor-buttersäure und höheren
Homologen durch direkte Chlorierung**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Dresden *)
(Eingegangen am 3. Dezember 1957)

Die Chlorierung von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge erfolgt durch Einleiten von Chlor unter Lichteinwirkung mit guten Ausbeuten. Während dabei für die niederen Homologen Schwefel und Phosphorpentachlorid als Mischkatalysatoren ausreichen, sind für die höheren Thionylchlorid oder aber Jod und Phosphor als Katalysatoren nötig. Die Umsetzung des Säurechlorids führt zu sehr guten Ergebnissen; Ester lassen sich schlecht chlorieren.

α -Halogenderivate kurzketziger, gesättigter aliphatischer Carbonsäuren haben in den letzten Jahren ständig an Bedeutung gewonnen. Insbesondere gilt dies für α -Bromfettsäuren, die den Chlorfettsäuren wegen ihrer größeren Reaktionsfähigkeit und leichteren präparativen Zugänglichkeit vorgezogen werden. Während das Brom *ausschließlich* in α -Stellung zur Carboxylgruppe eintritt, erfolgt die Chlorierung von Fettsäuren hauptsächlich an anderen Stellen. Aus diesem Grunde ist die α -Chlorierung nur an kurzketzigen Säuren, vor allem Essig- und Propionsäure ausführlicher studiert worden.

Über die Chlorierung der freien Buttersäure und höherer Fettsäuren sind bisher nur vereinzelt Angaben zu finden. Dagegen beschreibt schon W. W. MARKOWNIKOW¹⁾ die Darstellung von α -Chlor-buttersäure durch Chlorieren des Säurechlorids in der Siedehitze in Gegenwart von Jod bei anschließender Verseifung des Chlorids mit Wasser. Jedoch scheinen die Ausbeuten nicht befriedigend gewesen zu sein, denn man findet keinerlei Angaben darüber. Später erhielten A. MICHAEL und W. W. GARNER²⁾ bei der Photochlorierung von Butyrylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff an Monochlorderivaten 20% der α -, 60% der β - und 20% der γ -Verbindung. Berücksichtigt man die entstandenen Polychlorprodukte, so vermindern sich die angegebenen Werte um mehr als die Hälfte.

Ziel der vorliegenden Arbeit³⁾ war es, die Photochlorierung von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge insbesondere im Hinblick auf die bevorzugte Bildung von α -Chlorfettsäuren zu untersuchen. Von vornherein sind bei Chlorierung von Säurechloriden die günstigsten Bedingungen für eine Substitution in α -Stellung zu erwarten, da die induktive Wirkung der COCl-Gruppe, verglichen mit der Carboxylgruppe, bedeutend verstärkt ist. Der größere Teil dieser Arbeit befaßt sich jedoch mit der Chlorierung freier Säuren in Gegenwart von Chlorüberträgern.

*) Die Arbeiten wurden auf Anregung des Instituts für Faserstoff-Forschung, Teltow-Seehof, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin durchgeführt.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 153, 241 [1869]. ²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 4046 [1901].

³⁾ Aus der Diplomarbeit W.-J. SCHULZE, Techn. Hochschule Dresden, Institut für Organische Chemie, 1956.

Obwohl schon H. MÜLLER⁴⁾ über Jod und Phosphor und V. AUGER und A. BEHAL⁵⁾ über Schwefel als Halogenierungskatalysatoren berichtet haben, lagen für die hier zu untersuchenden Fettsäuren keine Ergebnisse vor. Auch die ersten wirklich verwendbaren Angaben und tabellarischen Vergleiche über die Anwendung verschiedener derartiger Katalysatoren und Katalysatorgemische von H. BRÜCKNER⁶⁾ beziehen sich nur auf Essigsäure. Er vermutet neben der polarisierenden Wirkung des Phosphors Oberflächenkatalyse. Diese Annahme konnte in unserem Versuch bestätigt werden. Nach jüngsten Veröffentlichungen von W. TREIBS⁷⁾ nimmt man einen ionischen Reaktionsmechanismus für die α -Substitution von Wasserstoff in Carbonsäuren an, der durch polarisierende Katalysatoren wie z. B. Jod begünstigt wird.

CHLORIERUNG DER SÄURECHLORIDE

Unsere Versuche ergaben, daß die α -Chlorierung von Säurehalogeniden auch bei längerkettigen Homologen bis mindestens C₈ mit guten Ausbeuten möglich ist; diese vermindern sich etwas, wenn man z. B. Butyrylchlorid durch Zusatz von Thionylchlorid zur freien Säure während der Chlorierungsreaktion entstehen läßt. In Reaktionsmischungen aus Buttersäure und deren Chlorid mit sinkendem Gehalt an Säurechlorid konnte ein linearer Abfall der entstehenden Menge an α -Chlorderivat festgestellt werden. Auch in Versuchsreihen mit anderen Säuren war durch Vergrößerung des Zusatzes an Säurechloridbildnern (SOCl₂, PCl₅) bei gleichbleibender Katalysatormenge eine Verbesserung der Ausbeuten möglich. Wenn das Chlor in höheren Konzentrationen auftritt, als es dem vorhandenen Säurechlorid entspricht, ist ein Mechanismus denkbar, bei dem die Chlorsubstitution in einer Radikal-Reaktionsfolge stattfindet, die auf die gesamte Kette verteilt angreift⁷⁾. So ist das verstärkte Auftreten aller möglichen mono- und polysubstituierten Produkte in den nachfolgenden Versuchen zu verstehen. Man wird berechtigt einwenden können, daß auch durch die eingestrahlte Lichtenergie der Radikal-Mechanismus gefördert wurde, zumindest, daß die Reaktionsführung nicht eindeutig geblieben ist. Gelegentliche Stichproben haben jedoch ergeben, daß die Dunkelreaktionen geringere Ausbeuten brachten.

CHLORIERUNG MIT HILFE VON CHLORÜBERTRÄGERN

Um die Verwendung von reinem Säurechlorid bzw. den Einsatz großer Mengen Säurechloridbildner zu vermeiden, war es nötig, systematisch Katalysatoren zu suchen, die Säurechlorid in genügend hoher Konzentration während der Umsetzung fortlaufend entstehen lassen. Zunächst wurde in Versuchen nach HELL-VOLHARD Buttersäure und Isovaleriansäure nur mit rotem Phosphor als Katalysator photochloriert. Es ließen sich die optimale Chlormenge und Strömungsgeschwindigkeit festlegen, die auch für alle weiteren Versuche gültig blieben. Dabei zeigte es sich, daß beim Überschreiten von 1 Äquivalent Chlor die Menge der Nebenprodukte bei nur geringer Steigerung der Ausbeute an α -Derivaten stark anwuchs. Die optimale Strömungsgeschwindigkeit lag zwischen 25 und 50 l pro Stunde.

Weiterhin wurden die vorteilhaftesten der BRÜCKNERSchen Zwei- und Dreistoffkatalysatoren auf ihre Wirksamkeit bei der Buttersäurechlorierung untersucht.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **133**, 156 [1865].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **2**, 145 [1898].

⁶⁾ Z. angew. Chem. **41**, 226 [1928].

⁷⁾ Angew. Chem. **67**, 717 [1955].

Die Ausbeuten waren nicht befriedigend. Deshalb veränderten wir die Katalysatorzusammensetzung, bis es gelang, den Anteil der unerwünschten Nebenprodukte zu senken und bessere Gesamtausbeuten zu erreichen. Wenn wir Schwefel an Stelle des Jods einsetzten, wurden die Ausbeuten (bezogen auf Äquivalente eingesetztes Jod) schlechter. Deshalb schlossen wir Versuche mit Schwefel/Phosphor/Phosphorpentachlorid-(Thionylchlorid)-Mischkatalysator an. Es ergab sich, daß auch Phosphor in gewissen Grenzen durch Schwefel ersetzbar ist und daß auch hier Umsetzungen mit Ausbeuten über 60% d. Th. erhalten werden können.

Der Einfluß der Reaktionstemperatur wurde in besonderen Versuchsreihen geprüft. Wir fanden, daß die Ausbeuten innerhalb eines gewissen Bereiches mit steigender Temperatur anwuchsen. Die Menge der Nebenprodukte vergrößerte sich dabei nur unwesentlich. Die günstigste Chlorierungstemperatur liegt danach für Buttersäure nahe dem Siedepunkt. Capronsäure verträgt die Chlorierung in der Nähe ihres Siedepunktes nicht ohne Zersetzung. In diesem Falle wurde als optimale Reaktionstemperatur 120° gefunden. Um die photochemische Wirkung in Abhängigkeit von der Wellenlänge zu bestimmen, wurde die Chlorierung mit verschiedenen Lichtquellen durchgeführt. Es ergaben sich in den Ausbeuten an α -Derivaten jedoch nur unbedeutende Unterschiede. Bezüglich der Nebenprodukte zeigte sich dagegen die Überlegenheit von langwelliger sichtbarer und infraroter Strahlung deutlich. Im UV-Gebiet waren die Ergebnisse nur wenig schlechter, zugleich wurden die Möglichkeiten für Nebenreaktionen durch den Radikalmechanismus vergrößert. Neben der freien Säure und dem Säurechlorid wurden auch die Methylester eingesetzt. Da jedoch die Estergruppe bezüglich ihrer induktiven Wirkung weit hinter der Carboxylgruppe oder gar der COCl-Gruppe zurücksteht, konnte man erwarten, daß die Chlorierungsversuche nur geringe Ausbeuten liefern würden. Darüber hinaus schienen zusätzliche Nebenreaktionen durch die Chlorierung der CH₃O-Gruppe möglich. Die Versuchsergebnisse bestätigten diese Überlegungen.

ZUSAMMENFASSUNG

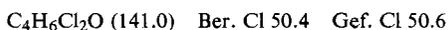
In jedem Falle ist die α -Chlorierung der Säurechloride derjenigen der freien Säuren überlegen. Als optimale Bedingungen gelten hierbei Siedetemperatur und die stöchiometrische Chlormenge.

Für die α -Chlorierung kurzkettiger Fettsäuren, z. B. n-Buttersäure, müssen Reaktionstemperaturen zwischen 100 und 160° gewählt werden. Jod, Schwefel, Phosphor und Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid wirken als Katalysatoren. Besonders gute Ergebnisse wurden mit Jod/Phosphorpentachlorid als Zweistoff-Katalysator erzielt. Es war jedoch möglich, Jod durch Schwefel zu ersetzen. Die Reaktionen verliefen bei Anwendung der theoretischen Chlormenge am günstigsten. Bezüglich der eingestrahelten Lichtenergie erwies es sich, daß kurzwelliges Licht die Nebenreaktionen stärker als weißes oder langwelliges förderte. Die Chlorierung längerkettiger Fettsäuren, z. B. der n-Capronsäure, darf hingegen nur bei etwa 100 bis 120° durchgeführt werden, um Zersetzungen zu vermeiden. Da die größere Kettenlänge Nebenreaktionen stark begünstigt, ist die Konzentration des intermediär gebildeten Säurechlorids möglichst hoch, die des eingeleiteten Chlors niedrig zu halten. Trotzdem konnte α -Chlor-n-capronsäure in verhältnismäßig hoher Ausbeute dargestellt werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

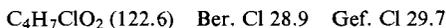
Die Chlorierungen wurden im Heizbad in einem Dreihalskolben, der mit Chloreinleitungsrohr, KPG-Rührer und Rückflußkühler versehen war, durchgeführt. Während der Zeit der Chloreinleitung wurde die Reaktionstemperatur auf dem angegebenen Wert gehalten. Das Chlor wurde mit Hilfe eines geeichten Chlorstrommessers dosiert. Die Isolierung der entstandenen Chlorierungsprodukte wurde durch einfache Destillation erreicht. Daran schloß sich eine sorgfältige Fraktionierung der einzelnen Derivate über eine Destinorm-Füllkörperkolonne der VEB Glaswerke Stützerbach (Thür.) von 1 m Füllhöhe und etwa 18 theoret. Böden an, so daß die einzelnen Komponenten durch Sdp. und Elementaranalysen identifiziert werden konnten.

Chlorierung von Säurechloriden: 1 Mol *Säurechlorid* wurde im Heizbad auf 100° erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden 1.1 Äquiv. *Chlor* mit einer Geschwindigkeit von 25 l/Stde. eingeleitet und die Reaktionslösung während der gesamten Zeit mit einer normalen 200-W-Lampe behandelt. Anschließend mußten die verschiedenen Chlorierungsprodukte durch Destillation getrennt werden. Es entstanden 92% d. Th. *α-Chlor-butrylchlorid* (auf umgesetzte Substanz berechnet) vom Sdp. 130–131° oder 89% d. Th. *α-Chlor-isovalerylchlorid* (auf umgesetzte Substanz berechnet) vom Sdp. 155–156°.



Chlorierung von während der Reaktion entstandenen Säurechloriden: 1 Mol *Säure* wurde unter Zusatz von verschiedenen Mengen *Thionylchlorid* auf 100° erhitzt und bei dieser Temperatur etwa 55 Min. mit *Chlor* einer Geschwindigkeit von 25 l/Stde. behandelt, so daß insgesamt 1.0 Äquiv. eingeleitet wurde. Während der Reaktion wurde das Gefäß von einer normalen 200-W-Lampe angestrahlt. Als günstigstes Ergebnis konnten bei Zugabe von 1.6 Äquiv. Thionylchlorid nach 1stdg. Verseifung mit 30 ccm Wasser 72% d. Th. *α-Chlor-buttersäure* (auf umgesetzte Substanz berechnet) oder 50% d. Th. *α-Chlor-capronsäure* (auf umgesetzte Substanz berechnet) isoliert werden.

Chlorierung von Buttersäure mit Jod|Phosphor|Phosphorpentachlorid als Dreistoff-Katalysator: 1 Mol *Buttersäure* wurde mit wechselnden Mengen Mischkatalysator, z. B. 0.005 Äquiv. Jod, 0.038 Äquiv. Phosphor und 0.006 Äquiv. Phosphorpentachlorid, bei 100° mit 1.0 Äquiv. *Chlor* einer Geschwindigkeit von 50 l/Stde. und einer normalen 200-W-Lampe behandelt. Anschließend wurden die geringen Mengen des entstandenen Säurechlorids mit 10 ccm Wasser 30 Min. verseift. Es konnten 71% d. Th. *α-Chlor-buttersäure* durch einfache Destillation isoliert werden (auf umgesetzte Substanz berechnet). Die später durchgeführte Feinfraktionierung ergab den Sdp.₂₀ 104.2°.



Einfluß der Lichtenergie auf die Chlorierung von Buttersäure mit Dreistoff-Katalysator: 1 Mol *Buttersäure* wurde mit 0.011 Äquiv. Jod, 0.088 Äquiv. Phosphor und 0.015 Äquiv. Phosphorpentachlorid bei einer Reaktionstemperatur von 100° mit 1.0 Äquiv. *Chlor* einer Geschwindigkeit von 45 l/Stde. umgesetzt. Als Lichtquellen wurden dabei wechselweise eine normale 200-W-Lampe, eine 200-W-Lampe mit Innenverspiegelung, eine 200-W-IR-Lampe Typ BGW E 4 (langwelliger und IR-Anteil) und eine Hg-Dampf Lampe verwendet. Unter IR-Einwirkung entstanden z. B. 56% d. Th. *α-Chlor-buttersäure* (auf umgesetzte Substanz berechnet), die nach Verseifung mit 100 ccm Wasser durch einfache Destillation isoliert werden konnten.

Einfluß der Temperatur auf die Chlorierung von Buttersäure mit Dreistoff-Katalysator: 1 Mol Buttersäure wurde mit 0.005 Äquiv. Jod, 0.088 Äquiv. Phosphor und 0.015 Äquiv. Phosphorpentachlorid unter Einwirkung einer normalen 200-W-Lampe mit 1.0 Äquiv. Chlor einer Geschwindigkeit von 50 l/Stde. behandelt. Die Reaktionstemperatur wurde von 80 bis 160° variiert. Bei 160° hatten sich 66% der umgesetzten Substanz zu α -Chlor-buttersäure umgesetzt.

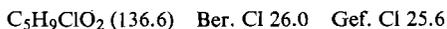
Chlorierung von Buttersäure mit Schwefel/Thionylchlorid als Zweistoff-Katalysator: 1 Mol Buttersäure wurde mit 0.114 Äquiv. Schwefel und 0.034 Äquiv. Thionylchlorid bei 140° unter Einfluß einer 200-W-IR-Lampe mit 1.0 Äquiv. Chlor einer Geschwindigkeit von 50 l/Stde. umgesetzt. Anschließend wurde zur Verseifung mit 10 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Es konnten 66% der umgesetzten Substanz als α -Chlor-buttersäure isoliert werden.

Chlorierung von n-Caprinsäure mit Schwefel/Phosphorpentachlorid als Zweistoff-Katalysator: Zu 1 Mol n-Caprinsäure wurden 0.114 Äquiv. Schwefel und 0.034 Äquiv. Phosphorpentachlorid zugesetzt. Bei wechselnder Temperatur, z. B. 140°, wurde unter Einfluß einer normalen 200-W-Lampe mit 1.0 Äquiv. Chlor einer Geschwindigkeit von 50 l/Stde. umgesetzt und anschließend mit 10 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Aus der umgesetzten Substanz konnten 34% α -Chlor-n-caprinsäure durch Destillation i. Hochvak. isoliert werden. Sdp._{1.0} 101–104°.



Chlorierung von Buttersäure-methylester: Buttersäure-methylester wurde aus Butyrylchlorid und Methanol durch Kochen unter Rückfluß hergestellt.

1 Mol Buttersäure-methylester wurde unter Zusatz von 0.1 Äquiv. Phosphorpentachlorid bei verschiedener Temperatur und Chlordosierung, z. B. 80° und 1.1 Äquiv. Chlor, einer Geschwindigkeit von 25 l/Stde. umgesetzt. Dabei wurde das Reaktionsgefäß mit einer normalen 200-W-Lampe bestrahlt. Durch anschließende Destillation konnten 25% α -Chlor-buttersäure-methylester isoliert werden. Sdp.₇₅₆ 145–146°.



Übersicht über die Bedingungen der Chlorierung von Fettsäuren und Fettsäurechloriden

Ausgangsstoff	Katalysatormenge in Äquivv.		Chlor Geschw. in l/Stde.		Temp.	Licht- einfluß	Ausb. in % bez. auf Umsatz	% Ne- ben- prod.			
1 Butyrylchlorid	—	—	1.1	50	100°	200 Watt	92.0	***)	***)		
2 Valerylchlorid	—	—	1.1	25	100°	200 Watt	89.0	***)	***)		
3 Buttersäure, 1.6 Äquiv. SOCl ₂	—	—	1.0	25	100°	200 Watt	76.5	49	16		
4 Buttersäure, 0.12 Äquiv. SOCl ₂	—	—	1.0	25	100°	200 Watt	26.0	25	70		
5 Caprinsäure, 1.6 Äquiv. SOCl ₂	—	—	1.0	50	100°	200 Watt	49.0	47	49		
6 Caprinsäure	0.114 S	0.034 PCI ₅	1.5	50	140°	200 Watt	34.0	20	39		
7 Buttersäure	0.011 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	50	100°	200 Watt	56.5	38	29	
8 Buttersäure	0.005 J ₂	0.038 P	0.006 PCI ₅	1.0	50	100°	200 Watt	71.0	59	24	
9 Buttersäure	0.005 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	50	100°	200 Watt	61.0	46	30	
10 Buttersäure	0.005 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	50	160°	200 Watt	66.0	57.5	30	
11 Buttersäure	0.006 S	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	50	100°	200 Watt	52.0	42	39	
12 Buttersäure	0.017 S	0.117 P	0.126 SOCl ₂	1.0	50	100°	200 Watt	57.5	49	37	
13 Buttersäure	0.114 S	—	0.034 SOCl ₂	1.0	50	140°	1R**)	66.0	36	19	
14 Buttersäure	0.011 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	45	100°	200 Watt	49.0	33	34	
15 Buttersäure	0.011 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	45	100°	200 Watt*)	50.5	37	42	
16 Buttersäure	0.011 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	45	100°	1R**)	56.0	41	7	
17 Buttersäure	0.011 J ₂	0.088 P	0.015 PCI ₅	1.0	45	100°	UV****)	54.0	39	20	
18 Buttersäure- methylester	0.1 PCI ₅	—	1.1	25	80°	200 Watt	25.0	—	—	***)	***)

*) 200 Watt, innenverspiegelt

** IR-Glühlampe, Typ BGW E 4

***) Nicht gemessen

****) Hg-Dampflampe