

Der Mittelwert von k_{cis} beträgt 0,0131, von k_{trans} 0,0222; das Verhältnis $k_{trans} : k_{cis}$ ist 1,61.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr *W. Manser*) ausgeführt.

SUMMARY.

It has been shown by different methods that of the two 1,1-dimethyl-cyclohexan-3-ol-2-carboxylic acids described in two previous papers the acid m.p. 161° represents the trans and the other one, m.p. 118°, the cis form. The approximate proportions of these compounds obtained by catalytic reduction of the corresponding keto-ester either in acid or in neutral solution are also mentioned. The hydroxy acids prepared in this way are accompanied by small amounts of their dehydration product, β -cyclo-apogranic acid.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

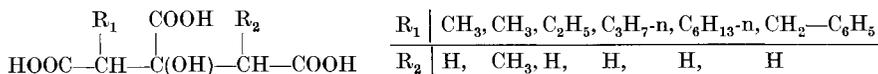
158. Synthese einiger substituierter Citronensäuren

von **E. Habicht** und **P. Schneeberger**.

(17. V. 56.)

Substituierte Citronensäuren sind erst drei bekannt, nämlich die Norcaperatsäure¹⁾ (n-Tetradecyl-citronensäure), die im Lärchenschwamm (*Polyporus officinalis Fries*) vorkommende Agaricinsäure²⁾ (n-Cetyl-citronensäure) und die Fluorcitronensäure³⁾.

Im folgenden berichten wir über die Synthese einiger weiterer substituierter Citronensäuren:



Zu deren Darstellung haben wir nach *Reformatsky*, entsprechend der Citronensäure-Synthese von *Lawrence*⁴⁾, α -Oxal-carbonsäureester mit α -Brom-fettsäureestern und Zink in Benzol umgesetzt und die gebildeten substituierten Citronensäureester mit alkoholischer Kalilauge verseift. Da die rohen Säuren gelbliche, zähflüssige Öle sind, die sich nicht zur Kristallisation bringen liessen und – wie die potentiometrische Titration zeigte – wechselnde Mengen Wasser enthalten,

¹⁾ Als Ester in Flechten vorkommend. *M. Asano & Z. Ohta*, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1020 (1933).

²⁾ Synthese: *M. Passerini & G. Banti*, Atti del III^o Congresso Nazionale di Chimica Pura ed Applicata, Firenze e Toscana, **343** (1929); Chem. Zbl. **1931**, I, 1432.

³⁾ *D. E. A. Rivett*, J. chem. Soc. **1953**, 3710.

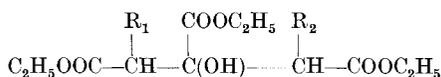
⁴⁾ *W. T. Lawrence*, J. chem. Soc. **71**, 457 (1897).

finden wir eine kleine Mittelfraktion vom Sdp. 96°/0,005 mm für die Mikroanalyse gesondert auf. Der Ester ist ein klares, farbloses, sehr bitter schmeckendes Öl. Ausbeute: 15,7 g (3,4% ohne Berücksichtigung der zurückgewonnenen Ausgangsprodukte).

In analoger Weise wurden auch die übrigen, in Tab. 1 zusammengestellten substituierten Citronensäureester dargestellt.

Der α -Oxal-n-caprylsäure-diäthylester und der α -Oxal-hydrozimtsäure-diäthylester, die zur Synthese des n-Hexyl- bzw. Benzylcitronensäure-triäthylesters erforderlich waren, liessen sich auch im Hochvakuum nicht destillieren, da sie schon bei der zur Destillation notwendigen Temperatur Kohlenmonoxyd abgeben und in n-Hexyl- bzw. Benzyl-malonsäure-diäthylester übergehen. Die genannten Zwischenprodukte wurden daher in rohem Zustand zu den entsprechenden Citronensäureestern weiterverarbeitet. Bei deren Aufarbeitung liess sich von dem nach dem Abdestillieren des Benzols erhaltenen Rückstand nur ein kleiner Vorlauf im Hochvakuum abtrennen, während die unveränderten α -Oxal-carbonsäureester aus dem bereits erwähnten Grunde nur durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit verd. Natronlauge entfernt werden konnten. In diesen beiden Fällen bereitete die Reinigung der gewünschten Produkte durch Hochvakuumdestillation erwartungsgemäss etwas mehr Mühe.

Tabelle 1.



R ₁	R ₂	Sdp./mm Druck	Mikroanalysen				Ausbeute in %
			% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	
—CH ₃	—H	94—100°/0,005	53,78	53,79	7,64	7,65	3,4
—CH ₃	—CH ₃	102—107°/0,01	55,25	55,46	7,95	7,45	6,4
—C ₂ H ₅	—H	107—111°/0,005	55,25	55,03	7,95	7,67	11,6
—C ₃ H _{7-n}	—H	111—116°/0,003	56,59	56,67	8,23	7,94	13,4
—C ₆ H _{13-n}	—H	132—137°/0,01	59,98	61,09	8,95	8,49	5,7
—CH ₂ —C ₆ H ₅	—H	170—173°/0,01	62,28	62,44	7,15	7,25	3,4

2. Substituierte Citronensäuren (Na-Salze; s. Tab. 2). Alle angeführten substituierten Trinatriumcitrate lassen sich nach der für Trinatrium-benzylcitrat angegebenen Vorschrift darstellen.

Trinatrium-benzylcitrat. 33,6 g (0,092 Mol) Benzylcitronensäure-triäthylester wurden mit 309 cm³ (0,550 Mol) 10-proz. äthanolischer Kalilauge 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich die Hauptmenge des Kaliumsalzes der Säure ausschied. Dieses wurde nach Stehen des Gemisches im Kühlschrank abgenutscht, mit abs. Äthanol gewaschen und getrocknet: 29,9 g farbloses Salz. Durch starkes Einengen der Mutterlauge liess sich noch eine weitere, gelbliche Fraktion von 6,5 g gewinnen; erhalten im ganzen 36,4 g Trikaliumsalz (theoretische Menge: 36,4 g). Dieses wurde mit 139 cm³ 1,99-n. Salzsäure (theoretische Menge: 138,2 cm³) zersetzt, die Lösung in der Kälte mit Medizinalkohle behandelt, filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand gut getrocknet. Hierauf kochten wir den Rückstand einmal mit 100 cm³ und dreimal mit je 30 cm³ abs. Aceton kurz aus, um die Säure herauszulösen, filtrierten die Auszüge einmal durch Celit und zweimal durch ein Hart-Faltenfilter und dampften das immer noch schwach trübe Filtrat im Vakuum ein. Es verblieben 19,4 g einer gelblichen, zähflüssigen Masse, die nicht kristallisierte. Dieses Rohprodukt lösten wir unter Erwärmen in 30 cm³ abs. Essigester und fällten mit 300 cm³ abs. Äther geringe Mengen einer festen, farblosen Verbindung (unzersetztes Monokaliumsalz der Säure und Spuren von Kaliumchlorid) aus. Diese wurden abfiltriert, mit abs. Äther gewaschen und getrocknet: 2,3 g. Durch Eindampfen der

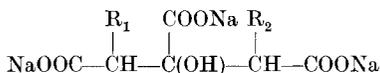
Lösung im Vakuum erhielten wir 16,1 g noch wasserhaltige Benzyleitronensäure, deren Gehalt an Säure durch potentiometrische Titration zu 79,5% bestimmt wurde.

Zur Überführung ins Trinatriumsalz lösten wir 13,4 g wasserhaltige Säure in 52 cm³ 2,23-n. Natronlauge (theoretische Menge: 50,8 cm³), schüttelten die Lösung mit Medizinalkohle, filtrierten und dampften das gelbe Filtrat im Vakuum ein. Den festen, gelblichen Rückstand übergossen wir mit 100 cm³ Methanol und fügten unter dauerndem Kochen soviel Wasser hinzu (100 cm³), bis sich alles löste. Aus der mit Kohle behandelten Lösung wurde das Natriumsalz mit 800 cm³ abs. Äthanol tropfenweise gefällt. Das mit abs. Äthanol gewaschene Salz fällten wir nochmals aus Methanol-Wasser-Äthanol um und trockneten im Vakuum bei 80°: 8,5 g nahezu farbloses Salz. Auf die ganze Menge Rohsäure von 16,1 g berechnet, entspricht dies 10,2 g Na-Salz, d. h., auf den Ester bezogen, einer Ausbeute von 32%. Trinatrium-benzylcitrat ist leicht löslich in Wasser, dagegen schwer löslich in organischen Lösungsmitteln. Das pH der wässrigen Lösung beträgt 9. Zur Analyse wurde die Substanz 8 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

Di-cyclohexylamin-benzylcitrat: Die Lösung von 2 g (0,020 Mol) Cyclohexylamin in 100 cm³ abs. Äther wurde mit der Lösung von 2 g (0,0056 Mol) 79,5-proz. Säure in 30 cm³ abs. Äther versetzt, worauf das Di-cyclohexylamin-Salz sofort ausfiel. Dieses wurde abfiltriert, mit abs. Äther gewaschen und getrocknet (3,4 g). Zweimalige Umkristallisation des Rohproduktes aus Methanol-Äther (abs.) lieferte 1,6 g (59%) farblose Verbindung vom Smp. 184° (Zers.). Die für die Analyse bestimmte Probe wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

C₂₅H₄₀O₇N₂ Ber. C 62,48 H 8,39 N 5,83%
 Gef. „ 62,65 „ 8,22 „ 6,02%

Tabelle 2.



R ₁	R ₂	Mikroanalysen						Ausbeute bezogen auf Ester %
		% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% Na ber.	% Na gef.	
—CH ₃	—H	30,9	30,6	2,6	2,8	25,4	25,6	57
—CH ₃	—CH ₃	33,6	33,5	3,2	3,2	24,1	23,8	63
—C ₂ H ₅	—H	33,6	33,4	3,2	3,3	24,1	24,0	55
—C ₃ H _{7-n}	—H	36,0	35,8	3,7	4,0	23,0	22,9	55
—C ₆ H _{13-n}	—H	42,1	41,9	5,0	5,2	20,2	20,1	33
—CH ₂ —C ₆ H ₅	—H					19,8	19,9	32

Herrn Dr. H. Martin möchten wir an dieser Stelle für das Interesse, das er der vorliegenden Arbeit entgegenbrachte, und die Erlaubnis zur Veröffentlichung bestens danken.

Zusammenfassung.

Durch Umsetzung von α-Oxal-carbonsäureestern mit α-Bromfettsäureestern und Zink in Benzol und Verseifung der gebildeten Ester mit alkoholischer Kalilauge wurden einige Alkyl-, Dialkyl- und Benzyl-Derivate der Citronensäure dargestellt. Diese wurden in ihre Natriumsalze übergeführt.

Wissenschaftliche Abteilung der CILAG, Aktiengesellschaft, Schaffhausen.