

238. Über die α -Hydroxy-adipinsäure

von **Rudolf Griot**

(3. IX. 58)

Die Literatur gibt für die α -Hydroxy-adipinsäure einen Smp. von 151° an¹⁻⁷⁾, nirgends aber findet man einen Konstitutionsbeweis. Wir erhielten beim Nacharbeiten einiger dieser Literaturvorschriften stets nur eine Hydroxy-adipinsäure, die nach mehrfachem Umkristallisieren bei 102 – 103° schmolz.

Als Ausgangsmaterial für die verschiedenen Synthesen verwendeten wir Adipinsäure bzw. deren α -halogenierte Ester, die in durchsichtigen Reaktionen zur Hydroxy-adipinsäure umgesetzt wurden. Aber auch der prinzipiell verschiedene Weg über Cyclohexantrion-(1,2,3)-dihydrat⁷⁾ hatte das gleiche Resultat; die Spaltung dieses Ketons mit NaOH lieferte neben sehr wenig Glutarsäure ebenfalls die bei 102° schmelzende Hydroxysäure.

Die aus diesen Synthesen hervorgehende Hydroxysäure lässt sich mit Jodwasserstoff zu Adipinsäure reduzieren. Es liegt daher eine Dicarbonsäure mit einer unverzweigten Kette von 6 C-Atomen vor. Durch Chromsäure wird die Säure zu Glutar-, Bernstein- und β -Formylpropionsäure oxydiert. Das Auftreten von Glutarsäure ist nur möglich, wenn sich die Hydroxylgruppe der Ausgangssäure in α -Stellung befindet.

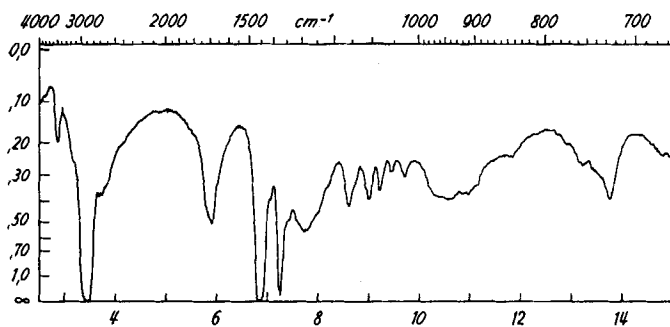


Fig. 1

Infrarotspektrum der α -Hydroxy-adipinsäure
Suspension in Vaselineöl, Schichtdicke 0,05 mm

- 1) H. WEIDEL, Mh. Chem. **11**, 522 (1890).
- 2) T. INCE, J. chem. Soc. **67**, 159 (1895).
- 3) C. K. INGOLD, J. chem. Soc. **119**, 961, 965 (1921).
- 4) H. STAUDINGER & L. RUZICKA, Helv. **7**, 448 (1924).
- 5) W. TREIBS & O. HOLBE, Chem. Ber. **85**, 611 (1952).
- 6) W. TREIBS & H. REINHECKEL, Chem. Ber. **85**, 343 (1954).
- 7) W. MAYER, R. BACHMANN & F. KRAUS, Chem. Ber. **88**, 328 (1955).

Die Struktur des u. a. als Ausgangsmaterial verwendeten α -Acetoxy-adipinsäureesters wurde auf Grund seiner Reduktion zu Hexantriol-(1,2,6) gesichert. Sieht man von unwahrscheinlichen Umlagerungen während seiner Verseifung zur Hydroxy-adipinsäure ab, so ergibt sich aus dieser Reduktion ein weiterer Beweis für die α -Stellung der Hydroxylgruppe. Die im IR.-Absorptionsspektrum der von uns erhaltenen Hydroxysäure bei 3460 cm^{-1} erscheinende OH-Bande deutet ebenfalls auf ein α -ständiges Hydroxyl hin.

INCE²⁾ gibt an, dass die von ihm aus α -Bromadipinsäure durch Verseifung mit KOH erhaltene Hydroxy-adipinsäure unzersetzt sublimiere. Unsere Säure verliert beim Erhitzen im Vakuum ein Mol. Wasser und destilliert bei $160^\circ/0,01$ Torr. Die erhaltene, bei $76\text{--}78^\circ$ schmelzende Verbindung wird von LiAlH_4 zu Hexantriol-(1,2,6) reduziert. In Wasser löst sie sich sehr leicht und geht wieder in die bei 102° schmelzende Säure über. Es liegt demnach in der destillierten Verbindung ein Dehydratisierungsprodukt vor; auf Grund der bei 1740 cm^{-1} liegenden IR.-Bande kann man eine δ -Lactonstruktur annehmen.

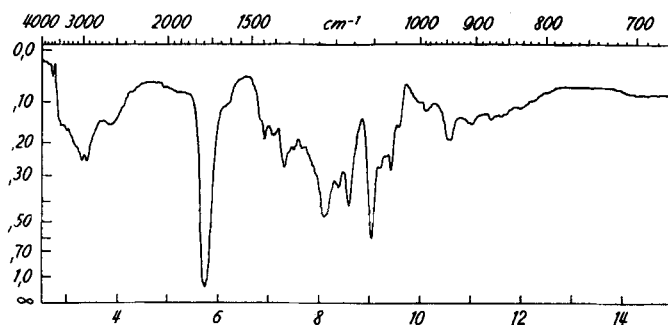


Fig. 2
Infrarotspektrum des δ -Lactons der α -Hydroxy-adipinsäure
2-proz. Lösung in CHCl_3 , Schichtdicke $0,110\text{ mm}$

Im nachfolgenden Reaktionsschema sind die durchgeführten Reaktionen zusammengestellt. Es geht daraus zweifellos hervor, dass die bei 102° schmelzende Verbindung α -Hydroxy-adipinsäure ist. Da wir die in der Literatur mit einem Smp. von 151° angeführte Hydroxy-adipinsäure weder selbst darstellen noch von anderer Seite erhalten konnten, ist uns der direkte Vergleich der beiden Hydroxysäuren und eine befriedigende Erklärung bezüglich des Verhältnisses, in dem sie zueinander stehen zurzeit, nicht möglich.

Experimenteller Teil

Adipinsäure-halbester wurde nach Org. Synth. Coll. Vol. II, 277, in 65-proz. Ausbeute erhalten. Sdp. $151\text{--}154^\circ/1$ Torr; $n_D^{20} = 1,4395$. Die Verbindung kristallisierte nach einigem Stehen.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (174,19) Ber. C 55,2 H 8,1% Gef. C 54,95 H 7,97%

α -Bromadipinsäure-diäthylester wurde nach SCHWENK & PAPA⁸⁾ hergestellt. Sdp. = $135^\circ/5$ Torr; $n_D^{20} = 1,4605$. Ausbeute 82%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$	Ber. C 42,7	H 6,10	Br 28,45%
(281,1)	Gef. „ 43,7	„ 6,18	„ 26,5%

⁸⁾ E. SCHWENK & D. PAPA, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3626 (1948).

Rühren im Ölbad auf 130–135° Innentemperatur erhitzt. Nach 2 Std. erhöhte man die Temperatur auf 160–165°. Nach 4½ Std. liess man auf Raumtemperatur abkühlen, kochte das Reaktionsgemisch mit Benzol auf und filtrierte. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und im Eisschrank stehengelassen. Da das Produkt nicht kristallisierte, destillierte man es im Kugelrohr. Sdp. 180–190°/0,25 Torr. Bei längerem Stehen in der Kälte erstarrte das Destillat und wurde aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert. Smp. 52,5–53,5° (Lit. Smp. 48°¹⁰).

$C_{18}H_{21}O_6N$ (347,4) Ber. C 62,2 H 6,09% Gef. C 62,3 H 6,17%

α -Chloradipinsäure-dimethylester stellten wir nach TREIBS & HOLBE⁵) her. Sdp. 145°/12 Torr; $n_D^{20} = 1,4510$ (Lit. Sdp. 138–139°/10 Torr; $n_D^{20} = 1,4510$).

$C_8H_{13}O_4Cl$ (208,6) Ber. Cl 17,0% Gef. 17,88%

Bei der Verseifung dieses Esters mit konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss erhielt man die *Chloradipinsäure*. Aus Essigester umkristallisiert, schmolz sie bei 98,5–99,5° (Lit. 104–105°).

$C_6H_9O_4Cl$ (180,6) Ber. Cl 19,75% Gef. Cl 17,8%

α -Hydroxy-adipinsäure. – a) *Aus α -Acetoxy-adipinsäure-diäthylester*: 10 g Ester kochte man 1 Std. unter Rückfluss mit 7,1 g KOH in 64 ml Wasser. Es wurde im Vakuum eingedampft, unter Kühlung mit der berechneten Menge HCl angesäuert und kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers kristallisierte der Rückstand teilweise. Das Produkt wurde aus Essigester umkristallisiert; Smp. 101–103°, Säuretitation: 100,5%.

$C_6H_{10}O_5$ (162,1) Ber. C 44,5 H 6,22% Gef. C 44,8 H 6,23%

b) *Aus α -Bromadipinsäure*: Die oben beschriebene Bromadipinsäure wurde mit K_2CO_3 -Lösung verseift, wobei eine Säure mit dem Smp. 104–105° resultierte; Misch-Smp. mit der Hydroxy-adipinsäure aus a) ohne Depression.

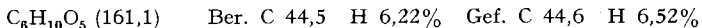
c) *Aus α -Phtalimido-adipinsäure-diäthylester*: 10 g Ester wurden mit 50 ml konz. HCl im geschlossenen Rohr 2½ Std. auf 110° erhitzt. Man verdünnte mit Wasser und trennte von der auskristallisierten Phtalsäure ab. Das Filtrat wurde mit Tierkohle entfärbt, eingeeengt und die restliche Phtalsäure mit Äther extrahiert. Die wässrige Lösung der α -Amino-adipinsäure setzte man mit 2,5 g $NaNO_2$ um, säuerte mit HCl stark an und extrahierte die aus der Reaktion hervorgegangene Hydroxysäure mehrmals mit Äther. Aus diesem Extrakt erhielt man nach Kristallisation aus Essigester die Säure mit dem Smp. 97,5–98,5°; Misch-Smp. mit Hydroxyadipinsäure aus a) ohne Depression.

d) *Aus α -Chloradipinsäure*: 5 g α -Chloradipinsäure erhitzte man mit 50 ml 2-n. Na_2CO_3 2 Std. zum Sieden. Es wurde angesäuert und im Vakuum eingeeengt. Den Eindampfrückstand zog man mit Äther aus, entfernte das Lösungsmittel aus dem Extrakt und presste den kristallinen Rückstand auf Ton ab. Nach dem Umkristallisieren aus Äther, Smp. 100–101°; Misch-Smp. mit der Hydroxysäure aus a) ohne Depression.

e) *Aus Cyclohexantrion-(1,2,3)-dihydrat⁷⁾*: 2,0 g nach PECHERER und Mitarbeiter¹¹⁾ hergestelltes Cyclohexantrion-(1,2,3)-dihydrat wurden in 25 ml 1,5-n. NaOH 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die braungefärbte Lösung wurde mit 23 ml 1,5-n. H_2SO_4 versetzt, mit Kochsalz gesättigt und mit mehreren Portionen Äther, insgesamt 500 ml extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers wurden die ca. 100 mg sirupösen Rückstandes papierchromatographisch auf Dicarbonsäuren geprüft. Dazu wurde die Substanz auf WHATMAN-Papier Nr. 1 aufgetragen und mit der organischen Phase eines Gemisches von 4 T. AcOEt/1 T. AcOH/5 T. Wasser chromatographiert. Nach Trocknen und Behandeln der Streifen im Dampfstrom (zur Entfernung der Essigsäure) wurde mit Bromphenolblau entwickelt. Intensiver Flecken (Rf 0,5), der identisch ist mit dem der α -Hydroxy-adipinsäure aus g). Ein sehr schwacher Flecken mit Rf 0,72 entspricht der Glutarsäure. Die wässrige Reaktionslösung wurde 14 Std. kontinuierlich mit Äther weiter extrahiert, der Extrakt über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Aus

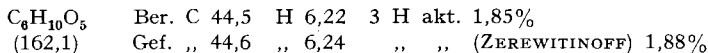
¹¹⁾ B. PECHERER und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 70, 2587 (1948).

dem Rückstand kristallisierten über Nacht 0,6 g einer bei 100–102° schmelzenden farblosen Verbindung. Aus Essigester umkristallisiert, zeigte sie den Smp. 102–103°, Misch-Smp. mit α -Hydroxysäure aus g) ohne Depression. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen der α -Hydroxy-adipinsäure aus g).

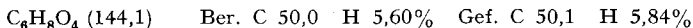


f) *Aus α -Keto adipinsäure*: 2,5 g dieser aus Cyclohexantrion-(1,2,3)-dihydrat¹¹⁾ hergestellten Säure wurden mit 2-n. NaOH genau neutralisiert und unter Kühlung bei 10° portionenweise mit 0,4 g NaBH₄ versetzt. Man liess 60 Std. bei 0° stehen, säuerte mit einem kleinen Unterschuss HCl an, sättigte mit NaCl und extrahierte kontinuierlich mit Äther. Der eingeengte Ätherextrakt wurde papierchromatographisch untersucht. Neben wenig unveränderter Ketosäure wurde die Hydroxysäure mit Rf. 0,5 und etwas Glutarsäure identifiziert.

g) *Aus dem δ -Lacton der α -Hydroxy-adipinsäure*: Das unten beschriebene Lacton löste sich in Wasser sehr leicht. Nach Einengen der wässrigen Lösung und Stehenlassen des erhaltenen Sirups über CaCl₂ kristallisierte reine Hydroxysäure aus. Smp. 102–103°, Misch-Smp. mit Hydroxy-adipinsäure aus a) ebenso. Im Papierchromatogramm erweist sich die Substanz als einheitlich; Rf 0,5–0,51 im oben erwähnten Fließmittel.



δ -Lacton der α -Hydroxyadipinsäure: Die unter a) beschriebene Hydroxysäure aus α -Acetoxy-adipinsäure-diäthylester wurde bei 160°/0,4 Torr destilliert. Das Destillat, ein zähflüssiges, farbloses Öl, erstarrte nach einigem Stehen in der Kälte. Die Verbindung wurde aus Essigester umkristallisiert. Smp. 76–78°. Sie ist etwas hygroskopisch.



Reduktion des δ -Lactons mit LiAlH₄ zu Hexantriol-(1,2,6): Die Lösung von 6,7 g Lacton (0,046 Mol) in 40 ml Tetrahydro-furan wurde zu einer Suspension von 3,52 g LiAlH₄ (0,093 Mol) in 200 ml Tetrahydro-furan getropft und 20 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man zerstörte den gebildeten Komplex mit Wasser und zentrifugierte vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxyd ab. Letzteres extrahierte man in einer SOXHLET-Apparatur mit Alkohol einige Std. Diese Lösung wurde mit dem abzentrifugierten Tetrahydro-furan vereinigt, im Vakuum eingeeengt und schliesslich im Kugelrohr destilliert. Sdp. 145°/0,3 Torr, Ausbeute 3,0 g, $n_D^{20} = 1,477$. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von Hexantriol-(1,2,6).



Reduktion des α -Acetoxy-adipinsäure-diäthylesters mit LiAlH₄ zu Hexantriol-(1,2,6): Die Lösung von 24 g des Esters in 50 ml Tetrahydro-furan tropfte man zu einer Lösung von 6,5 g LiAlH₄ in 250 ml Tetrahydro-furan, erhitzte das Ganze 6½ Std. unter Rückfluss und arbeitete den Ansatz in der oben beschriebenen Weise auf. Infolge eines Versehens wurde dabei eine grössere Menge des Produktes verloren. Es resultierten 2,5 g Hexantriol-(1,2,6), Sdp. 145°/0,3 Torr, $n_D^{20} = 1,473$. Das daraus hergestellte Dinitrobenzoat erwies sich identisch mit demjenigen von authentischem Hexantriol-1,2,6.

Reduktion der Hydroxysäure mit HJ zu Adipinsäure: 2,3 g Hydroxysäure, 200 mg roter Phosphor und 10 g 57-proz. Jodwasserstoffsäure wurden 24 Std. im geschlossenen Rohr auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 30 ml Wasser und 50 ml Essigester aufgenommen. Die organische Phase befreite man mit Thiosulfat-Lösung vom ausgeschiedenen Jod, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte ein. Nach einigem Stehen kristallisierten 1,2 g gelblich gefärbte Säure. Diese wurde aus Essigester umkristallisiert, wobei farblose Kristalle vom Smp. 150–151° erhalten wurde; Misch-Smp. mit Adipinsäure ohne Depression.

Oxydation der α -Hydroxy-adipinsäure mit CrO₃/H₂SO₄: Die Lösung von 2 g Hydroxysäure in 10 ml Wasser versetzte man bei 0° tropfenweise mit 20 ml BECKMANN'scher Mischung (1 ml entspr. 24 mg O) so, dass das Oxydationsmittel vor jeder neuen Zugabe verbraucht war. Die Reaktion war nach 1½ Std. beendet. Einen kleinen CrO₃-Überschuss

zerstörte man durch Zusatz von etwas Natriumhydrogensulfit. Man sättigte mit Kochsalz und extrahierte 24 Std. kontinuierlich mit Äther. Nach Eindampfen des Äthers kristallisierten 0,5 g einer Verbindung, die roh bei 178–181° und aus Essigester umkristallisiert bei 185° schmolz; Misch-Smp. mit authentischer Bernsteinsäure ohne Depression. Die papierchromatographische Untersuchung der Mutterlauge (gleiches Fließmittel wie vorstehend beschrieben) erlaubte die eindeutige Identifizierung von *Bernsteinsäure* (Rf 0,66) und *Glutarsäure* (Rf 0,76) neben noch unveränderter Hydroxysäure (Rf 0,51). Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin konnten keine Carbonylverbindungen nachgewiesen werden.

Ein mit der äquivalenten Menge Oxydationsmittel analog durchgeführter Versuch ergab auf dem Papierchromatogramm hauptsächlich Glutarsäure neben wenig Bernsteinsäure und Hydroxy-adipinsäure. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in alkoholisch-phosphorsaurer Lösung fielen 60 mg eines aus Alkohol umkristallisierbaren, braungelb gefärbten Derivates vom Smp. 198–200° aus. Es handelte sich dabei um das *2,4-Dinitrophenylhydrazon der β -Formylpropionsäure* (Lit. Smp. 200,5°¹²). UV.-Spektr.: λ_{\max} 371 m μ (flach), $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 724 (in 0,15-m. Phosphatpuffer, pH = 7,4); Lit. λ_{\max} 368 m μ in 0,1-m. Phosphatpuffer, pH = 7,4¹³).

$C_{10}H_{10}O_6N_4$	Ber. C 42,6	H 3,58	N 19,9%
(282,2)	Gef. „ 42,9	„ 3,54	„ 19,9%

Oxydation der α -Hydroxysäure mit $CrO_3/AcOH$: 3,24 g Hydroxysäure in 15 ml gereinigtem Eisessig wurden bei 0° innerhalb 6 Std. mit einer Lösung von 1,34 g CrO_3 in 20 ml Eisessig versetzt. Nach Stehen über Nacht fügte man 350 ml abs. Äther zu. Das ausgeschiedene Chromacetat wurde abgetrennt und die ätherische Lösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand fällte man mit phosphorsauerm 2,4-Dinitrophenylhydrazin und kristallisierte das Derivat aus Alkohol um. Flache, braun-gelbe Prismen vom Smp. 199–200°, identisch mit dem oben gefundenen 2,4-Dinitrophenylhydrazon der β -Formylpropionsäure.

Die Aufnahmen der IR.-Spektren und die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. E. HÄBERLI ausgeführt.

Dem Vorsteher unserer Forschungsabteilung, Herrn Prof. WAGNER-JAUREGG, dankt der Verfasser für Anregungen und Kritik; Herrn VOGEL dankt er für seine wertvolle experimentelle Mitarbeit.

Zusammenfassung

Entgegen den übereinstimmenden Angaben mehrerer Autoren fanden wir für die α -Hydroxy-adipinsäure einen Smp. von 102–103°, anstatt 151–152°. Die Struktur der niedrigschmelzenden Säure konnte durch Synthese, Abbau und Lactonbildung gesichert werden.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG, Zofingen

¹²) C. S. MARVEL und Mitarb., J. org. Chemistry **16**, 838 (1951).

¹³) D. CAVALLINI, Chem. Abstr. **45**, 3296a (1951).