

230. Halogenierte Pentan-4-olid-carbonsäuren

von Claus D. Weis

Division Farbstoffe-Chemikalien der Ciba-Geigy AG., Basel

(2. VII. 76)

Halogenated pentane-4-olide carboxylic acids. – *Summary.* A new synthesis of halogenated pentane-4-olide-4-carboxylic acids starting from α -methylidenglutaronitrile is reported. Different reaction conditions yielded 1,2-dichloro-2,4-butane dicarboxylic acid instead, the decarboxylation of which gave access to 3-chloro-but-3-ene-1-carboxylic acid.

1. Einleitung. – Das α -Methylidenglutaronitril (**1**) ist nicht nur ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Herstellung von halogenierten Pyridinen [1], sondern es kann auch zur Synthese der noch unbekanntenen 5-halogenierten Pentan-4-olid-4-carbonsäuren (**4**, **5**) verwendet werden. Ungesättigte substituierte Derivate des Butan- und des Pentanolids haben kürzlich als Komponenten von physiologisch aktiven Naturstoffen besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen [2]. Ausserdem wurde auf die hemmende Wirkung von 3-Chlorpentan-4-olid bei der Wurzelbildung hingewiesen [3].

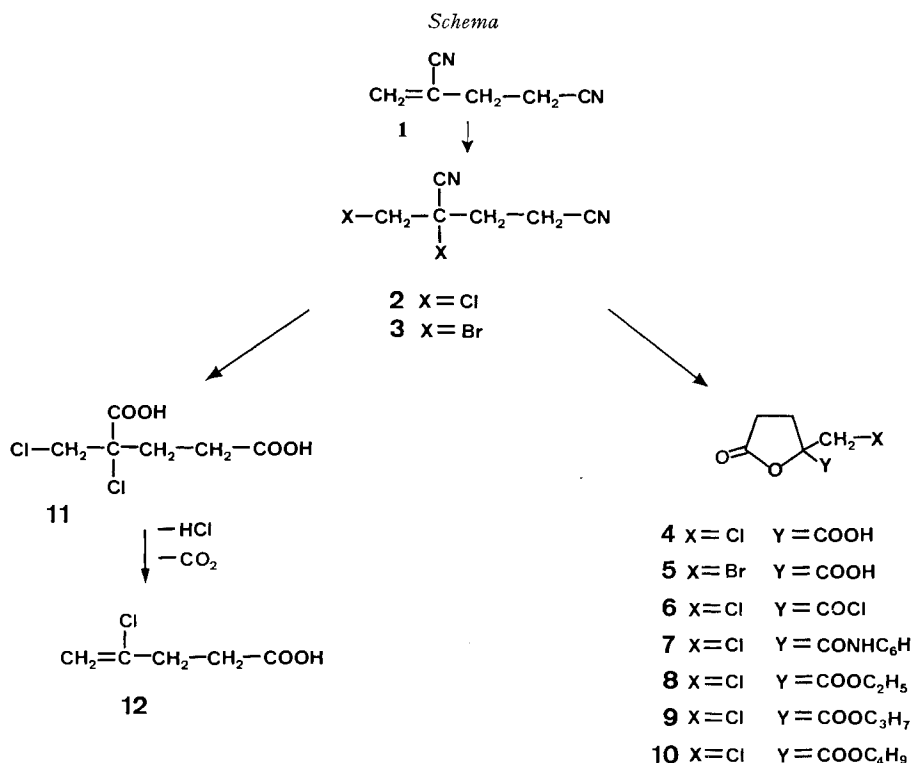
Im folgenden wird nun eine neue Synthese einer Pentan-4-olid-4-carbonsäure beschrieben, deren endständige Alkylgruppe halogeniert ist. Die zugrunde liegenden Alkylverbindungen dieser Klasse wurden früher durch Mehrstufensynthesen hergestellt [4].

2. Hydrolyse der halogenierten α -Methylidenglutarnitrile. – Die katalysierte Anlagerung von Chlor oder von Brom an **1**, wobei 1,2-Dichlor(bzw. Dibrom)-2,4-dicyanobutan **2** (bzw. **3**) entstand (*Schema*), wurde bereits früher im Zusammenhang mit der Synthese von halogenierten Pyridinen beschrieben [1].

Die Hydrolyse von **2** führte je nach den Versuchsbedingungen zu verschiedenen Produkten. Während man mit 70proz. Schwefelsäure in Essigsäure 3-Chlor-3-chlormethyl-glutarimid erhielt [1], wurde beim zweistündigen Erhitzen von **2** mit konzentrierter Salzsäure die dichlorierte Dicarbonsäure **11** gebildet. Beim Erhitzen der salzsauren Lösung von **2**, bzw. **3** für 24 Std. hingegen entstanden die 5-halogen-substituierten Pentan-4-olid-4-carbonsäuren **4** bzw. **5**. Auch bei nur kurzem Erwärmen der Dibromverbindung **3** mit Salzsäure erhielt man stets **5**, jedoch entstand nie die der Struktur **11** entsprechende Dibrom-dicarbonsäure. Konzentrierte Salzsäure erwies sich sowohl für die Verseifung der Dichlor-, wie auch der Dibromverbindung am geeignetsten, da unter den Reaktionsbedingungen praktisch kein Halogenaustausch an der Brommethylgruppe eintrat. Mit Bromwasserstoffsäure wurden aus **2** bzw. **3** nur geringe Ausbeuten an den Säuren **4**, bzw. **5** erhalten.

Die Strukturen von **4** und von **5** wurden durch die typischen Absorptionen der 5-gliedrigen Lactonringe im IR.-Spektrum, sowie durch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestätigt.

Die Halogenatome der Chlor- bzw. Brommethylgruppe liessen sich unter den verschiedenen untersuchten Bedingungen nicht austauschen. Die Carboxylgruppe liess sich ohne Schwierigkeit in die üblichen Derivate **6–10** überführen, ohne dass der Lactonring geöffnet oder dass Decarboxylierungen beobachtet wurden.



3. Decarboxylierung der 2-Chlor-2-chlormethyl-glutarsäure. – In Chinolin begann die Dicarbonsäure **11** bei etwa 140° (die günstigste Reaktionstemperatur liegt bei 160°) Kohlendioxid und Chlorwasserstoff abzuspalten unter Bildung der ungesättigten, chlorierten Carbonsäure **12**, deren Struktur durch die spektralen Daten bestätigt wurde.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* 157 registriert (Wellenzahl in cm^{-1}).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem *Varian* HA-100 D aufgenommen (δ -Werte in ppm (Tetramethylsilan intern = 0 ppm), s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett, Kopplungskonstanten in Hz).

Abkürzungen: i. V. = im Vakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur.

5-Chlor-pentan-4-olid-4-carbonsäure (4). Eine Mischung von 177 g (1 mol) 1,2-Dichlor-2,4-dicyanobutan (**2**) in 700 ml konz. Salzsäure wurde 28 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im RV. ein und trocknete den Rückstand bei 50°/12 Torr über KOH. Das Rohprodukt wurde 1 Std. in 1,5 l Aceton gerührt und die filtrierte Lösung im RV. eingedampft. Zum Rückstand gab man 2 l Äther und extrahierte mit 30 ml ges. NaCl-Lösung. Trennung der Phasen und Verdampfen des Äthers im RV. gab 168,5 g (94,4%), Smp. 130–132° (Essigester/Cyclohexan 1:2). – IR. (KBr): u. a. 1783 (Lacton), 1724 (COOH). – NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 2,1–2,8 (m , CH_2-CH_2); 3,92 (AB , $J = 12,5$, CH_2). – MS. (m/e): 179 ($M^+ - 1$), 133 ($M^+ - \text{COOH}$), 115 ($M^+ - \text{Cl} - \text{CO}$), 77 ($\text{ClCH}_2=\text{C}\equiv\text{O}^\oplus$), 49 (CH_2Cl).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{ClO}_4$ (178,6) Ber. C 40,35 H 3,95 Cl 18,85% Gef. C 40,30 H 3,94 Cl 19,19%

5-Brompentan-4-olid-4-carbonsäure (5). Eine Suspension von 266 g (1,0 mol) 1,2-Dibrom-2,4-dicyano-butan (**3**) in 1500 ml konz. Salzsäure wurde 26 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aufarbe-

tung wie bei **4**. Rohausbeute: 131,5 g (58,8%), Smp. 141–143° (2mal aus Äthylacetat). – IR. (KBr): u.a. 1786 (5-Ringlacton), 1724 (COOH). – NMR. ((CD₃)₂SO): 2,0–2,8 (*m*, CH₂–CH₂ im Ring), 3,86 (*AB*-Spektrum, *J* = 12, CH₂). – MS. (*m/e*): 177 (*M*⁺ – COOH), 149 (177 – CO), 121 (BrCH₂CO), 98 (177 – Br), 93 (CH₂Br).

C₆H₇BrO₄ (222,32) Ber. C 32,41 H 3,17 Br 35,95% Gef. C 32,84 H 3,02 Br 35,60%

5-Chlor-pentan-4-olid-4-carbonsäurechlorid (6). Eine Suspension von 93,2 g (0,52 mol) Carbon-säure in 530 ml Benzol, 69,2 g (0,58 mol) Thionylchlorid und 5 ml Dimethylformamid wurde 2,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Im RV. eingedampft und den Rückstand bei 125°/0,1 Torr destilliert. Erstarrt beim Stehen, Smp. 43–45°. – IR. (KBr): u.a. 1799 (COCl).

5-Chlor-pentan-4-olid-4-carbonsäureanilid (7). Zu einer Lösung von 12,3 g (0,05 mol) Säurechlorid in 80 ml Tetrahydrofuran gab man 5,1 g (0,01 mol) Triäthylamin und dann innerhalb 10 Min. eine Lösung von 4,7 g (0,05 mol) Anilin in 10 ml Tetrahydrofuran. Man rührte 12 Std., filtrierte und arbeitete auf: 16 g Öl, das auf Ätherzusatz kristallisierte. Smp. 120–121° (Toluol). – IR. (KBr): u.a. 3322, 1786, 1681.

C₁₂H₁₂ClNO₃ Ber. C 56,83 H 4,77 Cl 13,98 N 5,52%
(252,60) Gef. „ 56,81 „ 4,69 „ 13,92 „ 5,70%

5-Chlor-pentan-4-olid-carbonsäureester. Allgemeine Herstellung der Ester: Eine Suspension von 35,7 g (0,2 mol) Säure wurde mit je 1 mol des Alkohols und 1,3 g *p*-Toluolsulfonsäure in 300 ml Chloroform 24 Std. gekocht. Eingedampft, den Rückstand in 300 ml Äther aufgenommen und mit je 100 ml Wasser extrahiert, Destillation.

Äthylester (8). 105–108°/0,1 Torr, 85%.

C₈H₁₁ClO₄ (206,62) Ber. C 46,49 H 5,37 Cl 17,16% Gef. C 46,51 H 5,50 Cl 17,34%

Propylester (9). 137°/0,1 Torr, 88%.

C₉H₁₃ClO₄ (220,65) Ber. C 48,97 H 5,93 Cl 16,07% Gef. C 49,01 H 5,94 Cl 16,24%

Butylester (10). 141°/0,1 Torr, 86,5%.

C₁₀H₁₅ClO₄ (234,68) Ber. C 51,18 H 6,44 Cl 15,11% Gef. C 51,24 H 6,41 Cl 15,22%

1,2-Dichlor-butan-2,4-dicarbon-säure (11). Eine Mischung von 400 g (2,26 mol) **2** in 1600 ml konz. Salzsäure wurde unter Rühren 2,5 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend im RV. zur Trockene eingedampft und das zurückbleibende Produkt bei 80° über festem KOH i. V. getrocknet. Das pulverisierte Rohprodukt wurde in 3 l Aceton 1 Std. gerührt, Unlösliches abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit 2,5 l Äther versetzt. Unlösliche, dunkel gefärbte Produkte wurden abfiltriert und der Äther im RV. verdampft, Ausbeute: 412–425 g (84–86%), Smp. 110–112° (CH₃CN).

3-Chlor-but-3-en-carbonsäure (12). Eine Suspension von 215 g (1 mol) 1,2-Dichlor-butan-2,4-dicarbon-säure in 400 ml Chinolin wurde in einem Rundkolben in ein auf 150° vorgeheiztes Bad getaucht. Nach 10 Min. begann die CO₂-Entwicklung, nach 30 Min. war sie beendet. Die dunkelbraune Lösung goss man in 1,2 l konz. Salzsäure/Wasser 5:7 und extrahierte 12 Std. kontinuierlich mit Äther. Die Ätherphase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, verdampft und der ölige Rückstand bei 125–127°/17 Torr. über eine Vigreux-Kolonnen destilliert: 63,9 g (46,8%), Smp. 36–38° (Pentan). – IR. (Nujol): u.a. 1709, 1637. – NMR. (CDCl₃): 11,13 (*s*, br., COOH); 5,14 (*s*, H₂C = C<); 2,62 (*s*, CH₂–CH₂).

C₅H₇ClO₂ (134,56) Ber. C 44,63 H 5,24 Cl 26,35% Gef. C 44,61 H 5,21 Cl 26,10%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Fritz, T. Winkler & C. D. Weis, *Helv.* 59, 179 (1976).
 [2] C. B. Chaples, K. L. Svanholt, R. Martin & A. S. Dreiding, *Helv.* 59, 100 (1976); S. Takano & K. Ogasawara, *Synthesis* 1974, 42; R. M. Carlson & A. R. Oyley, *Tetrahedron Letters* 1975, 47, 4099; R. B. Gammill, C. A. Wilson & T. A. Bryson, *Synth. Commun.* 5, 245 (1975); A. Löffler, F. Norris, W. Taub, K. L. Svanholt & A. S. Dreiding, *Helv.* 53, 403 (1970); J. Martin, P. C. Watts & F. Johnson, *J. org. Chemistry* 39, 1676 (1974).
 [3] Y. Jino, A. Tanaka & K. Yamashita, *Agr. biol. Chemistry* 36, 2505 (1972).
 [4] Zusammenfassung in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 2nd Edition, Ed. by S. Coffey, Vol. I, Part E, Elsevier Scientific Publishing Company Amsterdam 1976, p. 263.