

Hydrolyse und CLEMMENSEN-Reduktion des Cyclopentanon-(2)-oxalylsäure-(1)-äthylesters

Von R. MAYER, H. BÜRGER und B. MATAUSCHEK

Herrn Professor Dr. L. Wolf zum 65. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Der Cyclopentanon-oxalylsäureester I kann entweder nahezu quantitativ zur freien Ketosäure III oder unter Ringspaltung in 60proz. Ausbeute zur α -Oxo-pimelinsäure (IV) hydrolysiert werden.

Bei der CLEMMENSEN-Reduktion von III entsteht in etwa 50proz. Ausbeute Cyclopentanonyl-essigsäure (V), die erst unter energischen Bedingungen in Cyclopentylessigsäure (VI) übergeht. Danach werden hochenolisierte α -Ketoester nicht — wie bisher angenommen — zu α -Hydroxysäuren, sondern zu den zugrunde liegenden Carbonsäuren reduziert. Erhärtert wird dieser Befund durch die glatte Überführung des Dioxalylsäureesters VIII in das Di-essigsäurederivat IX.

Cyclopentanon-(2)-oxalylsäure-(1)-äthylester (I)¹⁾, heute in 50proz. Ausbeute aus Cyclopentanon und Oxalsäurediäthylester in großer Reinheit präparativ leicht zugänglich²⁾³⁾, ist bekanntlich im Gegensatz zu normalen Oxalyl-Derivaten und der analogen 6-Ringverbindung nicht zu decarboxylieren, da er als fixiertes Enol Ib vorliegt²⁾⁴⁾. Dies sollte nun aber zu besonderen Hydrolyse- und Reduktionsprodukten führen.

Hydrolyse

Kocht man I mit konz. Alkalien, so findet neben einer geringen Verharzung eine Abspaltung des Oxalylsäurerestes¹⁾ als Oxalsäure statt und das intermediär anzunehmende, aber nicht nachzuweisende⁵⁾ Cyclo-

¹⁾ A. KÖTZ, A. BIEBER u. P. SCHÜLER, Liebigs Ann. Chem. **348**, 111 (1906); vgl. S. RUHEMANN, J. chem. Soc. [London] **101**, 1732 (1912).

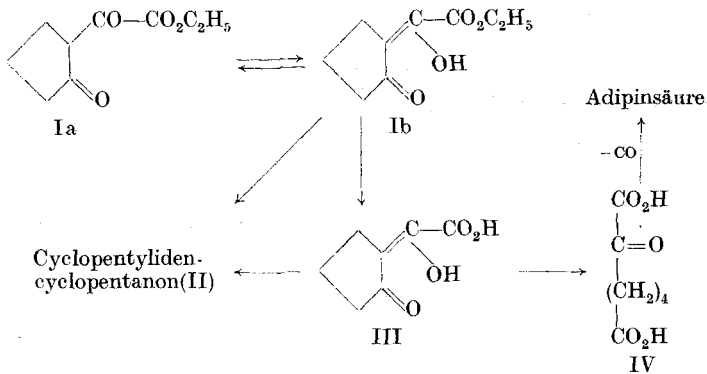
²⁾ R. MAYER, Chem. Ber. **88**, 1859 (1958).

³⁾ H. JÄGER u. W. FÄRBER, Chem. Ber. **92**, 2492 (1959).

⁴⁾ Vgl. H. HENECKA, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950, S. 106.

⁵⁾ Vgl. dagegen l. c.¹⁾.

tanon kondensiert in bekannter Weise zu Cyclopentyliden-cyclopentanon (II)⁶⁾. Adipinsäure wird bei dieser Hydrolyse nicht beobachtet.



Führt man dagegen die Verseifung nur kurze Zeit bei etwa 0° durch und säuert vorsichtig an, so gelangt man in fast quantitativer Ausbeute zu der bei 63–64° schmelzenden und bisher noch nicht gefaßten freien Säure III.

Im Gegensatz zu dem recht thermostabilen I kann III durch kräftiges Erhitzen in allerdings mäßiger Ausbeute unter gleichzeitiger Decarboxylierung zum Cyclopentanon decarboxyliert werden.

Auch die Ketosäure III geht beim Erhitzen mit wäßrigem 30proz. Natriumhydroxyd u. a. in das Folgeprodukt II des Cyclopentanons über.

Der Ester I soll¹⁾ von verdünnter Schwefelsäure bei kurzem Erwärmen nicht angegriffen werden und nach längerem Erhitzen einer Ketonspaltung unterliegen. Bei unseren eigenen Versuchen waren weder mit verdünnter Schwefelsäure noch mit konzentrierter Salzsäure – wobei schon nach kurzer Zeit eine völlige Verharzung einsetzte – definierte Produkte zu fassen.

Ganz anders verhielt sich I gegen 8–10proz. Salzsäure: In der Kälte langsam, in der Siedehitze relativ rasch, erfolgte eine glatte Ringaufspaltung, wobei überraschenderweise in 60proz. Ausbeute eine Keto-Dicarbonsäure C₇H₁₀O₅ (IV) resultierte, die wir analog auch durch Hydrolyse der Säure III mit verdünnter Salzsäure erhielten. Beim Erwärmen in 80proz. Schwefelsäure decarboxylierte IV nahezu quantitativ und ergab Adipinsäure. Nach der Analyse, der Titration, den Spektren, dem p-Nitrophenylhydrazon und den Folgereaktionen kann es sich bei IV nur um die

⁶⁾ R. MAYER, Chem. Ber. 89, 1443 (1956).

bisher wahrscheinlich unbekannt⁷⁾ α -Oxopimelinsäure handeln, die damit in präparativen Mengen sehr leicht herzustellen ist.

2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert in methanolischer Lösung mit IV glatt zum Hydrazon des Dimethylesters von IV.

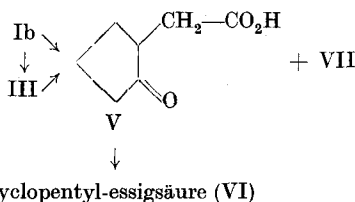
Überraschenderweise gibt die analysenreine α -Oxo-pimelinsäure (IV), ähnlich wie Phenyl-brenztraubensäure, mit Eisen-III-chlorid eine Farb-reaktion, die nach einiger Zeit wieder verblaßt. Dies muß auf eine zumindest teilweise Enolisierung von IV zurückgeführt werden.

Reduktion

Die Reduktion des Esters I fand schon mehrfach Interesse, da er wesentlich bequemer herzustellen ist als ein entsprechend mit dem Essigsäure- oder Oxalylsäure-Rest C-substituierter Cyclopentanon-Ester⁸⁾. So konnten wir bei der katalytischen Hydrierung nachweisen²⁾, daß das Ringcarbonyl in I auch unter energischen Bedingungen erhalten bleibt und nur die exocyclische Enol-Doppelbindung angegriffen wird.

Lithiumalanat, im Überschuß angewandt, reduziert I sogar bis zum Cyclopentyläthylenglykol³⁾, wobei noch nicht entschieden ist, ob die Reduktion des Säurerestes erst nach völliger Hydrogenolyse der Keto-Gruppe einsetzt.

Wir konnten nun aus den Folgeprodukten der CLEMMENSEN-Reduktion eine weitere Bestätigung für das Vorliegen von Ib finden. Würde I dem Ketosäureester Ia entsprechen, so sollte dieser nach allen bisherigen Erfahrungen bei der CLEMMENSEN-Reduktion⁹⁾ unter Erhalt der bekanntlich hier nur schwer angreifbaren Carbonylgruppe des 5-Ringes⁹⁾ in die Hydroxysäure übergehen ($-\text{CO}-\text{CO}_2\text{H} \rightarrow -\text{CHOH}-\text{CO}_2\text{H}$). Andernfalls war die schon bekannte¹⁰⁾ und auf anderem Wege dargestellte Cyclopentanonylessigsäure (V) zu erwarten.



⁷⁾ Vgl. Referate im Chem. Zbl. **1944** I, 861 und C. A. **1943**, 2347 bzw. C. A. **1944**, 3255 über eine Arbeit von W. W. FEOFILAKTOW, Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. chim. **1941**, 521.

⁸⁾ Vgl. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II, S. 69, Verlag Chemie, Weinheim, 1960.

⁹⁾ Vgl. D. STASCHEWSKI, Angew. Chem. **71**, 726 (1959).

¹⁰⁾ Vgl. Referat im Chem. Zbl. **1940** II, 1877 über eine Arbeit von P. C. GUHA u. G. D. HAZRA, J. Indian chem. Soc. **17**, 107–110 (1940).

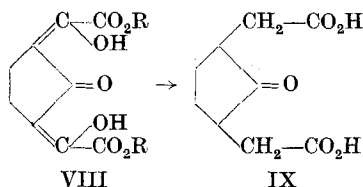
Das Ergebnis war überraschend eindeutig: Sowohl bei der CLEMMENSEN-Reduktion des Esters I wie auch der Säure III bildete sich V, bei Einsatz der Säure III sogar in der für derartige Reduktionen ungewöhnlich hohen Ausbeute von 50% d. Th. Damit wird die Cyclopentanonyl-essigsäure (V) aus Cyclopentanon bequemer synthetisierbar als über die Cyclopentanon-Ester-Synthese.

Erst bei höheren Salzsäurekonzentrationen und vielstündigem Erhitzen wird das Ringcarbonyl in V angegriffen, wobei in bis zu 70proz. Ausbeute Cyclopentylessigsäure (VI) entsteht.

Meist charakteristisch für die CLEMMENSEN-Reduktion komplizierter Verbindungen ist die Vielzahl der Folgeprodukte, was auch bei der Reduktion des Esters I – im Gegensatz zur Säure III – deutlich wird: Hier entstehen neben der leicht herauszuarbeitenden Ketosäure V noch mindestens 4 weitere chromatographisch zwar getrennte, aber bisher nicht zu identifizierende Säuren. Darüber hinaus bildet sich in geringer Menge ein leicht flüchtiges, Äthen, Cyclopenten und Cyclopentan enthaltendes Kohlenwasserstoffgemisch und, in geringer Menge, ein bei 158–160° schmelzendes strukturell noch nicht gesichertes Lacton (VII).

Nach den oben geschilderten Befunden wird demnach bei Einhaltung bestimmter Bedingungen eine Gruppierung $>C=C(OH)-CO_2H$ glatt zu $>CH-CH_2-CO_2H$ reduziert. Das ist nun aber, wie wir mittlerweile bei einer ganzen Reihe von Vertretern feststellen konnten¹¹⁾, bei allen hoch-enolisierten α -Ketosäureestern die Regel. Nichtenolisierte α -Ketoester werden dagegen meist zu α -Hydroxysäuren reduziert⁹⁾.

Nach diesen Ausführungen verwundert es nicht, daß, wie im experimentellen Teil näher beschrieben, der ebenfalls hoch enolisierte Dioxalylester VIII in ebenfalls glatter Reaktion mit amalgamiertem Zink und Salzsäure in 50proz. Ausbeute



zu der Di-essigsäure IX zu reduzieren ist, wobei auch hier wieder das 5-Ring-Carbonyl erhalten bleibt. VIII oder I entstehen wahlweise bei der Kondensation von Oxalester an Cyclopentanon²⁾.

¹¹⁾ Wird anderenorts veröffentlicht.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte sind korrigiert (Heiztischmikroskop).

Cyclopentanon-(2)-oxalylsäure-(1)-äthylester (I)

Nach l. c.²⁾ und l. c.³⁾ aus jeweils 69 g Natrium, 1200 cm³ Äthanol, 270 g Cyclopentanon und 438 g Oxalsäurediäthylester, Sdp. 106°/1,3 Torr; Schmp. 31–32°. Ausbeute bei 8 Ansätzen jeweils 245–295 g (41–50% d. Th.).

Cyclopentanon-(2)-oxalylsäure-(1) (III)

Jeweils 40 g Kaliumhydroxyd werden in 7 cm³ Wasser und 70 cm³ Äthanol gelöst und dazu langsam unter Rühren und starker Außenkühlung 40 g Ester I eingetropft (Innentemperatur max. +5°). Das in glänzenden, farblosen Schuppen ausfallende hygroskopische Kaliumsalz wird mit 500 cm³ Wasser versetzt, unter Kühlung mit Salzsäure angesäuert und schließlich III durch sorgfältige Extraktion in Äther überführt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und 4maligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Tetrachlorkohlenstoff fallen jeweils 27–34 g (81–92% d. Th.) reinste Säure III an. Ausbeute an Rohprodukt: nahezu quantitativ. Die bei 63,5–64° schmelzende, farblose, in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln relativ gut lösliche Säure III gibt in wäßriger Lösung eine rote Eisen-III-chlorid-Reaktion, addiert Brom, entfärbt Kaliumpermanganat-Lösung und spaltet beim Erhitzen etwas CO und CO₂ ab, wobei Cyclopentanon (Ausbeute max. 8% d. Th.) überdestilliert, das als Dibenzalcylopentanon charakterisiert wurde.

Charakteristische Banden im Infrarot: 1565, 1650, 1720, 3310 K.

C₇H₈O₄ (156,1) ber.: C 53,84; H 5,16;
gef.: C 53,41; H 5,24.

Mol.-Gew. (Titration und isoth. Dest. Äther) Gef. 153,160.

1-Cyclopentyliden-cyclopentanon-(2) (II)

a) 18,4 g Ester I werden mit überschüssigem 30proz. wäßrig-alkoholischem Kaliumhydroxyd 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach behandelt man den Ansatz mit Wasserdampf und isoliert aus dem Destillat das farblose stark minzig riechende, bei 252–253°/759 Torr siedende ölige Keton II. Ausbeute etwa 4 g (rund 50% d. Th.). Zur Identifizierung vgl. l. c.⁶⁾.

b) analog wie unter a) beschrieben aus 15,6 g der Säure III. Ausbeute etwa 3 g (rund 30% d. Th.) Sdp. 251–252°/750 Torr; n_D²⁰ 1,5178.

α-Oxo-pimelinsäure (IV)

a) Jeweils 9,2 g des Esters I erhitzt man etwa 1 Stunde mit einer Mischung von 10 cm³ konz. Salzsäure und 40 cm³ Wasser, extrahiert mit Äther aus der rotbraunen Lösung harzige Anteile, schüttelt den Äther mehrmals mit Wasser, das man vereint bis fast zur Trockne verdampft. Der braune Kristallbrei wird auf Ton gepreßt, kurz mit Äther gespült und aus Benzol umkristallisiert: Farblose Nadeln vom Schmp. 94°, die in Wasser, konz. Salzsäure und Alkohol leicht löslich, in Äther löslich und in Benzol und Toluol schwer löslich sind.

Charakteristische Banden im Infrarot: 1308, 1340, 1450, 1720 K.

Mit Eisen-III-chlorid verfärbt sich die wäßrige Lösung von IV über dunkelgelb, olivgrün und violett nach weinrot, um dann fast zu verblassen.

In kalter konz. Schwefelsäure färbt sich IV nicht. Beim Erwärmen in 80% Schwefelsäure decarboxyliert IV nahezu quantitativ unter Bildung von Adipinsäure, die nach Eingießen in Wasser kristallin anfällt und durch Vergleich mit einem authentischen Material zu identifizieren ist.

$C_7H_{10}O_5$ (174,1) ber.: C 48,27; H 5,79;
gef.: C 48,22; H 5,91.

Äquivalentgewicht (durch Titration) Gef. 86,5.

p-Nitrophenylhydrazon von IV: gelbe Nadeln vom Schmp. 166° (aus Alkohol).

$C_{13}H_{15}O_6N_3$ (309,3) ber.: C 50,48; H 4,89; N 13,59;
gef.: C 50,62; H 4,91; N 13,58.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Dimethylesters von IV: In methanolischer Lösung erhitzt man IV einige Minuten mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, säuert mit konz. Salzsäure an und kocht noch 2 Minuten. Beim Erkalten kristallisieren gelbe, glänzende Blättchen vom Schmp. 138° (aus Alkohol).

$C_{15}H_{18}O_8N_4$ (382,3) ber.: C 47,12; H 4,75; N 14,66;
gef.: C 47,13; H 4,77; N 14,71.

b) 20 g der Säure III werden mit 20 cm³ konz. Salzsäure und 200 cm³ Wasser 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nachdem man auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft hat, kristallisiert man das Rohprodukt viermal aus Benzol um. Schmp. 94°.

Der Mischschmp. zeigt keine Depression mit der nach a) hergestellten Säure IV.

$C_7H_{10}O_5$ (174,1) ber.: C 48,27; H 5,79;
gef.: C 48,35; H 5,85.

CLEMMENSEN-Reduktion des Esters I und Isolierung des Lactons VII

46 g des Esters I werden mit 150 g amalgamiertem Zinkgriß und 300 cm³ Salzsäure (1:2 Teile Wasser) 5 Stunden zu lebhaftem Sieden erhitzt. Während der Reduktion kondensieren sich in angeschlossenen Trockeneisfallen sehr leicht flüchtige, farblose Olefine. Auf der Reduktionslösung schwimmende gelbe Öltropfen kristallisieren z. T. in Nadeln (Schmp. 158–160°), welche sich als Lacton VII erweisen. Im ersten Ätherauszug befindliche saure Reduktionsprodukte werden mit Sodalösung abgetrennt, mit Salzsäure in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Der eingedampfte Extrakt wird an einer 50-cm-Kieselgelsäule chromatographiert. Im ersten Äthereluat befindet sich die Säure V, Sdp. 185–190°/16 Torr. Das gelbe, grün fluoreszierende Öl erstarrt beim Verreiben mit Petroläther. Schmp. 50–52° (aus Petroläther). Ausbeute 6 g (16,9% d. Th.). Ein Mischschmelzpunkt mit reiner Säure V zeigt keine Depression. Die noch folgenden Aceton- und Äthanoleluat hinterlassen zähen braunen Sirup und dunkelbraune glasige Massen, die alle ungesättigtes Verhalten zeigen. Der von Säuren befreite Ätherauszug enthält das Lacton VII und wird nach Abdampfen des Äthers wieder an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Das Äthereluat ergibt nur 0,9 g VII. Reinigung entweder durch Umkristallisation aus Wasser oder durch Wasserdampfdestillation. Das Produkt zeigt nach mehr-

stündigem Kochen mit 0,5 n alkoholischer Natronlauge einen Alkaliverbrauch, der ein Äquivalentgewicht von 184 ergibt. Nach Ansäuern mit Salzsäure wird mit Äther das zurückgebildete Lacton VII isoliert. Das Produkt gibt keinerlei Carbonyl- oder Hydroxylreaktion. Im Infrarot zeigen sich bei 1200 und 3610 K OH-Banden, bei 1590 K eine konjugierte C=C-Bindung und bei 1715 K eindeutig eine Carbonylfunktion. VII reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung.

Analyse: gef. C 73,60–73,96

H 7,37– 7,70

Mol.-Gew. gef. 240–247 (isoth. Dest. Dioxan).

Cyclopentanon-(2)-yl-(1)-essigsäure (V)

a) 15,6 g Säure III werden mit 60 g auf übliche Weise amalgamiertem Zinkgrieß und 120 cm³ Salzsäure (1:2 Teile Wasser) 3 Stunden kräftig unter Rückfluß erhitzt. Nach Extraktion mit Äther, Reinigen, Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man das Rohprodukt zweimal aus Petroläther. Schmp. 50–51°. Ausbeute 7,2 g (50% d. Th.). Leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton und heißem Wasser.

Charakteristische Banden im Infrarot: 1720, 1750 K.

C₇H₁₀O₃ (142,1) ber.: C 59,12; H 7,09;

gef.: C 59,02; H 7,08.

Molgewicht (durch Titration): Gef. 140–142.

b) aus dem Ester I, wie oben bei der CLEMENSEN-Reduktion beschrieben.

Cyclopentyl-essigsäure (VI)

7 g Säure V werden mit 50 g amalgamiertem Zinkgrieß und 400 cm³ halbkonz. Salzsäure 10 Stunden lebhaft unter Rückfluß erhitzt. Der Ätherauszug wird mittels Sodalösung von sauren Anteilen befreit. Letztere werden mit Salzsäure in Freiheit gesetzt und wieder ausgeäthert. Nach Waschen, Trocknen und Vertreiben des Äthers verbleibt ein gelbes Öl vom Sdp. 120°/11 Torr. Ausbeute 4,5 g (71% d. Th.).

C₇H₁₂O₂ (128,1) ber.: C 65,63; H 9,38;

gef.: C 69,30; H 9,34.

Zur Identifizierung diene das Silbersalz.

C₇H₁₁AgO₂ (234,9) ber.: C 35,74; H 4,68;

gef.: C 35,79; H 4,71.

1,3-Di-(Carboxy-methyl)-cyclopentanon-(2) (IX)

57 g des nach l. c. ⁶⁾ hergestellten Cyclopentanon-(2)-dioxalylsäure-(1,3)-diäthylesters (VIII) erhitzt man mit 240 g amalgamierten Zinks (Grieß) und 720 cm³ Salzsäure (1:2 Teile Wasser) 8 Stunden unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren der heißen Lösung sättigt man das Filtrat mit Natriumsulfat und extrahiert kräftig mit Äther. Die Dicarbonsäure IX läßt sich durch Umkristallisation des nach Verdampfen des Äthers verbleibenden Rückstandes aus Essigester reinigen. Ausbeute 20 g (etwa 50% d. Th.). Schmp. 175 bis 176°.

Charakteristische Banden im Infrarot: 1710–1720, 1750 K.

$C_9H_{12}O_5$ (200,2) ber.: C 53,99; H 6,04;
gef.: C 54,34; H 6,39.

Äquivalentgew. (durch Titration) Gef. 100,5.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Mai 1961.