

Zur Kenntnis des Acroleins

2. Mitt.: Über die Cyclisierung und Kettenverlängerung von
1-Acetyl-1-carbäthoxy-butan-4-al

Von

F. Samhaber und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 28. Oktober 1958)

Die Cyclisierung von 1-Acetyl-1-carbäthoxy-butan-4-al (V) zu Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1)-äthylester (VII) wird beschrieben. Durch Verseifung erhält man aus VII die einzige der vier theoretisch möglichen β -Ketosäuren des Cyclohexens, welche bis jetzt weder in freier Form (bzw. verestert) noch als Halogensubstitutionsprodukt bekannt war. Aus Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure (IV) gewinnt man durch Decarboxylierung auf einfache Weise das ansonsten präparativ schwer zugängliche 1,4-Isomere des Cyclohexenons (IX).

Durch Kettenverlängerung mit Hilfe von Acrolein oder Formaldehyd erhält man aus V 4-Acetyl-4-carbäthoxy-heptan-1,7-dial (I) bzw. 1-Hydroxy-2-acetyl-2-carbäthoxy-pentan-5-al (II).

1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-al¹ hatte sich als eine reaktionsfreudige und zu interessanten Umsetzungen befähigte Substanz erwiesen, so daß uns die Synthese und das Studium einer analogen Verbindung (die vom Acetessigester aus zugänglich ist): 1-Hydroxy-2-acetyl-2-carbäthoxy-pentan-5-al (II) von Bedeutung erschien.

Als Vorstufe dazu war in der geplanten Reaktionsfolge 1-Acetyl-1-carbäthoxy-butan-4-al (V) erforderlich, dessen Darstellung *Moe* und *Warner*² durch Anlagerung von Acrolein an Acetessigester gelang.

Setzt man V in alkalischem Milieu mit Formaldehyd um, so erhält man II als Analogon zum 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-al.

¹ F. Samhaber und E. Waldmann, 1. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 741 (1958).

² O. A. Moe und D. T. Warner, U.S. Pat. 2 610 204; Chem. Abstr. **47**, 5961 f (1953).

Während jedoch letztere Verbindung mit Ammoniak sehr leicht und mit guter Ausbeute zum 5,5'-Imino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxy)-divaleraldehyd¹ reagiert, konnte bemerkenswerterweise mit II — trotz weitgehender Variation der Versuchsbedingungen — keine in diesem Sinne verlaufende Umsetzung erzielt werden. Auch ein Ringschluß mit Ammoniak unter Bildung eines Δ^1 -Piperidin-derivates (3-Acetyl-3-carbäthoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin) trat nicht ein.

V ist befähigt, noch ein weiteres Molekül Acrolein anzulagern, wobei 4-Acetyl-4-carbäthoxy-pimelin-dialdehyd (I) gebildet wird. I entsteht auch als Nebenprodukt bei der Reaktion von Acrolein mit Acetessigester, da sich dabei zwischen I, V und freiem Acetessigester ein Gleichgewichtszustand ausbildet.

In enolisierter Form (VI) ist V leicht zu Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1)-äthylester (VII) cyclisierbar, wobei unter Wasseraustritt zwischen dem C-Atom der Methylgruppe und jenem der enolisierten Aldogruppe Ringschluß eintritt. Diese Cyclisierung findet bereits in geringem Maße unter den von *Moe* und *Warner* angegebenen Bedingungen bei der Herstellung von V statt, wovon jedoch in der Literatur keine Erwähnung gemacht wurde. Durch geringfügige Abänderung der Reaktionsbedingungen gelang es, einen Großteil von intermediär gebildetem V zu enolisieren und zu cyclisieren und so in einem Arbeitsgang aus Acrolein und Acetessigester VII darzustellen.

Die Keto-Form VII befindet sich mit der sehr instabilen, tautomeren Enol-Form III im Gleichgewicht, welches fast vollständig zu Gunsten von VII liegt.

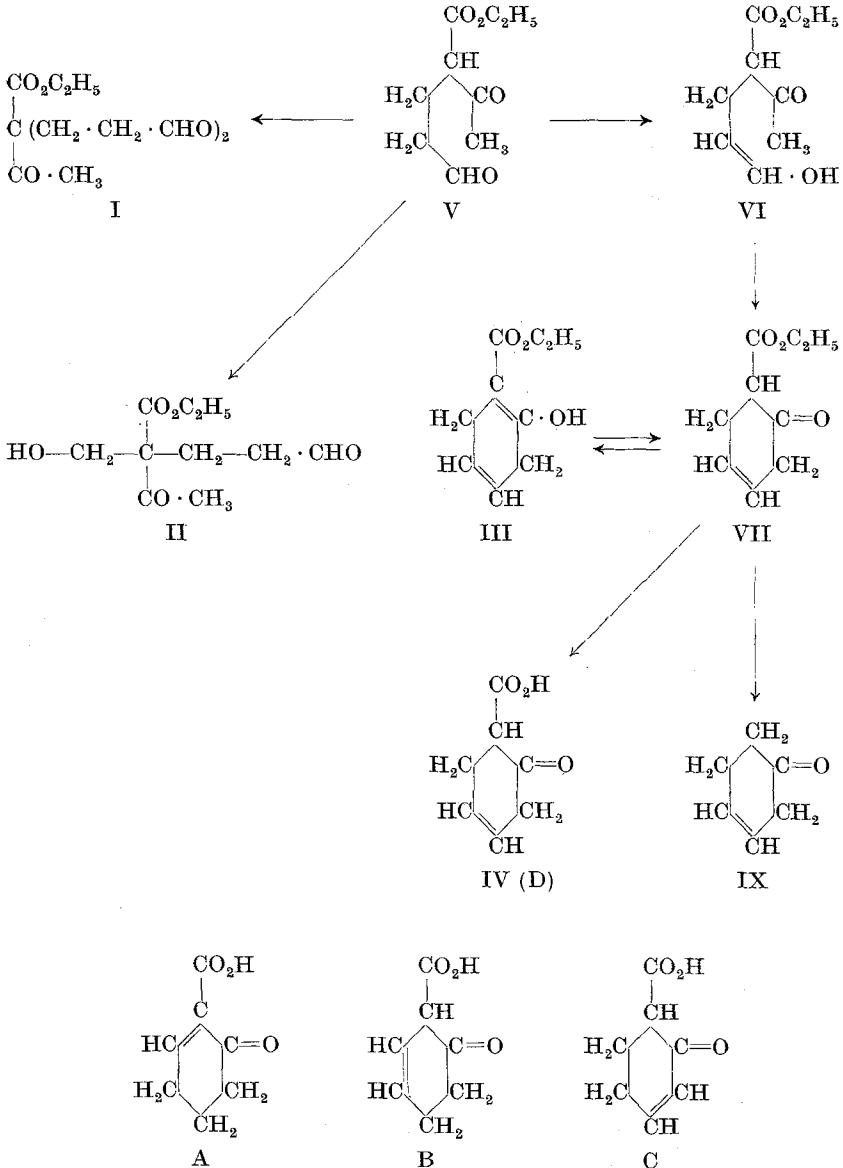
Durch Hydrieren von VII erhält man den bereits beschriebenen Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIII). Da VII mit verhältnismäßig guter Ausbeute hergestellt werden kann, ist damit eine neue, recht ergiebige Darstellungsweise für VIII gefunden.

Die Estergruppe von VII läßt sich mit wäßriger oder alkoholischer Alkalilauge leicht unter Bildung des Alkalisalzes der Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1) (IV) verseifen. Das prächtig kristallisierende Natriumsalz zersetzt sich an feuchter Luft in Cyclohexen-(1)-on-(4) (IX) und Natriumcarbonat. Die freie Säure (IV) ist ebenfalls unbeständig, da bereits bei Raumtemperatur langsam (bei gelindem Erhitzen schnell) Decarboxylierung eintritt, wobei sich unter CO₂-Abspaltung Cyclohexen-(1)-on-(4) bildet. Durch Identifizierung dieses Spaltproduktes ist die Lage der Doppelbindung in VII bewiesen.

Im Gegensatz zu dem bekannten, leicht erhältlichen Cyclohexen-(1)-on-(3) ist das 1,4-Isomere (IX) in unsubstituierter Form nur umständlich und mit geringer Ausbeute gewinnbar. Ausgehend von VII kann IX jedoch durch bloße Verseifung und Decarboxylierung auf einfache Weise mit guter Ausbeute dargestellt werden.

Von den bereits beschriebenen Cyclohexenon-monocarbonsäuren sind nur solche, deren Ketogruppe sich in β -Stellung zur Carboxylgruppe befindet, in freier Form oder als Äthylester dargestellt und eindeutig charakterisiert worden.

Formelübersicht



Bei den γ -Ketosäuren ist zwar ein Hexachlorderivat der Cyclohexen-(1)-on-(3 oder 5)-carbonsäure-(1), jedoch nicht die chlorfreie Säure bekannt [2,4,4,5,6,6-Hexachlor-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(1)]³. Eine der δ -Ketosäuren: Cyclohexen-(1)-on-(4)-carbonsäure-(1) ist in Form ihres 3,3,5,5,6-Pentachlorderivates⁴ beschrieben.

Von den vier theoretisch möglichen, isomeren β -Cyclohexenon-carbonsäuren sind in der Literatur zwei in freier Form oder als Ester beschrieben, nämlich: Cyclohexen-(1)-on-(6)-carbonsäure-(1) (A)⁵ und Cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1) (C)⁶.

Die dritte dieser β -Ketosäuren, Cyclohexen-(2)-on-(6)-carbonsäure-(1) (B), ist nur in Form ihres 1-Brom-Derivates bekannt⁷.

Bei der Darstellung dieser drei Verbindungen geht man meist von Cyclohexan- oder Cyclohexenderivaten aus; es handelt sich dabei um keine Vollsynthesen.

Die vierte der möglichen β -Ketosäuren, nämlich: Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1) (D bzw. IV), war bis jetzt weder in freier Form noch als Substitutionsprodukt bekannt.

Durch Cyclisierung von V ist es auf elegante Weise und mit guter Ausbeute gelungen, diese noch fehlende β -Ketocarbonsäure des Cyclohexens zu synthetisieren.

Experimenteller Teil

1. 1-Hydroxy-2-acetyl-2-carbäthoxy-pentan-5-al (II)

11 g V² werden mit 20 ccm Äthanol verdünnt und 4,5 g einer 35-proz. wäßrigen Formaldehydlösung zugesetzt. Unter Rühren wird darauf der pH-Wert der Lösung mit 1 n-NaOH auf 9,0 eingestellt, wobei sich die Reaktionsflüssigkeit unter Erwärmung schwach orangegelb verfärbt. Da die Alkalität der Lösung allmählich sinkt, ist es erforderlich, in kürzeren Zeitabständen mit Natronlauge auf pH 9 nachzustellen. Nach 48-stdg. Stehen im verschlossenen Kolben wird die Reaktionslösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt, und die ausgeschiedenen öligen Anteile in Äther aufgenommen. Aus der äther. Lösung wird nach dreimaligem Waschen mit Wasser und Trocknen das Lösungsmittel bei Raumtemp. im Vak. entfernt. Als Rückstand verbleibt 1-Hydroxy-2-acetyl-2-carbäthoxy-pentan-5-al als klares, farbloses, viskoses Öl. II zersetzt sich beim Erhitzen unter Formaldehydabspaltung und ist selbst im Hochvak. nicht unzersetzt destillabel. Ausb. 82% d. Th.

C₁₀H₁₆O₅ (216,1). Ber. C 55,94, H 7,99. Gef. C 55,90, H 8,01.

2. Di-(2,4-Dinitrophenylhydrazon) des 1-Acetyl-1-carbäthoxy-butan-4-als

V reagiert sowohl mit der Carbonylfunktion der Aldehydgruppe als auch an jener der Acetylgruppe mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

³ Th. Zincke, Ann. Chem. **261**, 236 (1891).

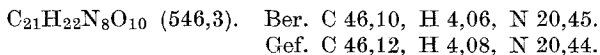
⁴ Th. Zincke, Ann. Chem. **261**, 249 (1891).

⁵ A. Kötze, Ann. Chem. **358**, 200 (1907).

⁶ A. Kötze und Th. Grethe, J. prakt. Chem. [2] **80**, 507 (1909).

⁷ A. Kötze, Ann. Chem. **358**, 202 (1907).

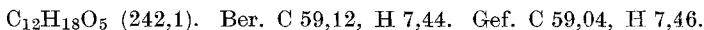
Beim Versetzen einer alkohol. Lösung von V mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (in Phosphorsäure-Äthanol) fällt das Hydrazon als flockiger, helloranger Niederschlag aus, der nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äthylacetat einen Schmp. von 178° aufweist.



3a) *4-Acetyl-4-carbäthoxy-heptan-1,7-dial* [*4-Acetyl-4-carbäthoxy-pimelin-dialdehyd*] (I)

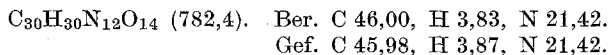
Setzt man äquimolekulare Mengen IV und Acrolein bei Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylat unter den bei 4 a beschriebenen Bedingungen um, so erhält man nach der analog gestalteten Aufarbeitung des Reaktionsgemisches als Endprodukt 4-Acetyl-4-carbäthoxy-heptan-1,7-dial. I läßt sich von der Verunreinigung durch geringe Mengen unumgesetztes V durch Fraktionieren im Hochvak. leicht trennen, wobei man I zwischen 95 und 98° bei 0,05—0,08 Torr als farbloses, klares, in der Kälte erstarrendes Öl erhält. Ausb. 89% d. Th.

I entsteht auch als Nebenprodukt bei der unter 4 a beschriebenen Reaktion, wo es als Nachlauf (4. Fraktion) bei der Hochvakuumdestillation anfällt.



3b) *Tri-(2,4-Dinitrophenylhydrazon) des 4-Acetyl-4-carbäthoxy-heptan-1,7-dials*

Eine alkohol. Lösung von I wird mit der dreifach molaren Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Phosphorsäure-Äthanol versetzt. Das orangegelbe, flockige Hydrazon wird aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, worin es merklich schwerer löslich ist als das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von V. Schmp. 189° (nach zweimaligem Umkristallisieren).



4a) *Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1)-äthylester* (VII)

130 g Acetessigester werden zu einer Lösung von 0,1 g Natrium in 400 ccm absol. Äthanol gefügt und nach Abkühlen der Mischung auf 0° 66,82 ccm Acrolein unter intensivem Rühren innerhalb 2 Stdn. zugetropft, wobei man durch gute Kühlung dafür sorgt, daß die Temperatur nicht über 5° ansteigt. Anschließend wird zur Vervollständigung der Reaktion noch 4 Stdn. bei 5—6° gerührt und die Lösung sodann 12—24 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach Neutralisieren des Katalysators mit Eisessig wird der Alkohol im Vak. abdestilliert und der viskose, schwach hellgelb gefärbte Rückstand in 400 ccm Benzol aufgenommen. Aus der benzol. Lösung wird nach dreimaligem Ausschütteln mit je 200 ccm Wasser und Trocknen das Lösungsmittel im Vak. entfernt und das zurückbleibende, klare, viskose Öl unter ganz allmählicher Temperatursteigerung der Vakuumdestillation unterworfen.

Bei einem Druck von 10 Torr erhält man bis 180° ein farbloses, öliges Destillat, während ein durchsichtiges, sprödes Harz als Rückstand verbleibt. Das Destillat wird im Vak. fraktioniert. Nach einem Vorlauf zwischen 85—105° (10 Torr), der noch Reste von unumgesetzten Acetessigester enthält, geht zwischen 105 und 125° (10 Torr) eine Fraktion über, die vorwiegend aus VII besteht. An diese schließt sich eine dritte Fraktion von rohem, unverändertem 1-Acetyl-1-carbäthoxy-butan-4-al an.

Durch Vakuumrektifikation von Fraktion 2 erhält man VII analysenrein zwischen 113 und 114° (12 Torr). VII ist ein wasserhelles, farbloses Öl von charakteristisch würzig-esterartigem, an Benzoesäureäthylester erinnerndem Geruch und entfärbt KMnO_4 -Lösung. Die alkohol. Lösung von VII wird durch Eisenchlorid braunrot gefärbt. Ausb. 35% d. Th. (bezogen auf Acrolein). Sie ist wesentlich höher, wenn man die Cyclisierung unter analogen Bedingungen, direkt von V ausgehend, durchführt.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168,1). Ber. C 64,45, H 7,15. Gef. C 64,44, H 7,17.

4b) *2,4-Dinitrophenylhydrazon des Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1)-äthylesters*

Versetzt man eine alkohol. Lösung von VII mit der äquimolekularen Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazin, so fällt nach längerer Einwirkungszeit ein dunkelgelber Niederschlag aus, der nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äthylacetat bei 156—157° schmilzt.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (348,3). Ber. C 51,72, H 4,61, N 16,11.
Gef. C 51,76, H 4,55, N 16,20.

5. *Natriumsalz der Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure-(1)*

10 g VII werden mit 300 ccm alkohol. NaOH 4 Stdn. auf 50° erhitzt, wobei das Natriumsalz als weißer, pulvriger Niederschlag ausfällt. Nach dem Erkalten der Lösung und Absaugen des Niederschlages wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. der Kristallisation überlassen, wobei nach 24—48 Stdn. weiteres Natriumsalz in Form farbloser, langer, verfilzter Kristallspeieße von großem Oberflächenglanz auskristallisiert. Aus dem Filtrat gewinnt man durch mehrtägiges Stehenlassen noch weitere Anteile an der Verbindung.

Die sehr leicht wasserlöslichen Kristalle verlieren beim Aufbewahren an der Luft ihren Glanz und zerfallen unter Verwittern in Natriumcarbonat und Cyclohexen-(1)-on-(4). Auch beim Waschen mit Äthanol oder Äther werden sie matt und unansehnlich. Beim Erhitzen tritt diese Zersetzung sehr rasch ein. Ausb. 79% d. Th.

6. *Cyclohexen-(3)-on-(6)-carbonsäure (IV)*

Frisch bereitetes Natriumsalz wird in wenig Wasser gelöst und mit mäßig verd. HCl schwach angesäuert. Selbst bei dem frisch dargestellten Präparat tritt dabei heftige CO_2 -Entwicklung ein. Die wäßrige Lösung wird nach dem Aussalzen mit Natriumchlorid oder Ammonsulfat mit Äther ausgeschüttelt und der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem vorsichtigen Abdunsten des Äthers bei Raumtemp. hinterbleibt die freie Carbonsäure in Form farbloser Nadelchen und Blättchen, die beim Aufbewahren an der Luft unter Bildung von Cyclohexen-(1)-on-(4) langsam zerfließen. Beim Erhitzen der frischbereiteten Säure tritt sofort Zersetzung unter CO_2 -Abspaltung ein, wodurch kein eindeutiger Schmp. angegeben werden kann.

7. *Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIII) aus VII*

Durch katalytische Hydrierung mit Palladium (auf Bariumsulfat oder Aktivkohle) geht VII leicht in VIII über.

Eine Lösung von 29,5 g VII in 100 ccm Äthanol wird zu einer Aufschlammung von 3 g aktiviertem Pd-BaSO₄ (5-proz.) in 20 ccm Äthanol gefügt und in der Schüttelente hydriert. Nach 48 Stdn. ist die Hydrierung vollständig (Wasserstoffaufnahme: 3910 ccm).

Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhält man VIII bei einem Sdp.₁₀ von 106—108° (Literaturangaben: z. B. Sdp.₁₁: 108°, Sdp.₁₂: 107—108° usw.^{8, 9}).

Zur weiteren Charakterisierung wurde VIII verseift, wobei die Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1) mit einem Zersetzungspunkt von 80—81° erhalten wurde (Lit.: Schmp. 80°⁹; 81—82° unter Zers.¹⁰).

8. *Cyclohexen-(1)-on-(4) (IX) aus IV*

IV geht beim Erhitzen quantitativ in Cyclohexen-(1)-on-(4) über. Zweckmäßig nimmt man die Decarboxylierung unter gelindem Erwärmen im Vak. vor und destilliert nach dem Nachlassen der CO₂-Entwicklung das entstandene Cyclohexen-(1)-on-(4) über. Sdp. 170—172°¹¹.

C₆H₈O (96,1). Ber: C 74,96, H 8,40. Gef. C 74,93, H 8,65.

Schmp. des Semicarbazons: 240°¹² (das Semicarbazon von Cyclohexen-(1)-on-(3) schmilzt bei 161°¹³).

Das hellorange gefärbte 2,4-Dinitrophenylhydrazon von IX weist einen Schmp. von 131° auf (Lit.: 131—132°¹⁴).

⁸ A. Kötze und A. Schwarz, Ann. Chem. **350**, 210 (1906).

⁹ W. Dieckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 102 (1894); Ann. Chem. **317**, 93 (1901).

¹⁰ H. D. Gardner, W. H. Perkin und H. Watson; J. Chem. Soc. [London] **97**, 1764 (1910).

¹¹ J. v. Braun, W. Haensel und F. Zobel, Ann. Chem. **462**, 290 (1928).

¹² M. Tiffenau und B. Tchoubar, C. r. acad. sci. Paris **212**, 584 (1941).

¹³ A. Kötze, Ann. Chem. **358**, 197 (1907).

¹⁴ A. J. Birch, J. Chem. Soc. [London] **1946**, 593—597.