

Synthese einiger isomerer Heptan- und Octan-tricarbonsäuren

Von

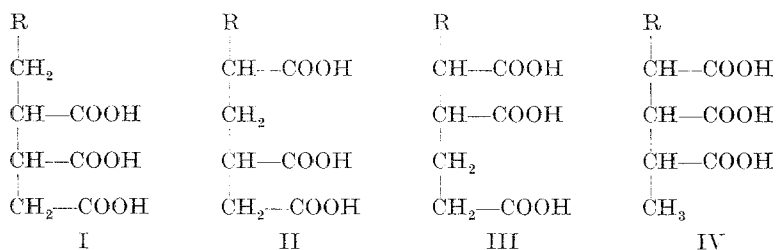
K. Schlögl und Kh. Orgler

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 16. März 1959)

Es wird die Darstellung von je vier isomeren Heptan- und Octan-tricarbonsäuren (I—IV, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) beschrieben, bei denen die drei Carboxylgruppen an den ersten vier C-Atomen der n-Heptan- bzw. n-Octankette so verteilt sind, daß alle möglichen Kombinationen von substituierten Bernstein- und Glutarsäuren entstehen. Zur Synthese wurden die Michael-Reaktion und entsprechend modifizierte Malon- und Cyanoessigestersynthesen herangezogen. In zwei Fällen konnten zwei, sonst immer nur eines der zwei (I—III) bzw. vier (IV) möglichen Racemate kristallisiert erhalten werden.

Im Zuge einer anderen Arbeit (s. vorangehende Mitt.)¹ benötigten wir für Vergleichszwecke verschiedene isomere Tricarbonsäuren, nämlich die Heptantricarbonsäuren-(1,2,3), -(1,2,4), -(1,3,4) und -(2,3,4) (I—IV, R = n-Propyl) sowie die entsprechenden Octan-tricarbonsäuren (I—IV, R = n-Butyl).

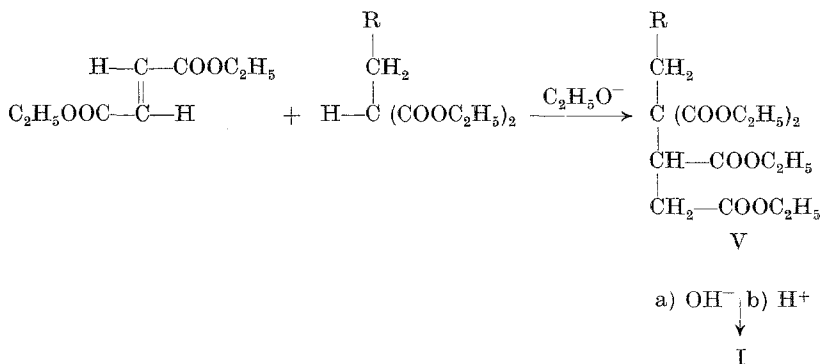


Während in der vorigen Mitteilung etwas näher auf die Reaktionen einiger dieser Säuren eingegangen wurde, die bei der Einwirkung von

¹ K. Schlögl und Kh. Orgler, Mh. Chem. **90**, 306 (1959).

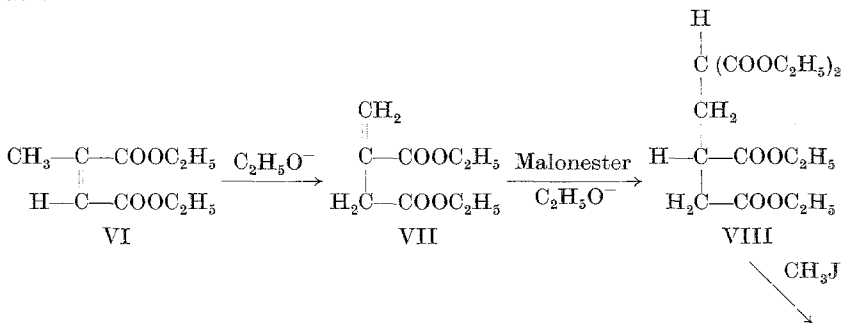
Kaliumcyanid auf Jodmethylate von Acetylen-Mannich-Basen entstehen, soll im folgenden ihre Synthese auf „klassischem Weg“ kurz beschrieben werden.

ad I: Tricarbaldehydsäuren, die in 1-Stellung durch Methyl, Äthyl oder Propyl substituiert sind (I, R = H, Methyl bzw. Äthyl), wurden bereits von *Auwers*² und *Michael*³ beschrieben. In Analogie dazu konnten die Säuren I durch Michael-Addition von n-Butyl- bzw. n-Amylmalonester an Fumarsäureester und anschließende Verseifung und Decarboxylierung des Tetracarbonsäureesters (V) erhalten werden:



ad II: Die Synthese der Tricarbonsäuren (II) wurde zuerst in Anlehnung an Arbeiten von *Hope*⁴ ebenfalls über eine Michael-Addition versucht.

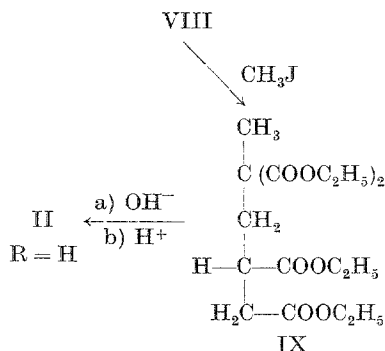
Hope hatte durch Umsetzung von Citraconsäureester (VI) mit Malonester zum Butantetracarbonsäureester (VIII) und anschließende Alkylierung mit Methyljodid einen Pentantetracarbonsäureester-(1,2,4,4) (IX) erhalten und vermutet, daß als Zwischenprodukt hierbei Itaconsäureester (VII) auftrat.



² *K. Auwers, E. Köbner und F. v. Meyenburg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 2887 (1891).

³ *A. Michael*, ebenda **33**, 3731 (1900).

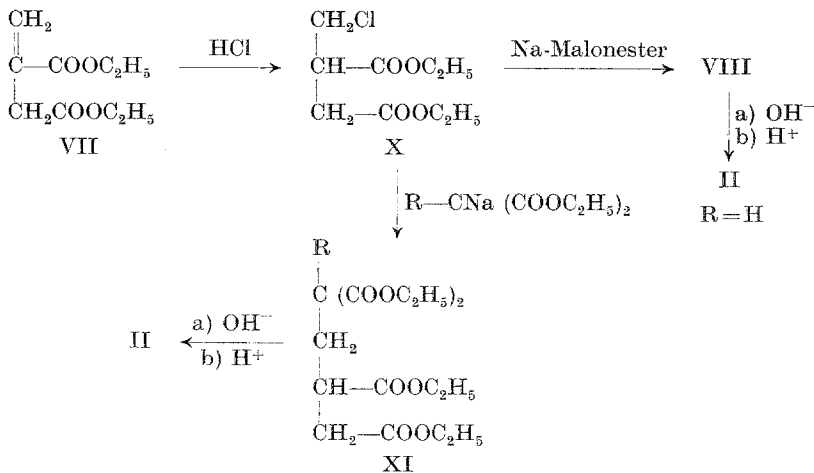
⁴ *E. Hope*, J. Chem. Soc. [London] **101**, 892 (1912).



Der Autor berichtet überdies, daß diese Synthese keineswegs nur in dieser Richtung verläuft; nach Verseifen und Decarboxylieren des Esters (IX) konnte er jedoch die Tricarbonsäure II (R = H) durch Kristallisation rein erhalten.

Auch *Ingold*⁵, der diese Reaktion zum Studium der 3-C-Tautomerie verfolgte, isolierte eine Reihe von Nebenprodukten. Einen reinen Butan-tetracarbonsäureester-(1,2,4,4) (VIII) erhielt er durch Addition von Na-Malonester an Itaconsäureester in absol. Äther.

Da die Reaktion von n-Propyl- bzw. n-Butylmalonester mit Itaconsäureester in Äther nur sehr langsam verlief, in Äthanol oder Toluol jedoch zu keinen eindeutigen Ergebnissen führte, wählten wir zur Synthese von II einen anderen Weg: An den Itaconsäureester (VII) wurde zuerst HCl addiert⁶ und dieser Chlormethylbernsteinsäureester (X) mit Na-Malonester umgesetzt. Bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel war jedoch HCl-Abspaltung gegenüber der



⁵ C. K. Ingold, C. W. Shoppee und J. F. Thorpe, J. Chem. Soc. [London] 1926, 1477.

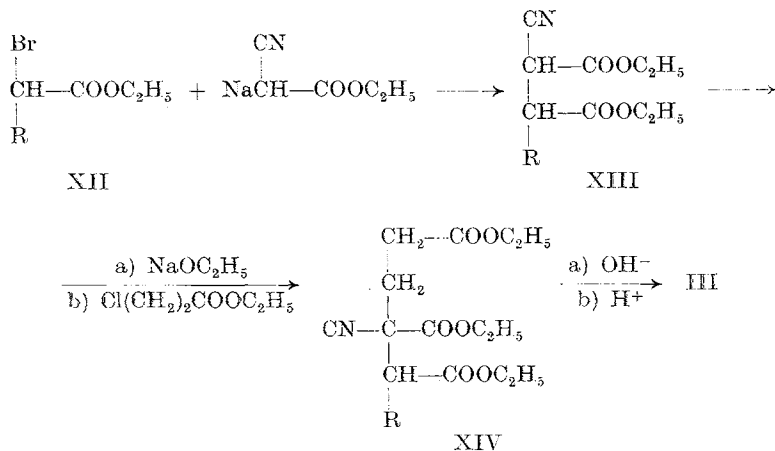
⁶ R. Anschütz und F. Reuter, Liebigs Ann. Chem. 254, 129 (1889).

Umsetzung (also Eliminierung gegenüber S_N2 -Reaktion) stark bevorzugt und es wurden Itaconester und Alkylmalonester zurückerhalten. Erst in Toluol als unpolarem Lösungsmittel gelang es, die Umsetzung in die gewünschte Richtung zu lenken. Dazu wurde das Na-Salz des Alkylmalonesters durch Einwirkung von Natriumcyanid in Toluol hergestellt, worin es gut löslich war. Aus dem Tetracarbonsäureester (XI) konnte schließlich die Tricarbonsäure II durch Verseifen und Decarboxylieren erhalten werden.

Zum Beweis für den angenommenen Reaktionsverlauf wurde der Chlormethylester (X) auch mit unsubstituiertem Malonester umgesetzt; dabei erhielten wir über den Tetracarbonsäureester (VIII) die bereits von *Leuchs*⁷ beschriebene Butantricarbonsäure-(1,2,4) (II, R = H) vom Schmp. 122°.

ad III: Die beiden Tricarbonsäuren-(1,3,4) (III, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) konnten durch eine eindeutige Cyanessigestersynthese erhalten werden. Dazu wurde der α -Brom-n-valerian- bzw. -n-capronester (XII, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) mit Na-Cyanessigester umgesetzt und die erhaltenen α -Alkyl- β -cyanbernsteinsäureester (XIII) wurden anschließend als Na-Salze mit β -Chlorpropionsäureester zur Reaktion gebracht. Aus den so gewonnenen Estern (XIV) ließen sich die gewünschten Säuren (III) wieder durch Verseifen und Decarboxylieren darstellen.

*Küster*⁸ hatte auf dem entsprechenden Weg erstmals die Pentantricarbonsäure-(1,3,4) (III, R = Methyl) erhalten.



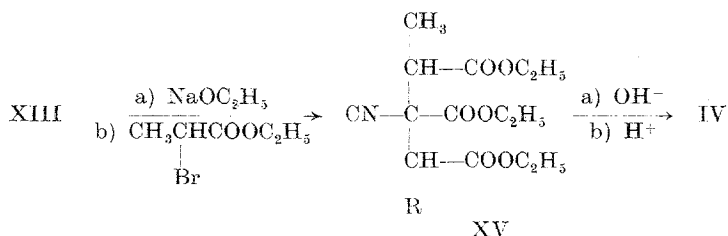
ad IV: Zur Synthese der beiden Tricarbonsäuren-(2,3,4) (IV, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) versuchten wir zuerst, α -Brom-valerian- bzw. -capronsäure-

⁷ *H. Leuchs* und *E. Möbis*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1228 (1909).

⁸ *W. Küster*, Z. Physiol. Chem. **130**, 1 (1923).

ester (XII) mit dem Na-Derivat des Propan-tricarbonsäureesters-(1,1,2) (aus Malonester und α -Brom-propionester) zu kondensieren; sowohl in Alkohol wie auch in Toluol trat jedoch nur HBr-Eliminierung unter Bildung des α,β -ungesättigten Esters ein.

Die Synthese gelang erst, als der schon oben erwähnte α -Alkyl- β -cyan-bernsteinsäureester (XIII) mit α -Brompropionsäureester umgesetzt wurde. Die Tricarbonsäure (IV) erhielt man wieder durch Verseifen und Decarboxylieren des Esters (XV).



Die Tatsache, daß im ersten Falle nur HBr-Abspaltung eintrat, während man im zweiten Fall (wenn auch nur in 50proz. Ausbeute) Umsetzung erzielen konnte, dürfte sterische Gründe haben; einerseits hindert nämlich (wie sich an Modellen zeigen läßt) die CN-Gruppe den Zutritt eines Substituenten zum α -C-Atom in XIII weit weniger als die viel mehr raumfüllende COOC₂H₅-Gruppe und andererseits ist auch der Reaktionspartner, also der α -Halogen-ester, im zweiten Fall weniger sterisch gehindert als im ersten Fall (Methyl gegenüber Propyl oder Butyl). Der Übergangszustand der S_N2-Reaktion ist also im zweiten Fall sterisch wesentlich mehr begünstigt (größere Aktivierungsentropie und damit größere Reaktionsgeschwindigkeit⁹).

Die Säuren I, II und III weisen je zwei asymmetrische C-Atome auf, während die beiden Tricarbonsäuren-(2,3,4) deren drei besitzen. Bei den Synthesen waren dementsprechend bei I—III je zwei, bei IV aber vier Racemate zu erwarten. Es gelang jedoch nur in zwei Fällen, nämlich bei II (R = Propyl) und IV (R = Butyl), zwei Racemate (vermutlich infolge zufällig günstiger Lage der Löslichkeitseigenschaften) zu isolieren. In allen anderen Fällen wurde jeweils nur eines der möglichen Racemate kristallisiert erhalten (dessen Trennung in optische Antipoden nicht versucht wurde). Daher betragen die Ausbeuten an reinen, kristallisierten Säuren auch nur optimal bis gegen 50% bzw. 25% d. Th. (ber. auf die Ester).

In allen Fällen, wo zwei Racemate rein isoliert werden konnten, aber auch dort, wo sich die anderen möglichen Racemate in den Mutter-

⁹ S. z. B.: J. Hine, Physic. Org. Chem., McGraw-Hill, 1956, S. 156.

laugen befinden mußten, waren bei der papierchromatographischen Trennung mit dem Lösungsmittelgemisch: n-Butanol-Äthanol-konz. wäbr. Ammoniak-Wasser (4:4:3:1 Vol.) keine Unterschiede im R_f -Wert festzustellen, während sich stellungsisomere Säuren im allgemeinen gut unterscheiden lassen (s. Tab. 1).

Die Schmelzpunkte, R_f -Werte, Äquivalentgewichte und Analysendaten der in dieser Arbeit beschriebenen Tricarbonsäuren sind in der Tab. 1 enthalten.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Tabelle 1. Heptan- und Octan-tricarbonsäuren

R	Aus dem Ester	Schmp. ¹ (aus Wasser) °C	R_f -Wert ²	Formel	Analysen						
					Berechnet			Gefunden			
					Äqu.-Gew.	C	H	Äqu.-Gew. ³	C	H	
I	n-Propyl	V	156	0,31	C ₁₀ H ₁₆ O ₆	77,4	51,72	6,94	78,0	51,31	7,25
I	n-Butyl	V	149	0,37	C ₁₁ H ₁₈ O ₆	82,1	53,65	7,37	83,0	53,80	7,52
II a	n-Propyl	XI	156	0,30	C ₁₀ H ₁₆ O ₆	77,4	51,72	6,94	76,8	51,88	7,20
II b	n-Propyl	XI	181	0,30	C ₁₀ H ₁₆ O ₆	77,4	51,72	6,94	77,5	51,97	6,98
II	n-Butyl	XI	164	0,35	C ₁₁ H ₁₈ O ₆	82,1	53,65	7,37	81,0	53,36	7,41
III	n-Propyl	XIV	187	0,27	C ₁₀ H ₁₆ O ₆	77,4	51,72	6,94	77,5	52,08	7,16
III	n-Butyl	XIV	176	0,32	C ₁₁ H ₁₈ O ₆	82,1	53,65	7,37	82,2	53,61	7,32
IV	n-Propyl	XV	193	0,27	C ₁₀ H ₁₆ O ₆	77,4	51,72	6,94	77,8	51,41	7,00
IV a	n-Butyl	XV	173	0,32	C ₁₁ H ₁₈ O ₆	82,1	53,65	7,37	81,9	53,57	7,52
IV b	n-Butyl	XV	181	0,32	C ₁₁ H ₁₈ O ₆	82,1	53,65	7,37	82,5	53,71	7,42

¹ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

² Es wurde absteigend auf Schleicher & Schüll 2043 a mit dem Gemisch Butanol-Äthanol-konz. wäbr. Ammoniak-Wasser (4 : 4 : 3 : 1) chromatographiert und die Säuren nach der Fluoreszenzlöschmethode [A. Siegel und K. Schlögl, Mikrochem. 40, 383 (1953)] nachgewiesen.

³ Titriert mit 0,1 n NaOH gegen Phenolphthalein; potentiometrisch aufgenommene Titrationskurven waren unspezifisch und zur Unterscheidung einzelner Säuren nicht geeignet.

Experimenteller Teil

Die *Verseifung* (und Decarboxylierung) der nachstehend beschriebenen Äthylester (V, XI, XIV und XV, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) zu den *Tricarbonsäuren* (I—IV, R = n-Propyl bzw. n-Butyl) wurde in allen Fällen wie folgt ausgeführt:

10 m Mol des jeweiligen Esters wurden mit einer Lösung von 5,0 g Kalilauge in wenig Wasser und so viel Äthanol, daß das Gemisch homogen war, 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, sodann mit konz. HCl stark angesäuert und weitere 3 Stdn. gekocht. Erschöpfende Extraktion mit Äther ergab in allen Fällen die Tricarbonsäure als zähflüssiges Öl, das unter Erwärmen in wenig Wasser gelöst wurde. Nach mehrstündigem Stehen auf Eis schied sich die Tricarbonsäure in farblosen Kristallen aus, die abgesaugt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser schmelzpunktrein erhalten wurden (Eigenschaften siehe Tab. 1).

In zwei Fällen (II, R = n-Propyl und IV, R = n-Butyl) kristallisierte aus der Mutterlauge spontan ein zweites Racemat, das durch Umkristallisieren ebenfalls rein gewonnen werden konnte. In allen anderen Fällen gelang es auch durch Einengen der Mutterlauge oder Wechseln des Lösungsmittels nicht, ein weiteres Racemat zu isolieren.

Heptantetracarbonsäure-(1,2,3,3)-tetraäthylester (V, R = n-Propyl):

Zu einer Lösung von 2,3 g Na in 40 ml absol. Äthanol wurden auf einmal 21,6 g (0,1 Mol) n-Butylmalonester und 17,2 g (0,1 Mol) Fumarsäureester gegeben. Nach 15stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde der Alkohol im Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser zersetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherauszug wurde einmal mit verd. Kalilauge und viermal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 30,0 g eines gelben Öles zurück, das im Hochvak. (0,005 Torr) über eine Widmer-Kolonne fraktioniert wurde. Dabei wurden 21,8 g Tetracarbonsäureester (56% d. Th.) vom Sdp. 137 bis 141°/0,005 Torr erhalten. $n_D^{20} = 1,4435$.

$C_{19}H_{32}O_8$. Ber. C 58,74, H 8,30. Gef. C 58,87, H 8,20.

Der entsprechende *Octantetracarbonsäure-(1,2,3,3)-tetraäthylester (V, R = n-Butyl)* wurde völlig analog in 53% Ausb. erhalten. Sdp. 156 bis 161°/0,01 Torr, $n_D^{20} = 1,4444$.

$C_{20}H_{34}O_8$. Ber. C 59,68, H 8,52. Gef. C 59,45, H 8,69.

1-Chlorpropan-dicarbonsäure-(2,3)-diäthylester (X):

13,0 g (0,1 Mol) Itaconsäure wurden in 100 ml absol. Äthanol gelöst und unter Eiskühlung mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt. Das Gemisch blieb 2 Wochen bei Zimmertemp. stehen. Sodann wurde der Alkohol im Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl mit Äther abgetrennt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, verd. Sodalösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Rohausbeute betrug nach Abdestillieren des Lösungsmittels 20,8 g. Fraktionieren im Vak. über eine Widmer-Kolonne ergab 17,6 g Chlormethylbernsteinsäureester (83% d. Th.) vom Sdp. 130—133°/12 Torr (Lit. Sdp.¹⁰ 250—252°/760 Torr).

$C_9H_{15}ClO_4$. Ber. Cl 15,92. Gef. Cl 16,13.

Heptantetracarbonsäure-(1,2,4,4)-tetraäthylester (XI, R = n-Propyl):

Zu 1,15 g Natriumsand in 30 ml absol. Toluol (durch Pulverisieren von Natrium mit einem Vibromischer in siedendem Toluol erhalten) wurden 10,1 g (0,05 Mol) n-Propylmalonester gegeben. Nach 1 Std. hatte sich alles Na unter Wasserstoffentwicklung bei Zimmertemp. gelöst; es entstand eine schwach gelbe, klare Lösung. Zu dieser wurden unter Eiskühlung 10,6 g (0,05 Mol) Chlormethylbernsteinsäureester (X) gegeben. Das Reaktionsgemisch blieb 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen und wurde anschließend noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des abgeschiedenen NaCl wurde das Toluol im Vak. abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach

¹⁰ Th. Swarts, Z. Chemie 2, 722 (1866).

dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 15,5 g Rohsubstanz zurück, die im Hochvak. über eine Widmer-Kolonnen fraktioniert wurden. Nach einem Vorlauf von 4,8 g (60—75°/0,01 Torr) gingen 10,0 g Tetracarbonsäure-ester (XI) bei 155—162°/0,01 Torr über (50% d. Th.). $n_D^{20} = 1,4477$.

$C_{19}H_{32}O_8$. Ber. C 58,74, H 8,30. Gef. C 58,99, H 8,26.

Die Umsetzungen zum *Butantetracarbonsäure-(1,2,4,4)-tetraäthylester* (VIII) bzw. *Octantetracarbonsäure-(1,2,4,4)-tetraäthylester* (XI, R = n-Butyl) mit Malonester bzw. Butylmalonester verliefen analog. XI (R = n-Butyl): Sdp.: 160—165°/0,01 Torr. $n_D^{20} = 1,4470$.

$C_{20}H_{34}O_8$. Ber. C 59,68, H 8,52. Gef. C 59,93, H 8,43.

Die durch Verseifen und Decarboxylieren von VIII erhaltene Tricarbonsäure hatte die in der Literatur⁷ angegebenen Eigenschaften.

α-Propyl-β-cyan-bernsteinsäurediäthylester (XIII, R = n-Propyl):

Zu einer Lösung von 3,45 g Na in 60 ml absol. Äthanol wurden 17,0 g (0,15 Mol) Cyanessigester und unter Köhlen (Wasserleitung) 32,0 g (0,153 Mol) a-Bromvaleriansäureester gegeben. Die Lösung blieb 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen und wurde anschließend noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Hauptmenge des Alkohols wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser, einmal mit verd. Sodalösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde das Rohprodukt über eine Widmer-Kolonnen fraktioniert und ergab 20,8 g Ester (XIII) vom Sdp. 104 bis 108°/0,01 Torr (58% d. Th.). $n_D^{20} = 1,4403$.

$C_{12}H_{19}NO_4$. Ber. C 59,73, H 7,94, N 5,81. Gef. C 59,40, H 7,88, N 5,91.

α-Butyl-β-cyan-bernsteinsäurediäthylester (XIII, R = n-Butyl):

Auf gleiche Weise aus Cyanessigester und a-Bromcapronsäureester in 60% Ausb. erhalten. Sdp. 117—122°/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,4412$.

$C_{13}H_{21}NO_4$. Ber. C 61,15, H 8,29, N 5,49.
Gef. C 60,97, H 8,40, N 5,59.

3-Cyan-heptantricarbonsäure-(1,3,4)-triäthylester (XIV, R = n-Propyl):

Zu einer Natriumäthylatlösung, erhalten aus 1,15 g Na und 25 ml absol. Äthanol, wurden 12,05 g (0,05 Mol) *α-Propyl-β-cyanbernsteinsäurediäthylester* (XIII) gegeben. Während der allmählichen Zugabe von 6,80 g (0,05 Mol) *β-Chlor-propionsäureäthylester* wurde unter der Wasserleitung gekühlt. Die Mischung blieb 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen und wurde dann noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim vorhergehenden Versuch. Die Ausbeute betrug 13,6 g (XIV) (80% d. Th.) vom Sdp. 160 bis 163°/0,01 Torr. $n_D^{20} = 1,4522$.

$C_{17}H_{27}NO_6$. Ber. C 59,81, H 7,97. Gef. C 59,97, H 7,77.

Analog wurde das Butylderivat (XIV, R = n-Butyl) aus XIII (R = n-Butyl) und *β-Chlorpropionester* in 80% Ausb. erhalten und besaß folgende Eigenschaften: Sdp.: 161—163°/0,01 Torr. $n_D^{20} = 1,4520$.

$C_{18}H_{29}NO_6$. Ber. C 60,82, H 8,22, N 3,94.
Gef. C 60,66, H 7,99, N 3,82.

3-Cyan-heptantricarbonsäure-(2,3,4)-triäthylester (XV, R = n-Propyl):

XIII wurde in der bei XIV beschriebenen Weise mit α -Brompropionester umgesetzt und lieferte XV in einer Ausbeute von 43% d. Th. Sdp. 145—150°/0,01 Torr. $n_D^{20} = 1,4515$.

$C_{17}H_{27}NO_6$. Ber. C 59,81, H 7,97, N 4,10.
Gef. C 59,60, H 8,09, N 4,17.

Butylderivat (XV, R = n-Butyl): Ausb.: 55% d. Th. Sdp.: 150 bis 153°/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,4509$.

$C_{18}H_{29}NO_6$. Ber. C 60,82, H 8,22, N 3,94.
Gef. C 60,58, H 8,35, N 4,19.