

2.7-Diamino-octan-diol-(1.8): Eine Lösung von 8 g  $\alpha, \alpha'$ -Dioximino-korksäure-diäthylester in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran gab man tropfenweise unter stetigem Rühren zu einer Suspension von 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm absol. Äther. Nach 7stdg. Rühren unter Rückfluß wurden 10.5 ccm Wasser, 20 ccm Alkohol und 50 ccm Äther zugegeben und der Hydroxyniederschlag mit insgesamt 425 ccm Alkohol 4mal ausgekocht. Das Diamin, eine wachsähnliche, halbste Substanz, löst sich in Alkohol und Wasser gut, in Äther wenig, zieht stark Kohlendioxyd an und riecht unangenehm basisch. Das neutrale Oxalat (5.2 g entspr. 3.44 g Amin = 70% d. Th.) wurde als hellgelbes Pulver erhalten, das sich beim Lösen in Wasser und Zutropfen des doppelten Volumens Alkohol als farbloses Pulver vom Schmp. 238–239° (Zers.) abschied.

$C_8H_{20}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$  (266.3) Ber. C 45.10 H 8.33 N 10.52 Gef. C 45.05 H 8.18 N 10.49

2.9-Diamino-decan-diol-(1.10): Analog wurden aus 4.5 g Hydrid in 100 ccm absol. Äther, 7 g  $\alpha, \alpha'$ -Dioximino-sebacinsäure-dimethylester in 250 ccm absol. Tetrahydrofuran durch 9stdg. Rühren unter Rückfluß, Zusatz von 9 ccm Wasser, 20 ccm Alkohol und 50 ccm Äther und Auskochen der Hydroxyde (5mal insges. mit zusammen 500 ccm Alkohol) erhalten. Das Amin, eine fast farblose, wachsartige Substanz von unangenehm basischem Geruch, zieht ebenfalls stark Kohlendioxyd an und löst sich in Alkohol gut, in Äther wenig.

Das neutrale Oxalat (5.0 g entspr. 3.47 g Amin, 70% d. Th.) kristallisiert aus Wasser-Alkohol in farblosen Nadelchen vom Schmp. 226–227° (Zers.).

$C_{10}H_{24}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4$  (294.4) Ber. C 48.97 H 8.91 N 9.52 Gef. C 48.60 H 8.88 N 9.21

## 9. Horst Walther, Wilhelm Treibs und Karl Michaelis: Synthesen mit Dicarbonsäuren, XVIII. Mitteil.<sup>1)</sup>: Über cyclische und lineare Kondensation von Derivaten der Adipinsäure<sup>2)</sup>

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 12. Oktober 1955)

Es wurde untersucht unter welchen Bedingungen Derivate der Adipinsäure statt zu intramolekularen Cyclisierungen zu intermolekularen Kondensationen befähigt sind.

Bekanntlich sind nur die Adipin- und Pimelinsäureester unter den üblichen Bedingungen zur intramolekularen Esterkondensation unter Bildung cyclischer  $\beta$ -Ketoester befähigt, während die Ester längerkettiger Dicarbonsäuren intermolekular reagieren und nur unter besonderen Voraussetzungen (starke Verdünnung) der Dieckmann-Reaktion zugänglich sind. Wir versuchten festzustellen, ob a) sterische Faktoren oder b) geeignete Reaktionspartner Adipinsäure-Derivate, entgegen ihrer Neigung zur Cyclisierung, zu zwischenmolekularen Kondensationen zu veranlassen vermögen.

a) Langkettige und verzweigte Alkoholkomponenten der Adipinsäureester beeinflussten zwar bei der Claisen-Reaktion mit Na-Alkoholat unter vergleichbaren Bedingungen etwas die Ausbeuten an den entsprechenden Cyclopentanon-*o*-carbonsäureestern, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, jedoch konnten keine linearen Kondensationsprodukte nachgewiesen werden:

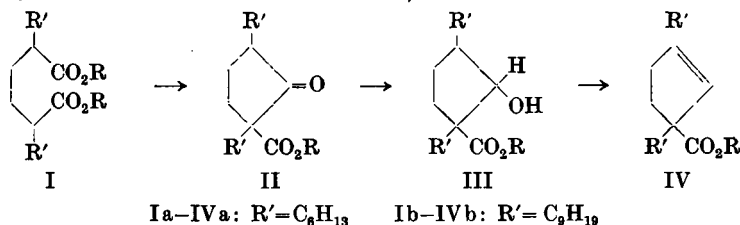
<sup>1)</sup> XVII. Mitteil. W. Treibs u. H. Reinheckel, Chem. Ber. 89, 58 [1956], vorstehend.

<sup>2)</sup> H. Walther, Dissertat., Universität Leipzig 1954. K. Michaelis, Dissertat., Universität Leipzig 1954.

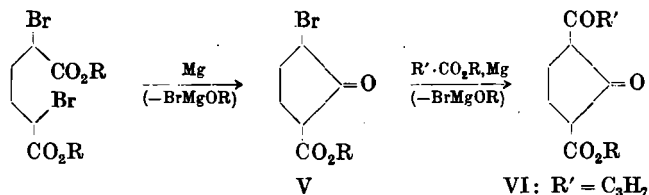
Adipinsäureester	Di-methyl-	Di-isobutyl-	Di-n-hexyl-	Di-benzyl-
Ausb. an Cyclopentanon- <i>o</i> -carbonsäure- ester .....	74–81 %	75 %	61 %	57 %

Auch eine Dialkylamidgruppe vermochte den Ringschluß nicht zu verhindern: Adipinsäure-monomethylester-diisopropylamid wurde zu 41 % d. Th. in Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-diisopropylamid übergeführt.

Eine weitere Möglichkeit der Cyclisierungsverhinderung oder wenigstens -erschwerung bestand in der Einführung von ein oder zwei Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zu den Estergruppen.  $\alpha, \alpha'$ -dialkylierte Adipinsäureester wurden nach W. Treibs und G. Leichsenring<sup>3)</sup> durch Reformatzki-Reaktion dargestellt. Aber selbst langkettige und verzweigte Substituenten im  $\alpha, \alpha'$ -Di-n-nonyl-(Ib) und im  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[2-methyl-pentyl]-adipinsäure-dimethylester (Ia) minderten zwar erwartungsgemäß die Cyclisierungstendenz, vermochten sie jedoch nicht auszuschalten. Hierbei trat in Gegenwart des überschüssigen Kondensationsmittels sekundär partielle Reduktion der primär gebildeten 1.3-Dialkyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (II) zu den entsprechenden 1.3-Dialkyl-cyclopentanol-(2)-carbonsäure-(1)-estern (III) ein, die ihrerseits teilweise durch spontane Wasserabspaltung in die entsprechenden Cyclopenten-carbonsäureester (IV) übergingen. Insgesamt waren 36.5 bzw. 31 % Cyclisierungsprodukte entstanden. Durch deren Abwandlung sind 2.5-Dialkyl-cyclopentanone-(1) zugänglich. Eine analoge reduzierende Wirkung des überschüssigen Kondensationsmittels wurde neuerdings von K. Sisido, H. Nozaki und O. Kurihara<sup>4)</sup> beschrieben.



Erwähnt sei, daß bei Versuchen, in Anlehnung an Arbeiten von M. Montagne<sup>5)</sup> die benötigten  $\alpha, \alpha'$ -Dialkyl-adipinsäureester aus  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäureestern und Monocarbonsäureestern in Gegenwart von Magnesium und Reduktion der erwarteten  $\alpha, \alpha'$ -Diacyl-adipinsäureester darzustellen, ebenfalls Cyclisierung, und zwar zum 3-Brom-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (V) eintrat, der dann, wenn auch nur in einer Ausbeute von 5%, mit dem Monocarbonsäureester zum 3-Acyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (VI) reagierte.

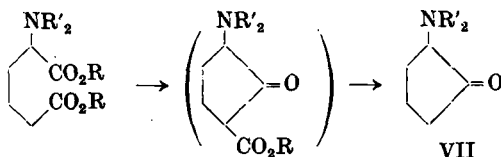


<sup>3)</sup> Chem. Ber. 84, 52 [1951].

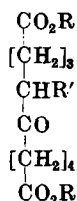
<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 74, 6254 [1952].

<sup>5)</sup> Bull. Soc. chim. France [5] 13, 63 [1946].

Auch  $\alpha$ -Dialkylaminogruppen vermögen im Adipinsäureester die intramolekulare Dieckmann-Cyclisierung nicht zu verhindern. Die benötigten Ausgangsprodukte wurden aus  $\alpha$ -Brom-adipinsäureester und Diäthylamin, Di-*n*-propylamin und Piperidin in 60 bis 70-proz. Ausbeute als ölige Flüssigkeiten erhalten. Bei ihrer Claisen-Umsetzung entstanden die betreffenden Cyclopentanon-*o*-carbonsäureester, die nicht isoliert, sondern mit verd. Schwefelsäure verseift und zu den noch nicht dargestellten, leicht zersetzlichen basischen 2-Dialkylamino-cyclopentanonen-(1) (VII) decarboxyliert wurden (Ausb. 47–52 %).



Von besonderem Interesse wäre das Verhalten von  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[dialkylamino]-adipinsäureestern bei der Claisen-Kondensation gewesen. Jedoch trat bei ihrer Darstellung aus  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäureestern und sek. Aminen unter verhältnismäßig milden Bedingungen bereits Zerfall der Kohlenstoffkette der Adipinsäure in basische Propionsäureester ein, der bei dem Dipiperidino-Derivat geringer war als bei dem Bis-diäthylamino-Abkömmling. Ein Zerfall der Adipinsäurekette ist an sich bereits bekannt<sup>6, 7, 8)</sup> und soll nach R. C. Fuson<sup>9)</sup> über einen 4-Ring verlaufen. Überraschend war in unserem Falle die Entstehung von  $\beta$ -substituierten Propionsäureestern aus  $\alpha, \alpha'$ -disubstituierten Adipinsäureestern, die durch Synthese der entsprechenden noch unbekannten  $\alpha$ -Dialkylamino-propionsäureester und Vergleich einiger kristallisierter Derivate bewiesen wurde. Die Claisen-Reaktion konnte aus den genannten Gründen nur am  $\alpha, \alpha'$ -Dipiperidino-adipinsäureester versucht werden, mißlang aber sowohl mit Natrium wie mit Natriummethylat und dem stark basischen Diisopropyl-magnesiumbromid<sup>10)</sup>.



VIII: R = CH<sub>3</sub>, R' = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

IX a: R, R' = H

IX b: R = CH<sub>3</sub>, R' = H

Die lineare intermolekulare Kondensation zweier Adipinsäuremoleküle konnte bisher nur durch HCl-Abspaltung aus Adipinsäure-halbesterechlorid mittels tertiärer Amine über eine ketenartige Zwischenstufe zur symmetrischen 5-Oxo-nonan-dicarbonsäure-(1.9)<sup>11)</sup> (IX a) erreicht werden.

Während J. C. Sauer<sup>12)</sup> lediglich das Endprodukt beschrieb, gelang es uns, über das leicht decarboxylierende Primärprodukt, den 5-Oxo-6-carbomethoxy-nonan-dicarbonsäure-(1.9)-di-

methylester (VIII), der infolge seiner großen Zersetzlichkeit nicht ganz rein zu fassen war, den Dimethylester von IX a (IX b) darzustellen.

<sup>6)</sup> J. v. Braun, W. Leistner u. W. Münch, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1953 [1926].

<sup>7)</sup> R. C. Fuson u. R. L. Bradley, J. Amer. chem. Soc. 51, 599 [1929].

<sup>8)</sup> J. v. Braun, F. Jostes u. H. Wagner, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1423 [1928].

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 50, 1444 [1928].

<sup>10)</sup> F. C. Frostick jr. u. Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 71, 1350 [1949].

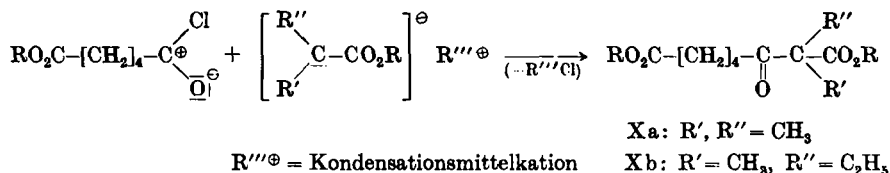
<sup>11)</sup> A. T. Blomquist u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 74, 4203 [1952].

<sup>12)</sup> J. Amer. chem. Soc. 69, 2444 [1947].

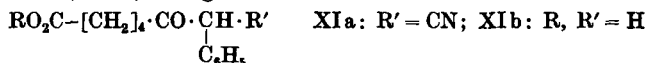
b) Für Kondensationen von Adipinsäureestern mit andersartigen reaktionsfähigen Verbindungen bestehen drei Möglichkeiten:

1. Das Carbeniatanion aus Adipinsäureester und Kondensationsmittel setzt sich mit andersartigen Esterkomponenten dann zwischenmolekular um, wenn diese Kondensation einen größeren Energiegewinn bringt als der Ringschluß, wie dies z. B. bei der von W. Treibs und R. Mayer<sup>13)</sup> untersuchten Oxalesterreaktion der Fall ist.
2. Das Kondensationsmittel reagiert schneller mit dem andersartigen Reaktionspartner, so daß der Adipinsäureester als Esterkomponente in Reaktion tritt.
3. Man setzt das Carbeniat eines Reaktionspartners, der nicht mit sich selbst weiterreagiert (z. B. Dialkylelessigsäureester), mit dem Adipinsäurederivat um.

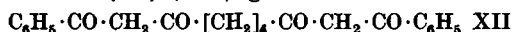
Nach Möglichkeit 3) konnten wir disubstituierte Essigsäureester (Isobuttersäure- bzw. Methyl-äthylelessigsäureester) unter dem Einfluß stark basischer Kondensationsmittel – wir verwandten nach dem Beispiel von Ch. R. Hauser<sup>10, 14)</sup> Dialkylamino-magnesiumbromid – mit Adipinsäure-esterchlorid zu den entsprechenden  $\alpha, \alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -keto-korksäure-dimethylestern (Xa und b) umsetzen:



Eine CN-Gruppe wirkt stärker aktivierend auf eine benachbarte Methylengruppe, als eine Estergruppe<sup>15)</sup>. Entsprechend bildete Benzylecyanid nach Möglichkeit 2) zum Teil vor gleichzeitig anwesendem Adipinsäureester ein Carbeniat und setzte sich mit letzterem zu  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -keto-korksäure-halbesternitril (XIa) um, das in bekannter Weise über den Iminoäther in den Diester und weiter durch Ketonspaltung in die  $\omega$ -Phenyl- $\varepsilon$ -keto-önanthsäure (XIb) übergeführt wurde.



H. Wieland und I. Drishaus<sup>16)</sup> hatten bereits, ebenfalls nach Fall 2, Acetophenon mit Glutarsäureester kondensiert. Bei der analogen Umsetzung mit Adipinester fand zwar überwiegend Cyclisierung zum Cyclopentanon- $\alpha$ -carbonsäureester statt, doch konnten 13.2% des Adipinsäureesters als lineares 1.8-Dibenzoyl-octan-dion-(2.7) (XII) gefaßt werden.



W. Treibs und R. Mayer<sup>17)</sup> setzten Natrium-malonester mit  $\alpha$ -halogenierten Adipinsäureestern um. Wir kondensierten das ätherlösliche Äthoxy-

<sup>13)</sup> Chem. Ber. 85, 615 [1952].

<sup>14)</sup> Ch. R. Hauser u. H. G. Walker jr., J. Amer. chem. Soc. 69, 295 [1947].

<sup>15)</sup> H. Heneka, Fortschr. chem. Forsch. 1, 689 [1950].

<sup>16)</sup> Liebigs Ann. Chem. 478, 102 [1929]. <sup>17)</sup> Chem. Ber. 85, 612 [1952].

magnesiumsalz des Malonesters<sup>18)</sup>, dessen Verwendung jede Bildung von *o*-Derivaten ausschließt, mit dem Halbesterchlorid der Adipinsäure und erhielten nach vollständiger Ketonspaltung des Reaktionsproduktes  $\varepsilon$ -Oxo-önanthsäure-methylester (XIII).



Versuche, zwei Moleküle  $\alpha$ -Halogen-adipinsäureester- bzw.  $\alpha$ -Chlor-adipinsäure-diamid nach Art einer Wurtzschens Synthese durch geeignete Metalle (Na, Cu-Pulver) miteinander zu verknüpfen, blieben bisher erfolglos.

Die experimentellen Arbeiten wurden in den Laboratorien und mit Mitteln des Leuna-Werkes (Leuna, Krs. Merseburg) ausgeführt, wofür wir an dieser Stelle unseren besonderen Dank aussprechen möchten.

### Beschreibung der Versuche

#### Cyclopentanon-*o*-carbonsäureester

a) Folgende Ester wurden aus Adipinsäure-dichlorid und den entsprechenden Alkoholen dargestellt:

Diisobutylester, Sdp. 293°;  $d^{20}$  0.9538;  $n_D^{15.5}$  1.4352

Di-*n*-hexylester, Sdp. 348°;  $d^{20}$  0.9413;  $n_D^{15.5}$  1.4457

Dibenzylester, Sdp. 380°; schmilzt bei 40.5°

b) 13.8 g Natriumdraht und die entsprechende Menge Adipinsäure-dialkylester wurden nach F. L. Fieser<sup>19)</sup> unter Entfernung des sich bildenden Alkohols i. Vak. umgesetzt. Durch Destillation wurden die betreffenden Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-alkylester erhalten.

Aus 90 g Adipinsäure-diisobutylester 48 g (75% d. Th.) Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-isobutylester; Sdp.<sub>1.5</sub> 100–103°;  $d^{20}$  1.0254;  $n_D^{15.5}$  1.4544.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 65.09 H 8.63

Aus 90 g Adipinsäure-di-*n*-hexylester 35.7 g (60.8% d. Th.) Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-*n*-hexylester; Sdp.<sub>0.5</sub> 101°;  $d^{20}$  0.9944;  $n_D^{15.5}$  1.4572.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (212.0) Ber. C 67.89 H 9.50 Gef. C 68.21 H 9.39

Aus 105 g Adipinsäure-dibenzylester 38.2 g (56.8% d. Th.) Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-benzylester; Sdp.<sub>1.3</sub> 148–155°;  $d^{20}$  1.128;  $n_D^{15.5}$  1.5311.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (218.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.79 H 6.84

#### Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-diisopropylamid

a) Adipinsäure-monomethylester wurde nach Prüfung der Verfahren von G. T. Morgan<sup>20)</sup>, H. und Cl. Hunsdiecker<sup>21)</sup> und A. Müller<sup>22)</sup> am vorteilhaftesten nach der letzteren Vorschrift durch Umestern von Adipinsäure und Adipinsäure-dimethylester dargestellt. Ausbeuten 64–65% d. Theorie.

b) Adipinsäure-monomethylester-diisopropylamid wurde nach der Vorschrift von E. Bamann und E. Rendlen<sup>23)</sup> für das unsubstituierte Esteramid dargestellt (81% d. Th.). Sdp.<sub>0.5</sub> 118–122°;  $d^{20}$  0.9902;  $n_D^{14.5}$  1.4598.

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$  (243.3) Ber. N 5.76 Gef. N 5.72

c) Je 1 Mol Esteramid und trockenes gepulvertes Na-Methylat wurden gemischt und 3 Stdn. ansteigend von 80 auf 110° erhitzt unter Entfernung des sich abspaltenden Alkohols im Vakuum. Cyclopentanon-*o*-carbonsäure-diisopropylamid (40.2% d. Th.) siedet bei 104–105°/0.6 Torr;  $d^{20}$  1.0015;  $n_D^{15.5}$  1.4745.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$  (211.3) Ber. C 68.21 H 10.02 N 6.63 Gef. C 68.87 H 9.92 N 7.00

Bei der Spaltung mit 5-proz. Schwefelsäure entstand Cyclopentanon.

<sup>18)</sup> R. E. Bowman, J. chem. Soc. [London] 1950, 322.

<sup>19)</sup> Org. Syntheses 17, 30.

<sup>20)</sup> G. T. Morgan u. E. Walton, J. chem. Soc. [London] 1933, 91. <sup>21)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 296 [1942]. <sup>22)</sup> A. Müller u. P. Krauß, Mh. Chem. 61, 206 [1932].

<sup>23)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 238, 138 [1936].

## 1.3-Dialkyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (II)

a)  $\alpha,\alpha'$ -Dialkyl-adipinsäure-dimethylester (I) wurde durch Verbesserung der unterl.c.<sup>3)</sup> angegebenen Vorschrift dargestellt. 0.5 Mol Dibromadipinsäure-dimethylester, 0.62 Mol des betr. Aldehyds und 75 g Zink, geraspelt und aktiviert mit 3 g  $\text{HgCl}_2$  nach H. B. Henbest<sup>24)</sup>, wurden in Benzol zusammengegeben. Unter Zusatz von gepulvertem Calciumchlorid und Rühren wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Mittels eines Dephlegmators kann man den Wassergehalt laufend kontrollieren. Bei Arbeiten ohne wasserabsaltende Mittel konnte man dabei laufend Wasser entfernen. Die Wasserabsaltung wurde anschließend durch Zusatz von Diphosphorpentoxyd vervollständigt. Aus dem erhaltenen Benzolrückstand schied sich der nichtumgesetzte Dibromester kristallin ab. Die Mutterlauge wurde im Autoklaven in Cyclohexan mit einem Nickel-Katalysator hydriert.

$\alpha,\alpha'$ -Bis-[2-methyl-pentyl]-adipinsäure-dimethylester (Ia) (17.2% d.Th.). Sdp.<sub>0.3</sub> 140–149°;  $d^{20}$  0.9931;  $n_D^{25}$  1.4635.

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (342.5) Ber. C 70.54 H 10.66 Gef. C 70.24 H 10.39

$\alpha,\alpha'$ -Di-*n*-nonyl-adipinsäure-dimethylester (Ib) (17.7% d.Th.). Sdp.<sub>0.5</sub> 200 bis 205°;  $d^{20}$  0.8596;  $n_D^{25}$  1.4609.

$\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_4$  (426.3) Ber. C 73.19 H 11.81 Gef. C 73.74 H 12.21

b) 1.3-Dialkyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (II): Zu 0.1 Mol Bis-isopropylamino-magnesiumbromid, dargestellt in Anlehnung an Ch. R. Hauser<sup>14)</sup>, wurde 0.11 bis 0.12 Mol  $\alpha,\alpha'$ -Dialkyl-adipinsäure-dimethylester langsam zusetropft. Nach Rühren über Nacht wurde wie üblich aufgearbeitet. Aus 35.4 g (Ia) 3.1 g (10% d.Th.) 1.3-Bis-[2-methyl-pentyl]-cyclopentanonester (IIa) mit rotvioletter  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion; Sdp.<sub>0.4</sub> 95–96°;  $n_D^{25}$  1.4644.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (310.5) Ber. C 73.50 H 11.04 Gef. C 73.14 H 10.78

und 6.4 g (20.5% d.Th.) 1.3-Bis-[2-methyl-pentyl]-cyclopentanolester (IIa), keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion; Sdp.<sub>0.4</sub> 98–101°;  $n_D^{25}$  1.4585.

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (312.5) Ber. C 73.03 H 11.61 Gef. C 72.88 H 11.36

Aus 46.7 g (Ib) 5.2 g (13.2% d.Th.) 1.3-Di-*n*-nonyl-cyclopentanonester (IIb) mit rotvioletter  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion, Sdp.<sub>0.35</sub> 135–140°;  $n_D^{25}$  1.4434.

$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_3$  (394.6) Ber. C 76.09 H 11.75 Gef. C 75.66 H 12.03

und 8.7 g (23% d.Th.) 1.3-Di-*n*-nonyl-cyclopenten-(2)-carbonsäure-(1)-ester (IVb), keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion, entfärbt rasch Bromwasser, Sdp.<sub>0.5</sub> 162–170°;  $n_D^{25}$  1.4568.

$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_2$  (378.6) Ber. C 79.30 H 12.35 Gef. C 79.78 H 12.82

## 3-Acyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (VI)

83 g ( $\frac{1}{4}$  Mol) Dibromester, 300 g *n*-Buttersäure-methylester und 17 g Magnesium (angeätzt mit Jod) wurden 3 Stdn. gekocht, wobei der Reaktionsbeginn durch Zugabe von Grignard-Lösung erleichtert werden konnte. Aus den höhersiedenden Anteilen mehrerer gleichartiger Ansätze wurde 3-Butyryl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-methylester (VI) erhalten. Sdp.<sub>1.2</sub> 118–120°;  $d^{20}$  1.083;  $n_D^{25}$  1.4765. Die  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion gab ein schwach violettstichiges Weinrot. Ausb. 4.9% d. Theorie.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (212.2) Ber. C 62.24 H 7.60 Gef. C 62.57 H 8.02

## 2-Dialkylamino-cyclopentanone-(1) (VII)

a) 0.25 Mol  $\alpha$ -Brom-adipinsäure-dimethylester und 1–1.5 Mol sekundäres Amin wurden unter Kühlung gemischt und nach Abklingen der exothermen Reaktion 1.5–5 Stdn. auf dem Wasserbad rückfließend erhitzt. Den entstandenen Kristallbrei schüttelte man kalt mit Äther und überschüssiger verd. Salzsäure, machte die wäßr. Schicht mit Natronlauge alkalisch und extrahierte mit Äther. Die Dialkylamino-adipinsäureester wurden unter Stickstoff i. Vak. destilliert.

<sup>24)</sup> H. B. Henbest, E. R. H. Jones u. I. M. S. Walls, J. chem. Soc. [London] 1949, 2696.

Aus 63.5 g  $\alpha$ -Brom-adipinsäure-dimethylester und 128 g Piperidin 38.5 g (60% d.Th.)  $\alpha$ -Piperidino-adipinsäure-dimethylester, Sdp.<sub>3</sub> 152–154°;  $d^{20}$  1.071;  $n_D^{16}$  1.4672.

$C_{13}H_{23}O_4N$  (257.3) Ber. C 60.70 H 9.01 N 5.45

Gef. C 60.73 H 9.10 N 5.44 Mol.-Gew. 252.3<sup>25</sup>)

Methojodid: Weiße Blättchen (aus Methanol-Äther); Schmp. 122–124° u. Zers. (schwache Gasentwicklung aus der Schmelze). Leicht löslich in Wasser und Äthanol.

$C_{13}H_{23}O_4N \cdot CH_3J$  (399.3) Ber. N 3.51 J 31.79 Gef. N 3.50 J 32.20

Wie vorstehend mit 110 g Diäthylamin 37.5 g (61% d.Th.)  $\alpha$ -Diäthylamino-adipinsäure-dimethylester, Sdp.<sub>3</sub> 123–124°;  $d^{20}$  1.015;  $n_D^{16}$  1.4453.

$C_{12}H_{23}O_4N$  (245.3) Ber. C 58.75 H 9.45 N 5.71

Gef. C 59.01 H 9.41 N 5.76 Mol.-Gew. 247.4<sup>25</sup>)

Methojodid: Feine Nadeln (aus Methanol-Äther), Schmp. 109–111°.

$C_{12}H_{23}O_4N \cdot CH_3J$  (387.3) Ber. N 3.62 Gef. N 4.13

Wie vorstehend mit 101 g Di-*n*-propylamin 48 g (70% d.Th.)  $\alpha$ -Di-*n*-propylamino-adipinsäure-dimethylester, Sdp.<sub>4</sub> 142–144°;  $d^{20}$  0.999;  $n_D^{16}$  1.4480.

$C_{14}H_{27}O_4N$  (273.4) Ber. C 61.51 H 9.96 N 5.12

Gef. C 61.71 H 9.88 N 5.28 Mol.-Gew. 281.9<sup>25</sup>)

b) Zu 0.2 Mol Na-Draht in 100 ccm absol. Toluol wurden 0.125 Mol Dialkylamino-adipinsäure-dimethylester gegeben. Die Kondensation wurde bei 60–70° mit wenig Methanol gestartet und dann durch Kühlung mit Wasser gemäßigt. Nach 1 Stde. ließ die Gasentwicklung nach. Die dunkelrotbraune Masse wurde noch 1 Stde. auf 110–120° erhitzt und kalt mit etwa 150 ccm 10-proz. Schwefelsäure bis zur Auflösung der festen Abscheidungen kräftig geschüttelt (Vorsicht bei Natriumresten!). Die wäßrige Phase wurde 1 Stde. rückfließend gekocht. Danach extrahierte man die mit Natronlauge stark alkalisch gemachte Lösung mit Äther und erhielt daraus durch Vak.-Destillation unter Stickstoff die 2-Dialkylamino-cyclopentanone-(1).

2-Piperidino-cyclopentanon-(1): Ausb. 10.8 g (52% d.Th.). Sdp.<sub>3</sub> 93–95°;  $d^{24}$  1.010;  $n_D^{16}$  1.4959.

$C_{10}H_{17}ON$  (167.2) Ber. C 71.81 H 10.25 N 8.38

Gef. C 72.11 H 10.27 N 8.34 Mol.-Gew. 168.8<sup>25</sup>)

Pikrat: Hellgelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 157.5–158.5° (Zers.), leicht löslich in Wasser.

$C_{10}H_{17}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$  (396.4) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14

Gef. C 48.63 H 5.19 N 13.98

2-Diäthylamino-cyclopentanon-(1): Ausb. 9.2 g (47% d.Th.); Sdp.<sub>16</sub> 95–97°;  $d^{22}$  0.942;  $n_D^{16}$  1.4650.

$C_9H_{17}ON$  (155.2) Ber. N 9.02 Gef. N 8.82 Mol.-Gew. 157.2<sup>25</sup>)

2-Di-*n*-propylamino-cyclopentanon-(1): Ausb. 11 g (48% d.Th.), Sdp.<sub>3</sub> 96–97°;  $d^{24}$  0.919;  $n_D^{16}$  1.4624.

$C_{11}H_{21}ON$  (183.3) Ber. C 72.08 H 11.55 N 7.64

Gef. C 72.45 H 11.56 N 7.79 Mol.-Gew. 187.1<sup>25</sup>)

#### Reaktion zwischen $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäureester und sek. Aminen

a) Zu 213 g (2.5 Mol) Piperidin wurden allmählich 110.5 g ( $\frac{1}{3}$  Mol) feingepulverter *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester unter gelegentlicher Kühlung und dauerndem kräftigem Schütteln zugefügt und anschließend 1.5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten schüttelte man den entstandenen Kristallbrei unter Zugabe von Eisstücken mit überschüssiger verd. Salzsäure, filtrierte die gelbe Kristallausscheidung ab (1) und ätherte das Filtrat zweimal aus (2). Die abgetrennte wäßrige Phase wurde mit Natronlauge unter Kühlung alkalisch gemacht und ebenfalls kräftig mit Äther extrahiert (3).

<sup>25</sup>) Titration mit  $n_{10}$  Mineralsäure, Indikator Bromphenolblau.

(1) Die Kristalle wurden aus Äther umkristallisiert: 32 g (28% d. Th.)  $\alpha, \alpha'$ -Dipiperidino-adipinsäure-dimethylester, feine weiße Nadeln vom Schmp. 124.5 bis 126°.

$C_{18}H_{32}O_4N_2$  (340.5) Ber. C 63.50 H 9.47 N 8.23

Gef. C 63.36 H 9.45 N 8.26 Mol.-Gew. 339.4<sup>25</sup>)

Dipikrat: Gelbe Kristalle (aus Äthanol), die sich ab 215° allmählich dunkel färbten und bei 227–227.5° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{18}H_{32}O_4N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$  (798.7) Ber. N 14.03 Gef. N 14.08

(2) Der saure Ätherauszug lieferte einige ccm des Brenztraubensäure-methylesters. Semicarbazon vom Schmp. 201–204°.

$C_9H_{17}O_2N_3$  (159.2) Ber. C 37.73 H 5.70 N 26.41 Gef. C 38.05 H 5.76 N 26.22

(3) Der alkalische Ätherauszug gab nach der üblichen Aufarbeitung bei der Vakuumdestillation im Stickstoffstrom 13.5 g (16% d. Th.)  $\beta$ -Piperidino-propionsäure-methylester vom Sdp.<sub>17.5</sub> 106–107°;  $d^{20}_D$  0.977;  $n^{20}_D$  1.4581.

$C_9H_{17}O_2N$  (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18

Gef. C 63.21 H 9.92 N 8.10 Mol.-Gew. 172.1<sup>25</sup>)

Pikrat: Gelbe Kristalle (aus Äthanol); Schmp. 106–108°, schwer lösl. in Äther.

$C_9H_{17}O_2N \cdot C_6H_5O_7N_3$  (400.3) Ber. C 45.00 H 5.04 N 14.00

Gef. C 45.24 H 5.09 N 14.24

Äthobromid: Weiße Blättchen (aus Methanol-Äther); Schmp. 190.5–191° (Zers.).

$C_9H_{17}O_2N \cdot C_2H_5Br$  (280.2) Ber. N 5.00 Gef. N 5.13

b) 83 g (0.25 Mol) Dibromadipinsäureester und 146 g (2 Mol) Diäthylamin wurden wie unter a) zur Reaktion gebracht und aus dem alkalischen Ätherauszug 12.5 g (31% d. Th.)  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäure-methylester vom Sdp.<sub>20</sub> 84–85° erhalten;  $d^{20}_D$  0.921;  $n^{20}_D$  1.4283.

$C_9H_{17}O_2N$  (159.2) Ber. C 60.34 H 10.76 N 8.80

Gef. C 60.34 H 10.77 N 8.74 Mol.-Gew. 159.0<sup>25</sup>)

Saures Oxalat: Feine, verfilzte Nadelchen (aus Methanol-Äther), die ab 101° sinterten und bei 102–103.5° schmolzen.

$C_9H_{17}O_2N \cdot C_2H_2O_4$  (249.3) Ber. N 5.62 Gef. N 5.65

Beim Kochen mit überschüss. Äthylbromid bildete sich ein leicht kristallisierendes, hygroscopisches Äthobromid, das oberhalb von 210° (Zers.) schmolz.

c) Zu Vergleichszwecken wurden  $\alpha$ -Dialkylamino-propionsäureester dargestellt.

$\alpha$ -Piperidino-propionsäure-methylester: Zu 85 g (1 Mol) Piperidin wurden allmählich unter kräftigem Schütteln 41.5 g (0.25 Mol)  $\alpha$ -Brom-propionsäure-methylester zugetropft. Nach 2stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad wurde aufgearbeitet und 34 g (79% d. Th.)  $\alpha$ -Piperidino-propionsäure-methylester vom Sdp.<sub>16</sub> 97–98° erhalten.  $d^{20}_D$  0.995;  $n^{18}_D$  1.4591.

$C_9H_{17}O_2N$  (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18

Gef. C 63.12 H 9.91 N 8.19 Mol.-Gew. 168.2<sup>25</sup>)

$\alpha$ -Diäthylamino-propionsäure-methylester: 73 g (1 Mol) Diäthylamin und 41.5 g (0.25 Mol)  $\alpha$ -Brom-propionsäure-methylester wurden wie vorstehend zur Reaktion gebracht. Man erhielt 32 g (80% d. Th.)  $\alpha$ -Diäthylamino-propionsäure-methylester vom Sdp.<sub>12.5</sub> 58.5–59°;  $d^{23}_D$  0.913;  $n^{15}_D$  1.4257.

$C_9H_{17}O_2N$  (159.2) Ber. N 8.80 Gef. N 8.86 Mol.-Gew. 159.3<sup>25</sup>)

Saures Oxalat: Farblose rhombische Tafeln (aus Methanol-Äther), die ab 82° sintern und bei 84–86° ohne Zersetzung schmelzen.

$C_9H_{17}O_2N \cdot C_2H_2O_4$  (249.3) Ber. N 5.62 Gef. N 5.50

5-Oxo-nonan-dicarbonsäure-(1.9)-dimethylester (IX b): 80 g Adipinsäure-methylesterchlorid wurden zu 53 g reinem, trockenen Triäthylamin, gelöst in 300 ccm absol. Äther, innerhalb von 15 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zugetropft, wobei zu Beginn 1–2 g trockenes Triäthylamin-hydrochlorid zugesetzt wurden, da sonst die Salzabscheidung so fein-kristallin erfolgte, daß die Filtration sehr erschwert war. Nach 30 Min. Erhitzen und Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt und das Ketendimere mit



dem gleichen Volumen absol. Methanol unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in den  $\beta$ -Ketoester umgewandelt. Durch Destillation wurden 23.5 g (34.3% d. Th.) 5-Oxo-6-carbomethoxy-nonan-dicarbonsäure-(1.9)-dimethylester (VIII) vom Sdp.<sub>1.4</sub> 157–159° erhalten. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion tiefrotviolett.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> (316.3) Ber. C 56.95 H 7.65 Gef. C 57.88 H 7.96

VIII läßt sich destillativ sehr schwer rein darstellen und ist bereits nach der zweiten Destillation vollständig in 5-Oxo-nonan-dicarbonsäure-(1.9)-dimethylester (IX b) decarboxyliert. Die Säure IX a wurde vergleichsweise nach A. T. Blomquist und Mitarbb.<sup>11)</sup> dargestellt und verestert, wobei aus 117 g ( $\frac{2}{3}$  Mol) Adipinsäure-methylesterchlorid 19 g (22% d. Th.) vom Dimethylester der 5-Oxo-nonan-dicarbonsäure-(1.9) (IXb) erhalten wurden. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion negativ; Sdp.<sub>1.2</sub> 151–152°;  $d^{20}$  1.0556;  $n_D^{15}$  1.4560.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (258.3) Ber. C 60.45 H 8.59 Gef. C 60.73 H 8.64

$\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -keto-korksäure-dimethylester (X): Zur Lösung von  $\frac{1}{2}$  Mol Diäthylamino-magnesiumbromid<sup>10)</sup> wurden langsam 50 g Methyl-äthyl-essigsäure-methylester hinzugegeben. Der entstandene dicke Brei wurde 30 Min. auf dem Wasserbad gerührt und dann mit 89 g Adipinsäure-methylesterchlorid vermischt. Nach 30 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet. Der erhaltene  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -äthyl- $\beta$ -keto-korksäure-dimethylester (Xb) siedete bei 116–118°/0.2 Torr;  $d^{20}$  1.0216;  $n_D^{15}$  1.4571; Ausb. 42 g (30.7% d. Th.).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (258.3) Ber. C 60.45 H 8.59 Gef. C 60.80 H 9.29

Die Ausbeute kann verbessert werden, indem äquimolekulare Mengen verwendet werden, so daß der Essigsäureester vollständig in das Carbeniat übergeführt wird.

50 g Isobuttersäureester (Dimethyl-essigsäure-methylester) ergaben bei der analogen Umsetzung 36 g (34% d. Th.)  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -keto-korksäure-dimethylester (Xa) vom Sdp.<sub>0.5</sub> 120°;  $d^{20}$  1.0712;  $n_D^{15}$  1.4511.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (244.3) Ber. C 59.00 H 8.25 Gef. C 59.40 H 8.54

$\omega$ -Phenyl- $\varepsilon$ -keto-önanthsäure (6-Phenyl-5-oxo-hexan-carbonsäure-(1)) (XIb): In Anlehnung an eine Vorschrift von J. B. Dorsch und S. M. McElvain<sup>26)</sup> wurde die Mischung von je  $\frac{1}{3}$  Mol Benzyleyanid, Adipinsäure-dimethylester und trockenem Na-Methylat (gepulvert) auf 80° erwärmt und das gebildete Methanol laufend i. Vak. abdestilliert. Die Temperatur des Ölbadess wurde langsam auf 100° gesteigert und insgesamt 12 Stdn. erhitzt. Das entstandene  $\beta$ -Ketonitril konnte nicht rein isoliert werden. Es wurde in absol. Methanol (250 ccm auf 50 g Kondensationsprodukt) mittels trockenem Chlorwasserstoff in den Iminoäther übergeführt, der mit der dreifachen der theoret. Menge Wasser in Gegenwart von absol. Alkohol und 3 ccm konz. Salzsäure durch 30 Min. Erhitzen auf dem Wasserbad gespalten wurde. Der rohe  $\beta$ -Ketoester wurde mit 5-proz. Schwefelsäure einer Ketonspaltung unterworfen. Man erhielt 11.8 g (16.5% d. Th.)  $\omega$ -Phenyl- $\varepsilon$ -keto-önanthsäure (XIb) vom Sdp.<sub>760</sub> 338°;  $n_D^{15}$  1.5113. Der unverseifte Anteil zeigte im Gegensatz zu XIb weiterhin FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (218.2) Ber. C 70.88 H 7.32 Gef. C 70.30 H 7.44

Semicarbazon, Schmp. 169.5°.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (277.3) Ber. N 15.15 Gef. N 15.16

1.8-Dibenzoyl-octan-dion-(2.7) (XII): Je  $\frac{1}{2}$  Mol trockenes Natriummethylat und Acetophenon und  $\frac{1}{3}$  Mol Adipinsäure-dimethylester wurden gemischt und 16 Stdn. sich selbst überlassen. Danach konnte nach Zugabe von Eiswasser das abgechiedene Natriumsalz isoliert und aufgearbeitet werden. Neben Cyclopentanon-carbonsäureester (13.5 g = 87% d. Th.) wurde Dibenzoyloctandion (6.2 g = 13.2% d. Th.) vom Sdp.<sub>0.8</sub> 192–193° erhalten. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion gelblich-weinrot;  $d^{20}$  1.0846;  $n_D^{15}$  1.6039.

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (374.4) Ber. C 75.41 H 6.33 Gef. C 75.95 H 6.57

$\varepsilon$ -Keto-önanthsäure-methylester (XIII): Nach H. Lund<sup>27)</sup> wurde aus je 1.5 Mol Magnesium und Malonsäure-diäthylester und überschüss. Äthanol eine Lösung von Äthoxy-magnesium-malonester dargestellt. Die von R. E. Bowman<sup>18)</sup> an-

<sup>26)</sup> J. Amer. chem. Soc. 54, 2960 [1932].

<sup>27)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 935 [1934].

gegebene Verbesserung der Methode von Lund zur Entfernung des überschüss. Alkohols durch azeotrope Destillation mit Hilfe von Benzol wurde dahin abgeändert, daß das zu Beginn der Reaktion sehr störende Benzol erst nach vollständiger Auflösung des Magnesiums zugesetzt und dann destilliert wurde. Bei einer Kopftemperatur von 70° war die Lösung frei von Alkohol. Dann wurden 0.75 Mol Adipinsäure-methylesterchlorid in Benzol unter Rühren und Kühlen innerhalb von 30 Min. zugesetzt und 1 Stde. weiter erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde der überschüss. Malonester bei 0.5 Torr bis 100° abgetrennt. Es resultierte 212 g roher Acylmalonester mit einer gelbroten  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion (Theorie 202 g =  $\frac{3}{4}$  Mol).  $\frac{1}{3}$  dieses Rohproduktes wurden mit 1.86 Mol Propionsäure unter Zusatz von 1 Gew.-% konz. Schwefelsäure 3 Stdn. rückfließend gekocht. Danach ließ man etwas abkühlen und unterzog das Gemisch einer Nachhydrolyse mit 4n  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , bis sich kein Kohlendioxyd mehr entwickelte. Die erhaltene Ketosäure wurde mit Methanol-Chlorwasserstoff verestert. 16 g (41% d. Th.) e-Keto-önanthsäure-methylester (XIII) vom Sdp.<sub>0.8</sub> 140–142°;  $d^{20}_D$  1.0636;  $n^{18.5}_D$  1.4499; keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  (158.2) Ber. C 60.74 H 8.92 Gef. C 60.38 H 8.48

## 10. Hermann Mix, Werner Tittelbach-Helmrich und Wolfgang Langenbeck: Organische Katalysatoren, XXXVI. Mitteil.<sup>1)</sup>: Chelat-katalysen I

[Aus dem Institut für Katalysforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin]

(Eingegangen am 13. Oktober 1955)

Die Katalasewirkung von Kupfer-, Eisen- und Kobaltionen in Gegenwart von Arginin und Histidin wurde in Abhängigkeit vom  $p_{\text{H}}$  untersucht. Es wurde gefunden, daß Kupfer(II) durch die komplexe Bindung an Arginin stark, durch Histidin schwach aktiviert wird. Kobalt(II) wurde durch beide Aminosäuren verschieden stark inaktiviert, Eisen(III) zeigte keinen merklichen Aktivierungseffekt.

Es ist eine wichtige Erkenntnis der Enzymchemie, daß sehr viele Apofermente Schwermetallionen enthalten<sup>2)</sup>. Diese Ionen sind zweifellos komplex an die Bausteine der Fermentproteine gebunden. Es ist auch einwandfrei nachgewiesen worden, daß sie für die Enzymwirkung unentbehrlich sind, denn wenn man sie entfernt, hört die Wirkung auf. So erwächst dem Katalyse-Chemiker die Aufgabe, zu untersuchen, wie die katalytischen Eigenschaften der Schwermetallionen durch Aminosäuren, Polypeptide, Proteine und ihre Derivate verändert werden. Besonderes Interesse verdienen dabei natürlich diejenigen Fälle, bei denen eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet wird. Man beginnt dieses umfangreiche Arbeitsgebiet am besten mit ganz einfachen Reaktionen, die schon von Schwermetallionen allein merklich beschleunigt werden. Sehr geeignet ist z. B. die Katalasewirkung von Schwermetallen. Anfänge dieser Arbeitsrichtung liegen schon vor. So hat L. A.

<sup>1)</sup> XXXV. Mitteil.: H. Mix, Liebig's Ann. Chem. 592, 146 [1955].

<sup>2)</sup> Lit. vergl. z.B.: A. E. Martell u. M. Calvin, Chemistry of the Metal Chelate Compounds, New York 1953, S. 404, 405; M. Calvin in: W. D. McElroy u. B. Glass, The Mechanism of Enzyme Action, Baltimore 1954, S. 221.