

Zur Kenntnis des Acroleins

1. Mitt.: Zur Kenntnis des 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-als

Von

F. Samhaber und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 28. Oktober 1958)

Es wird die Darstellung von 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-al nach drei voneinander unabhängigen Synthesewegen beschrieben. Die markantesten Reaktionen der funktionellen Gruppen dieser Verbindung werden aufgezeigt, wovon der Umsetzung mit Ammoniak zu 5,5'-Imino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxy)-divaleraldehyd das größte Interesse zukommt.

Die Darstellung von 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-al (VI) wurde angestrebt, weil es infolge seiner Konstitution für Cyclisierungsreaktionen durch Einführung von Heteroatomen prädestiniert erscheint. Diese neue Verbindung ist außerdem durch die große Anzahl reaktionsfähiger Gruppen im Verhältnis zur Molekülgröße von Interesse, da sie dadurch für die mannigfaltigsten Synthesen herangezogen werden kann.

Substituierte oder unsubstituierte, langkettige Imino-dialdehyde mit zentralem Stickstoffatom und endständigen Aldehydgruppen bzw. die entsprechenden Dicarbonsäuren sind mit den üblichen präparativen Methoden nur umständlich synthetisierbar; ein Großteil dieser Verbindungen wurde bis jetzt vergeblich darzustellen versucht. Durch Umsetzung von VI mit Ammoniak zu 5,5'-Imino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxy)-divaleraldehyd (X) wurde eine einfache und ergiebige Synthese dieses Verbindungstyps realisiert.

Zur Darstellung von VI wurden — ausgehend vom Malonsäurediäthylester — drei verschiedene, voneinander unabhängige Synthesewege in Aussicht genommen.

Bei der Durchführung des Reaktionsweges A wurde an Hydroxy-

methylmalonester¹ (V) in Gegenwart von katalytischen Mengen Natriumalkoholat Acrolein angelagert. Obwohl dieser als der eleganteste Weg zur Darstellung von VI angesehen werden müßte, ist er doch den Synthesewegen B und C unterlegen, da V nicht in reiner Form, sondern nur mit Malonester verunreinigt gewonnen werden kann, wodurch sich durch Bildung von Nebenprodukten bei den weiteren Umsetzungen die Ausbeute verringert. Außerdem macht dabei die Abtrennung von VI aus dem Reaktionsgemisch Schwierigkeiten, so daß es zweckmäßig in Form eines kristallisierten Umsetzungsproduktes (z. B. X) daraus isoliert wird.

Der ergiebigste Syntheseweg (B) geht vom Dicarbäthoxy-butyr-aldehyd (III) aus, das *Warner* und *Moe*² durch Anlagerung von Acrolein an Malonester mit guter Ausbeute erhielten. Durch Umsetzung mit Formaldehyd konnte VI daraus direkt in großer Reinheit und mit 95-proz. Ausbeute dargestellt werden. Die guten Ausbeuteverhältnisse bei dieser Reaktion sind dadurch bedingt, daß III unter den eingehaltenen Bedingungen nur eine zur Anlagerung von Formaldehyd befähigte Stelle besitzt (saures Wasserstoffatom). Bei der von *Welch*¹ durchgeführten Anlagerung von Formaldehyd an Malonester dagegen besteht die Möglichkeit der Bildung eines Mono- und eines Di-hydroxymethylderivates, wobei sich zwischen diesen und unumgesetztem Malonester ein Gleichgewichtszustand ausbildet.

Bei Syntheseweg C wurde in erster Stufe an das nach den Angaben von *Ellinger*³, *Warner* und *Moe*² durch Kondensation von Malonester mit β -Chlorpropionaldehyddiäthylacetal dargestellte γ,γ -Dicarbäthoxy-butyr-aldehyd-diäthylacetal (IV) Formaldehyd angelagert. Das erhaltene, leicht zersetzliche 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-5,5-diäthoxypentan (VII) wurde sodann durch vorsichtige Verseifung der Acetalgruppen in VI übergeführt. Da IV mit einer Ausbeute von nur 39% d. Th. gewonnen werden kann und sich daran noch zwei weitere Syntheseschritte anschließen, liegen die Ausbeuteverhältnisse bei diesem Reaktionsweg nicht so günstig wie bei Reaktionsweg B.

Als 4. Syntheseweg zur Darstellung von VI war noch die Umsetzung von Hydroxymethylmalonester mit Natriumäthylat und β -Chlorpropionaldehydacetal zu VII und dessen Verseifung vorgesehen. Da bei niederen Temperaturen die Reaktionsgeschwindigkeit obiger Umsetzung zu gering ist und andererseits bei erhöhter Temperatur sich eventuell gebildetes VII sofort wieder zersetzt, konnte diese Reaktionsfolge, die nur der Vollständigkeit halber überprüft wurde, nicht realisiert werden.

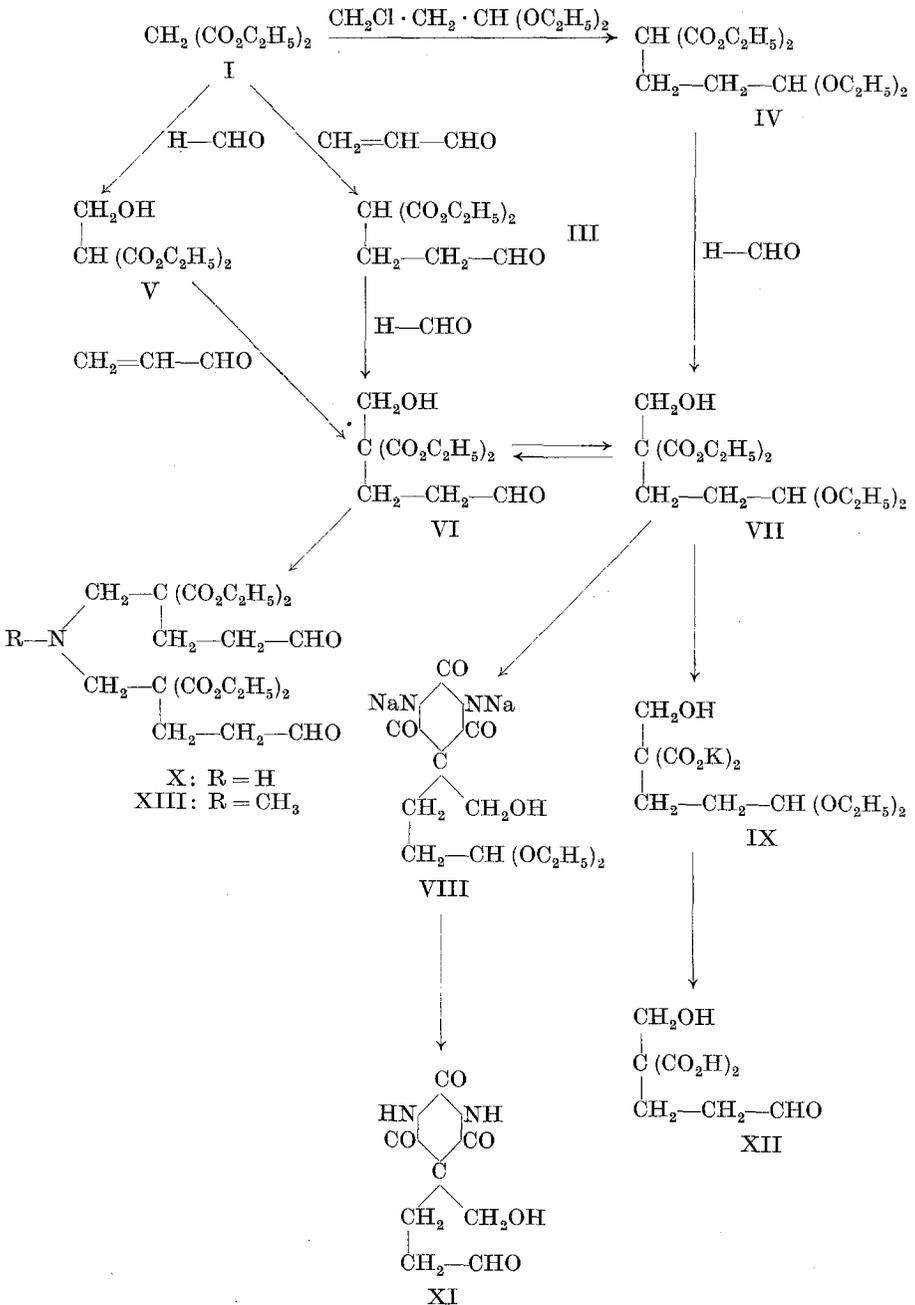
Von den bisher untersuchten Reaktionen von VI ist die Umsetzung mit Ammoniak die interessanteste. Die Hydroxylgruppen je zweier

¹ K. N. Welch, J. chem. Soc. [London] **1930**, 257.

² D. T. Warner und O. A. Moe, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3470 (1948).

³ A. Ellinger, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2884 (1905).

Formelübersicht



Moleküle VI reagieren dabei mit einem Molekül Ammoniak unter Ausbildung einer Iminobrücke zu 5,5'-Imino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxydivaleraldehyd (X). Die Reaktionsbedingungen können innerhalb weiter Grenzen variiert werden und die Umsetzung geht sowohl in wäßrig-alkoholischem als auch in absolut-alkoholischem Medium in einem Temperaturbereich von 5—100°, mit und ohne Zusatz geringer Mengen von Ammoniumsalzen, im selben Sinne vor sich. Dieser Reaktionsverlauf ist deshalb bemerkenswert, da VI über vier — in bezug auf Ammoniak — reaktionsfähige Gruppen verfügt und u. a. zu erwarten wäre, daß sich, besonders bei höherer Temperatur, ein Molekül des Aldehyds mit einem Molekül Ammoniak unter Austritt von zwei Molekülen Wasser und Ringschluß zu 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridin-3,3-dicarbon säurediäthylester, (Δ^1 -Piperidein-5,5-dicarbon säurediäthylester) umsetzt.

Für weitere Reaktionen von VI im alkalischen Milieu geht man zweckmäßig nicht vom freien Aldehyd, sondern von dessen Diäthylacetal aus. Die beiden Estergruppen können auf diese Weise durch alkoholische Lauge leicht verseift werden, und aus dem erhaltenen Salz (IX) gewinnt man durch saure Verseifung die freie 1-Hydroxy-pentan-5-al-2,2-dicarbon säure (XII), welche beim Erhitzen unter Decarboxylierung in die Monocarbon säure übergeht.

Wird VII bei 100—110° mit Harnstoff und Natriumäthylat zur Umsetzung gebracht, so reagieren die beiden Estergruppen mit Harnstoff unter Ringschluß zu einem Barbitursäurederivat. Das vorerst gebildete Natriumsalz (VIII) wird durch saure Verseifung in das freie 2,4,6-Trioxo-5-hydroxymethyl-5-(propyl-3'-al)-hexahydropyrimidin (XI) übergeführt.

Experimenteller Teil

1. 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-pentan-5-al (VI)

a) *Darstellung nach Syntheseweg B:* 108 g γ,γ -Dicarbäthoxybutyraldehyd (III) werden nach dem Verdünnen mit 50 ccm 95-proz. Äthanol mit 45 g einer 35-proz. wäßrigen Formaldehydlösung versetzt. Die farblose Lösung wird mit 10-proz. Natronlauge auf genau pH 9 eingestellt, wodurch sie sich unter starker Erwärmung hellgelb verfärbt. Bei Einsetzen der stürmischen Reaktion ist es zweckmäßig, auf 20° abzukühlen. Da der pH-Wert allmählich sinkt, wird noch so lange langsam Natronlauge zugefügt, bis er 10 Min. lang konstant bleibt. Nach dreitägiger Einwirkungszeit bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch mit verd. HCl neutralisiert, mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl dreimal mit je 150 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach Aufnahme in Äther und Trocknen wird das Lösungsmittel im Vak. abgesaugt, wobei VI als farblose, klare, ölige Flüssigkeit zurückbleibt. Die Substanz ist infolge ihrer Zersetzungsneigung nicht destillabel. Ausb. 95% d. Th.

$C_{11}H_{18}O_6$ (246,1). Ber. C 53,65, H 7,33. Gef. C 53,58, H 7,51.

b) *Darstellung nach Syntheseweg C:* VI läßt sich auch aus dem unter 2 beschriebenen 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-5,5-diäthoxy-pentan (VII) durch

vorsichtige Verseifung mit 2-proz. HCl bei 30° herstellen. Die Aufarbeitung wird analog 1a durchgeführt. Ausb. 87% d. Th.

2. 1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-5,5-diäthoxy-pentan (VII)

Darstellung nach Syntheseweg C: Als Ausgangssubstanz diente γ,γ -Dicarbäthoxybutyraldehyd-diäthylacetal (IV), das nach der von Warner und Moe² modifizierten Methode Ellingers³ dargestellt wurde. Ellinger gibt dafür einen Siedepunkt von 170° (20 Torr), Warner und Moe ein Siedeintervall von 165—175° (17 Torr) an. Bei unseren Versuchen wurde die Substanz zwischen 154 und 160° bei 8 Torr erhalten (Ausb. 35—39% d. Th.).

29,0 g γ,γ -Dicarbäthoxybutyraldehyd-diäthylacetal (IV) werden mit 10 ccm 95-proz. Äthanol verdünnt und 9 g einer 35-proz. wäβr. Formaldehydlösung zugesetzt. Der pH-Wert der Lösung wird mit 10-proz. Natronlauge auf 9,0 eingestellt und das Reaktionsgemisch 48 Stdn. bei Raumtemp. belassen.

Anschließend wird mit HCl schwach angesäuert, mit 500 ccm Wasser verdünnt und die ausgeschiedene farblose, ölige Flüssigkeit nach zweimaligem Waschen mit je 180 ccm Wasser in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen wird der Äther im Vak. abgesaugt, wobei VII als farbloses, klares, viskoses Öl als Rückstand bleibt. Zum Unterschied vom leicht ätherlöslichen Dicarbäthoxybutyraldehyd-diäthylacetal löst es sich beim Übersichten mit Äther nur langsam in diesem.

1-Hydroxy-2,2-dicarbäthoxy-5,5-diäthoxy-pentan (VII) ist nicht destillabel, da es sich beim Erhitzen ab 90° in Formaldehyd und Dicarbäthoxybutyraldehyddiäthylacetal zersetzt. In saurem Medium tritt die Formaldehydabspaltung bei noch tieferer Temperatur ein, so daß die saure Verseifung des Acetals sehr schonend durchgeführt werden muß.

$C_{15}H_{28}O_7$ (320,2). Ber. C 56,45, H 8,76. Gef. C 56,41, H 8,68.

3. Di-Natriumsalz des 2,4,6-Trioxo-5-hydroxymethyl-5-(3',3'-diäthoxy-propyl)-hexahydropyrimidins (VIII); [Di-Natriumsalz der 5-Hydroxymethyl-5-(3',3'-diäthoxy-propyl)-barbitursäure]

3,4 g Natrium werden in 80 ccm absolutem Alkohol gelöst und nach dem Erkalten der Lösung 11,5 g VII zugesetzt. In dieser Mischung werden 3,5 g feingepulverter, getrockneter Harnstoff unter schwachem Erwärmen gelöst. Das Reaktionsgemisch wird kurz auf 80° und sodann 3 Stunden unter Rückflußkühlung auf 90—95° erhitzt. Nach kurzer Einwirkungszeit fällt VIII als dichter weißer Niederschlag in großen Mengen aus, der die Reaktionslösung in eine weiße, breiige Masse verwandelt. Dieser wird nach dem Erkalten der Mischung abgesaugt, mit viel Alkohol gewaschen und getrocknet. Das Salz ist in Wasser äußerst leicht löslich. Schmp. 235—238° (unter Zers.).

$C_{12}H_{18}N_2Na_2O_6$ (332,1). Ber. C 43,38, H 5,42, N 8,43.
Gef. C 43,31, H 5,35, N 8,41.

4. 2,4,6-Trioxo-5-hydroxymethyl-5-(propyl-3'-al)-hexahydropyrimidin (XI); [5-Hydroxymethyl-5-(propyl-3'-al)-barbitursäure]

Das oben erhaltene Natriumsalz (VIII) wird 3 Min. bei 70° mit 2-proz. HCl verseift und die Lösung sodann im Vak. weitgehend eingedunstet. Das Filtrat wird kurz mit 30-proz. Natronlauge verrührt, das ausgefallene Natriumsalz des freien Aldehyds in wenig Wasser aufgenommen und mit einem Überschuß von Eisessig im Vak. bis zur Bildung eines breigen Rückstandes eingengt. Dieser wird mit viel absol. Äthanol gut durchgeschüttelt, wobei XI in

weißen Flocken ausfällt und das Natriumacetat und Reste von Essigsäure in Lösung gehen. Der Niederschlag wird noch 5mal mit Äthanol ausgeschüttelt, abgenutscht, mit Äthanol gut gewaschen und getrocknet. Schmp. 205° (Zers. unter Aufquellen).

$C_8H_{10}N_2O_5$ (214,1). Ber. C 44,95, H 4,68, N 13,09.

Gef. C 44,89, H 4,72, N 13,11.

5. *Di-Kaliumsalz (IX) der 1-Hydroxy-5,5-diäthoxypentan-2,2-dicarbonsäure*

Eine Lösung von 10 g VII in 50 ccm 95-proz. Methanol wird mit 100 ccm einer bei 40° gesättigten alkohol. KOH 4 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Di-Kaliumsalz in Form eines weißen, kristallinen Niederschlages ab, der sich bei weiterer Einwirkung stark mehrt. Das sehr leicht wasserlösliche Salz wird sodann abgenutscht und mit viel Äthanol gewaschen, getrocknet und aus sehr wenig Wasser umkristallisiert, wobei es in harten Kristallwürfelchen anfällt. Schmp. 340°. Ausb. 89% d. Th.

$C_{11}H_{18}K_2O_7$ (340,3). Ber. C 38,81, H 5,29. Gef. C 38,76, H 5,20.

6. *1-Hydroxy-pentan-5-al-2,2-dicarbonsäure (XII)*

Das acetalische Di-Kaliumsalz (IX) wird mit 2-proz. HCl bei 70° verseift und die Lösung im Vak. bis zur Ausbildung eines breiigen Rückstandes eingedunstet. Dieser wird mit einem großen Überschuß von Methanol geschüttelt, wobei ein Großteil des Kaliumchlorids in Lösung geht und die freie Säure ausfällt. Das Schütteln mit Methanol wird mehrere Male wiederholt, bis der Niederschlag KCl-frei ist. Nach dem Abnutschen, Waschen mit Methanol und Trocknen erhält man die freie Dicarbonsäure in Form eines weißen, sehr leicht wasserlöslichen, mikrokristallinen Pulvers. Die Verbindung weist keinen Schmelzpunkt auf, da sie beim Erhitzen über 100° unter CO₂-Abspaltung in die 1-Hydroxy-pentan-5-al-2-carbonsäure übergeht. Ausb. 85% d. Th.

$C_7H_{12}O_6$ (180,2). Ber. C 46,75, H 5,56. Gef. C 46,73, H 5,60.

7. *5,5'-Ímino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxy)-divaleraldehyd (X)*

a) *Darstellung nach Syntheseweg B oder C:* 123 g VI werden in 250 ccm einer kaltgesättigten Lösung von Ammoniak in 95-proz. Äthanol gelöst und 80 ccm einer wäßr. Ammoniaklösung zugesetzt. Nach 24-stdg. Einwirkungszeit bei Raumtemp. hat sich der Inhalt des Reaktionsgefäßes durch Ausscheidung großer Mengen gut ausgebildeter, farbloser Kristalle von X verfestigt. Das in großer Reinheit anfallende Produkt wird nach dem Abnutschen vorerst gründlich mit Wasser, anschließend mit wenig Äthanol gewaschen. Das Filtrat wird noch etwa eine Woche der Reaktion überlassen, in welcher Zeit noch bedeutende Mengen der Verbindung ausfallen.

Als Medium zum Umkristallisieren eignen sich besonders Äthanol, Aceton und Benzol. Nach Umkristallisieren aus wenig Benzol, in welchem die Verbindung sehr gut löslich ist, erhält man sie als glasklare, rauten- bis hexagonförmige Kristalle von großem Oberflächenglanz. Schmp. 115—116°, Ausb. 60—65% d. Th.

$C_{22}H_{35}NO_{10}$ (473,2). Ber. C 55,82, H 7,41, N 2,96.

Gef. C 55,90, H 7,49, N 2,98.

b) *Darstellung nach Syntheseweg A:* 143 g Hydroxymethylmalonester (V) werden mit einer Lösung von 0,075 g Na in 250 ccm absol. Äthanol versetzt und auf 0° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wird dazu 50,1 ccm Acrolein

tropfenweise innerhalb 2 Stdn. zugefügt, wobei die Temperatur auf 4—5° gehalten wird. Anschließend wird die Reaktionslösung noch zwei weitere Stdn. in der Kälte gerührt und sodann 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach dem Neutralisieren des Katalysators mit Eisessig wird der überschüssige Alkohol und unumgesetztes Acrolein im Vak. bei einer Badtemp. von 40—50° abgesaugt und die rückbleibende ölige Flüssigkeit (VI, verunreinigt durch unumgesetzten Hydroxymethylmalonester und Malonester) erst mit Wasser und dann mit wäbr. Ammoniak ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird sodann mit 300 ccm kalt gesättigtem, ammoniakalischem Äthanol und 50 ccm wäbr. Ammoniaklösung versetzt und — eventuell nach Animpfen mit Reinkristallen — der Reaktion überlassen. Nach 12—24 Stdn. scheidet sich ein grobflockiger weißer Niederschlag von X ab, der allmählich kristallin wird.

Die weitere Aufarbeitung und Reinigung wird analog 7 a durchgeführt. Bei dieser Darstellungsweise ist zweimaliges Umlösen aus Benzol erforderlich, da das Endprodukt durch geringe Mengen benzolunlöslicher Nebenprodukte verunreinigt ist. Ausb. 42—46% d. Th., Schmp. 115—116°.

8. *Di-(2,4-Dinitrophenylhydrazon) des 5,5'-Imino-(4,4,4',4'-tetracarbäthoxy)-divaleraldehyds*

4,70 g X werden in 30 ccm Äthanol gelöst und eine Lösung von 2,96 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Phosphorsäure/Äthanol zugesetzt. Das Hydrazon fällt erst nach längerer Einwirkungszeit aus (24—36 Stdn.). Nach dem Abnutschen und Waschen mit Wasser wird es aus verd. Äthanol umkristallisiert (in 95-proz. Äthanol ist die Löslichkeit zu groß). Schmp. 98°.

$C_{34}H_{43}N_9O_{16}$ (833,4). Ber. C 48,98, H 5,16, N 15,11.
Gef. C 48,89, H 4,99, N 15,10.

9. *Umsetzungsprodukt von X mit Methyljodid*

Eine Lösung von 4,70 g X in 60 ccm Methyljodid wird im Bombenrohr 12—16 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten fällt das Jodhydrat der Base XIII in Form nadeliger Kristalle aus. Nach gründlichem Waschen mit Äther erhält man die hygroskopische Verbindung farblos in großer Reinheit. Schmp. 161°.

$C_{23}H_{38}JNO_{10}$ (615,1). Ber. C 44,95, H 6,18, N 2,28.
Gef. C 44,90, H 6,23, N 2,26.