

HELMUT ZAHN und FRANZ SCHADE

Notiz über Nitrophenylester*)

Aus dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 8. Dezember 1962)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Acylierung von Proteinen wurde festgestellt, daß die Nitrophenylester aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren ähnlich wie die analogen Ester von Aminosäuren und Peptiden¹⁾ erfolgreich zur Acylierung von Aminogruppen angewandt werden können. Die Aminosäure- und Peptidester werden in guter Ausbeute und Reinheit nach der „Carbodiimid“-Methode²⁾ erhalten. Weniger geeignet — wegen der Racemisierungsgefahr — ist die ebenfalls aus der Peptidchemie bekannte Methode der „gemischten Anhydride“³⁻⁵⁾. Nach unseren Untersuchungen können diese beiden Verfahren auch für die Darstellung von Nitrophenylestern zahlreicher anderer aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren herangezogen werden. Sie haben gegenüber den herkömmlichen Verfahren den Vorteil, daß man die freie Säure in einem „Eintopf“-Verfahren einsetzen kann, ohne den Umweg über das Säurechlorid oder -anhydrid nehmen zu müssen. Im einzelnen untersuchten wir die Darstellung der Nitrophenylester der aliphatischen, gesättigten Mono- und Dicarbonsäuren sowie einzelner aromatischer Säuren. Die Ester der aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren lassen sich größtenteils nach beiden Methoden in guter Ausbeute gewinnen.

Lediglich die Ester der Oxal- und Malonsäure, die auch sonst in mancher Hinsicht eine Sonderstellung einnehmen, konnten weder nach der „Carbodiimid“- noch nach der Methode der „gemischten Anhydride“ erhalten werden. Über ähnliche Schwierigkeiten dieser beiden Dicarbonsäuren (aber auch der höheren bis zur Adipinsäure) berichten E. SCHRÖDER, E. KLEGER und H. GIBIAN⁶⁾, denen es nicht gelang, diese Säuren nach den oben erwähnten Peptidkuppelungsmethoden in Peptide einzubauen. Die Autoren machen die pK-Werte der Säuren für das Mißlingen der Reaktionen verantwortlich.

In der folgenden Tabelle sind die von uns dargestellten Nitrophenylester zusammengefaßt. Soweit sie erstmals erhalten wurden, sind auch die analytischen Daten mit aufgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Methode der gemischten Anhydride*: Jeweils 0.15 Mol reiner Säure werden in 800 ccm absol. Dimethylformamid gelöst und in einem 2-l-Dreihalskolben unter intensivem Rühren mit 0.15 Mol (21 ccm) Triäthylamin versetzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf -5° läßt man langsam 0.15 Mol (29 ccm) *Chlorameisensäure-äthylester* zutropfen und rührt zu dessen vollständiger Umsetzung nach der Zugabe noch 30 Min. bei -5° weiter. Dann gibt man zu dieser Reaktionslösung in der zweiten Stufe tropfenweise eine Lösung von 0.225 Mol

*) I. Mitteil. über Nitrophenylester.

1) M. BODANSZKY, *Nature* [London] **175**, 685 [1955].

2) D. F. ELLIOT und D. W. RUSSEL, *Biochem. J.* **66**, 49 P [1957].

3) R. A. BOISSONAS, *Helv. chim. Acta* **34**, 874 [1951].

4) R. J. VAUGHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3547 [1951]; M. ROTHE und F. W. KUNITZ, *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 88 [1957].

5) TH. WIELAND und H. BERNHARD, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 [1951].

6) *Liebigs Ann. Chem.* **646**, 101 [1961].

Nitrophenylester der Mono- und Dicarbonsäuren, erhalten nach der Carboimid-Methode oder der Methode der gemischten Anhydride

<i>p</i> -Nitro-phenylester der	Verfahren	Schmp. °C	Sdp. °C/Torr	Ausb. in %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N	Nitrophenol ^{a)} ber. auf theor. Wert = 100%
Essigsäure ^{b)}	gem. Anh.	79		62.4			
Propionsäure ^{c)}	gem. Anh.	59		71.8			
<i>n</i> -Buttersäure ^{d)}	DCC + gem. Anh.		134/0.8	79.4			
<i>n</i> -Valeriansäure ^{e)}	DCC + gem. Anh.		158–160/0.6	58.0			
<i>n</i> -Capronsäure ^{f)}	DCC + gem. Anh.		154–156/0.8	68.3			
<i>n</i> -Önanthensäure	DCC + gem. Anh.		160–162/0.8	79.5	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ (251.3)		104
<i>n</i> -Caprylsäure	DCC + gem. Anh.		164/0.3	65.3	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265.4)		100
Pelargonsäure	DCC + gem. Anh.		170/0.3	67.6	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ (279.3)		92.2
Caprinsäure	DCC + gem. Anh.	31		85.4	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ (293.3)		91.0
Laurinsäure ^{g)}	DCC + gem. Anh.	46		37.6	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄ (321.4)	Ber. 67.26 8.47 4.36 Gef. 67.18 8.21 4.55	
Myristinsäure ^{h)}	gem. Anh.	55		66.7	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄ (349.5)	Ber. 68.73 8.94 4.01 Gef. 69.17 9.04 4.50	
Palmitinsäure	gem. Anh.	62–64		60.2	C ₂₂ H ₃₅ NO ₄ (377.5)	Ber. 69.99 9.35 3.71 Gef. 70.43 9.46 3.84	
Stearinsäure ⁱ⁾	gem. Anh.	64–65		82.0	C ₂₄ H ₃₉ NO ₄ (405.6)	Ber. 71.07 9.71 3.46 Gef. 71.12 9.51 3.52	
Monochloressigsäure ^{k)}	DCC	97		42.3			
Benzoessäure ^{l)}	gem. Anh.	146		57.0			
<i>p</i> -Jod-benzoessäure	gem. Anh.	170		24.0	C ₁₃ H ₉ INO ₄ (369.1)	Ber. 42.30 2.18 3.80 Gef. 41.94 2.32 3.80	
Salicylsäure ^{m)}	DCC	138		47.5			

Bernsteinsäuren)	DCC	143	33.4						
Glutarsäure o)	DCC	190—192	37.7						
Adipinsäure p)	gem. Anh.	123	62.4			$C_{18}H_{16}N_2O_8$ (388.3)		Ber. 55.67 4.15 7.21 Gef. 55.60 4.37 7.09	
Pimelinsäure	gem. Anh.	81	42.6			$C_{19}H_{18}N_2O_8$ (402.4)		Ber. 56.71 4.51 6.96 Gef. 57.05 4.50 6.84	
Korksäure	gem. Anh.	110	61.9			$C_{20}H_{20}N_2O_8$ (416.4)		Ber. 57.69 4.84 6.73 Gef. 57.55 4.99 6.66	
Azelainsäure	gem. Anh.	79	47.4			$C_{21}H_{22}N_2O_8$ (430.4)		Ber. 58.60 5.15 6.51 Gef. 58.49 5.31 6.55	
Sebacinsäure	gem. Anh.	103	52.0			$C_{22}H_{24}N_2O_8$ (444.4)		Ber. 59.45 5.44 6.30 Gef. 59.57 5.60 6.19	
<i>o</i> -Nitro-phenylester der n-Önanssäure	DCC		158—160/0.3	78.5		$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3)			
Adipinsäure	gem. Anh.	96	48.4			$C_{18}H_{16}N_2O_8$ (388.3)		Ber. 55.67 4.15 7.21 Gef. 55.84 4.37 7.24	
Sebacinsäure	gem. Anh.	54	65.5			$C_{22}H_{24}N_2O_8$ (444.4)		Ber. 59.45 5.44 6.30 Gef. 59.52 5.48 6.18	

a) Der *p*-Nitrophenolgehalt wurde nach den Angaben von S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957], ermittelt.

b) Essigsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 81—82° (E. NOELTING, E. GRANDMOUGIN und O. MICHEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3328 [1892]).

c) Propionsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 62—63° (s. i. c. d)).

d) *n*-Buttersäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 12—14°, Sdp. 7 162—164° (C. HUGGINS und J. LAPIDES, J. biol. Chemistry 170, 467 [1947]).

e) *n*-Valeriansäure-*p*-nitro-phenylester]: Sdp. 3 155—156° (S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957]).

f) *n*-Capronsäure-*p*-nitro-phenylester]: Sdp. 6 174—175° (S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957]).

g) Laurinsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 44.5—45° (S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957]).

h) Myristinsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 54.5—55° (S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957]).

i) Stearinsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 66.5—67° (S. KREISKY, Acta chem. scand. 11, 913 [1957]).

k) Monochloroessigsäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 94° (K. v. AUWERS, H. BAUM und H. LORENZ, J. prakt. Chem. [2] 115, 103 [1927]).

l) Benzoesäure-*p*-nitro-phenylester]: Schmp. 142° (H. HÜBNER, Liebigs Ann. Chem. 210, 379 [1881]).

m) Salicylsäure-*p*-nitro-phenylester] (N. G. GAYLORD und F. M. KAMATH, Org. Syntheses 32, 25 [1952]).

n) Bernsteinsäure-*bis-p*-nitro-phenylester]: Schmp. 178° (C. A. BISCHOFF und A. VON HEUBENSTRÖM, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3438 [1902]).

o) Glutarsäure-*bis-p*-nitro-phenylester] (J. N. ASHLEY, R. F. COLLINS, M. DAVIS und N. E. SIBERT, J. chem. Soc. [London] 1958, 3298).

p) Adipinsäure-*bis-p*-nitro-phenylester]: Schmp. 123—124° (H. VOIGT und W. ROSENBERG, Arch. Pharmaz. 287, 514 [1954]).

Nitrophenol in Dimethylformamid. Auch während dieser Reaktion wird der Kolben mit Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Im Laufe der nächsten 2 Stdn. läßt man unter ständigem Rühren den Kolbeninhalt auf Raumtemperatur erwärmen, um ihn dann mit einem Überschuß an Wasser zu versetzen. Dabei geht das in der ersten Stufe gebildete Triäthylamin-hydrochlorid in Lösung und der entstandene *Nitrophenylester* scheidet sich kristallin oder bisweilen ölig ab. Er wird abfiltriert bzw. abgeschieden, in Methanol aufgenommen und umkristallisiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man farblose, sehr schön kristalline Nadeln.

2. *Carbodiimid-Methode*: 0.15 Mol reiner *Säure* werden in 150 ccm absol. Essigester mit 0.15 Mol *Nitrophenol* und 0.15 Mol *Dicyclohexylcarbodiimid* bei 20° zusammengegeben. Nach kurzer Zeit beginnt Dicyclohexylharnstoff auszufallen. Man läßt über Nacht bei 0° stehen, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und engt die Lösung ein, bis der gewünschte Ester ausfällt. Die kristallinen Produkte werden aus Propanol umkristallisiert, während die flüssig anfallenden Ester in Äther oder Chloroform aufgenommen und mit Wasser, zweimal mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen werden. Anschließend wird getrocknet, der Äther abgedampft und i. Vak. destilliert.
