

WALTER RIED und AKHILESWAR SINHARAY \*)

## Über Nitroacetimidsäure-ester

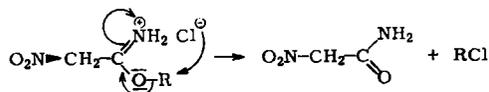
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 9. Juli 1963)

Nitroacetonitril konnte im Gegensatz zu den Angaben von STEINKOPF und MALINOWSKI<sup>1)</sup> in Nitroacetimidsäure-ester umgewandelt werden. Mit diesem Ester wurden verschiedene Synthesen von Heterocyclen durchgeführt.

Im Jahre 1911 veröffentlichten W. STEINKOPF und W. MALINOWSKI ihre Untersuchung „Über die Einwirkung von Chlorwasserstoff und Methylalkohol auf negativ substituierte Nitrile“. Sie konnten von Dichlor-acetonitril, Trichlor-acetonitril, Tribrom-acetonitril, Nitroacetonitril und Dichlor-nitroacetonitril statt der erwarteten Imidsäureester-hydrochloride, deren Zersetzungsprodukte, d. h. die entsprechenden Amide und Alkylhalogenide isolieren. Aus ihren Versuchsergebnissen schlossen sie, daß die Nitrile, die in  $\alpha$ -Stellung einen stark elektronegativen Substituenten tragen, nicht instande sind, einen stabilen Imidsäureester zu bilden. Diese Ansicht wurde von R. ROGER und D. G. NEILSON<sup>2)</sup> übernommen.

Aufgrund der von S. M. MCELVAIN und B. E. TATE<sup>3)</sup> durchgeführten Zerfallsgeschwindigkeitsmessungen von einigen Imidsäureester-hydrochloriden ist anzunehmen, daß ein elektronegativer Substituent in  $\alpha$ -Stellung eines Imidsäureester-hydrochlorids den positiven Charakter des C-Atoms, an dem eine Elektronenverschiebung stattfindet, verstärkt und dadurch den Zerfall eines elektronegativ substituierten Imidsäureester-hydrochlorids erleichtert; z. B.



Dieser Ansicht widerspricht jedoch die glatte Bildung des  $\alpha$ -Nitro-isobutyrimidsäureester-hydrochlorids aus dem entsprechenden Nitril, das ebenfalls in seiner  $\alpha$ -Stellung die stark elektronegative  $\text{NO}_2$ -Gruppe enthält. Die Tatsache, daß Acetimid-säureester-hydrochlorid beständiger als Isobutyrimidsäureester-hydrochlorid ist, läßt sich ebenfalls mit der oben angeführten Folgerung<sup>3)</sup> nicht vereinbaren.

Außerdem sind viele Nitrile bekannt, die gleichfalls elektronegative Substituenten in direkter oder benzologer  $\alpha$ -Stellung tragen, wie z. B. Cyan-acetonitril, *p*-Nitrobenzonnitril, Cyanessigeste u. ä., die mit Chlorwasserstoff und Methanol bei niedriger Temperatur die entsprechenden Imidsäureester-hydrochloride ohne besondere Schwierigkeiten und gewöhnlich mit guten Ausbeuten ergeben.

\*) Diplomarb. A. SINHARAY, Univ. Frankfurt a. M. 1963.

1) W. STEINKOPF und W. MALINOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2898 [1911].

2) Chem. Reviews **61**, 189 [1961].

3) J. Amer. chem. Soc. **73**, 2233 [1951].

Ein Vergleich der Dipolmomente von CN- und NO<sub>2</sub>-substituierten Verbindungen ergibt folgendes Bild<sup>4,5)</sup>:

Dipolmomente (in Debye) von Verbindungen R-NO<sub>2</sub> und R-CN

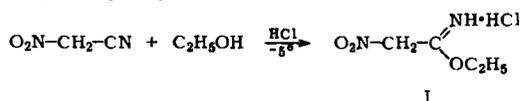
R	-NO <sub>2</sub>	-CN
CH <sub>3</sub> -	3.50	3.94
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	3.70	4.04
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	3.72	4.05
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	—	4.09
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	4.21	4.39

Es ist daher anzunehmen, daß der Elektronegativitätsunterschied zwischen der NO<sub>2</sub>-Gruppe im Nitroacetimidsäureester-hydrochlorid und der CN-Gruppe im Cyanacetimidsäureester-hydrochlorid nicht allzu groß ist.

Deswegen ist es eigentlich nicht verständlich, warum Nitroacetimidsäureester-hydrochlorid nicht existenzfähig sein soll, während das Cyanacetimidsäureester-hydrochlorid und ähnliche stark elektronegativ substituierte Imidsäureester-hydrochloride gut erhältlich sind.

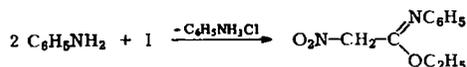
Die Unklarheit über die von STEINKOPF und MALINOWSKI angegebene Instabilität des Nitroacetimidsäureester-hydrochlorids veranlaßte uns zur Aufnahme von Versuchen zu seiner Herstellung.

Zur Darstellung des Nitroacetonitrils wurde die von W. RIED und E. KÖHLER<sup>6)</sup> angegebene Vorschrift benutzt. Läßt man das Rohprodukt in absol. Äther mit 1.1 Mol Äthanol und einem Überschuß von Chlorwasserstoff bei ca. -5° reagieren, so erhält man im Widerspruch zur Angabe von STEINKOPF mit 70-80-proz. Ausbeute schön ausgebildete Kristalle von Nitroacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid (I). Auch mit Methanol oder n-Propanol gelingt der analoge Versuch.



Behandelt man so erhaltenes Nitroacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid mit Ammoniak in absol. Äthanol, so entsteht der freie Imidsäureester neben Ammoniumchlorid, obwohl die anderen nichtsubstituierten Imidsäureester-hydrochloride mit Ammoniak die entsprechenden Amidine bilden. Die Reaktion von I mit Hydrazinhydrat ist unübersichtlich. Bisher gelang es uns nicht, die verschiedenen Reaktionsprodukte voneinander zu trennen.

I reagiert mit stöchiometrischen Mengen Anilin unter Bildung von *N*-Phenyl-nitroacetimidsäure-äthylester.

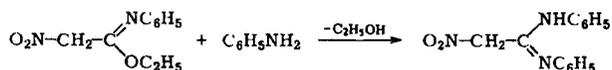


<sup>4)</sup> H. A. STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 212, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1959.

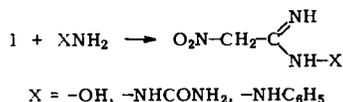
<sup>5)</sup> C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 94, G. Bell & Sons Ltd., London 1953.

<sup>6)</sup> Liebigs Ann. Chem. 598, 145 [1955].

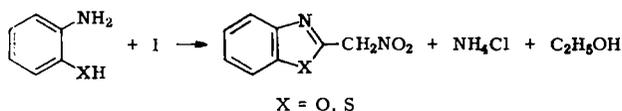
Benutzt man jedoch einen vielfachen Überschuß von Anilin und drastischere Reaktionsbedingungen, so kondensiert ein zweites Molekül Anilin mit dem intermediär gebildeten *N*-Phenyl-nitroacetimidsäure-äthylester zu *N,N'*-Diphenyl-nitroacetamidin.



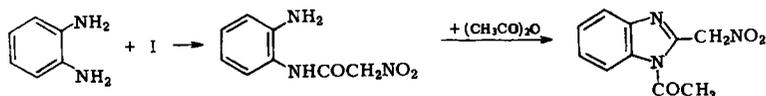
Kondensation von Hydroxylamin, Semicarbazid und Phenylhydrazin mit I führte zu den erwarteten Verbindungen: Nitroacetamidoxim, Nitroacetamid-semicarbazon und Nitroacetamid-phenylhydrazon.



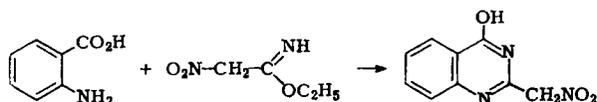
Es wurde weiter versucht, durch Kondensation von I mit verschiedenen in *o*-Stellung substituierten Anilinen eine Reihe von 2-Nitromethyl-heterocyclen zu synthetisieren. Wir erhielten mit *o*-Amino-phenol das Benzoxazolyl-(2)-nitromethan und mit *o*-Amino-thiophenol das Benzthiazolyl-(2)-nitromethan.



Mit *o*-Phenylendiamin entstand statt des erwarteten Benzimidazolyl-(2)-nitromethans, das *o*-Nitroacetyl-amino-anilin, das mit Acetanhydrid unter Ringschluß und gleichzeitiger *N*-Acetylierung das 2-Nitromethyl-1-acetyl-benzimidazol lieferte.



In gleicher Weise wie neuerdings von W. RIED und W. STEPHAN<sup>7)</sup> 2-substituierte 4-Hydroxy-chinazoline durch Einwirkung von Imidsäureestern auf Anthranilsäure dargestellt wurden, konnten wir durch Einwirkung des Nitroacetimidsäure-äthylesters auf Anthranilsäure das 4-Hydroxy-2-nitromethyl-chinazolin synthetisieren.



Diese Versuchsergebnisse belegen, daß die STEINKOPFSche Angabe über die Nichtexistenz des Nitroacetimidsäureester-hydrochlorids nicht zutrifft. Wahrscheinlich hat beim Versuch von W. STEINKOPF irgendeine Beimengung der Reagenzien raschen Zerfall des Nitroacetimidsäureester-hydrochlorids verursacht.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der FARBERWERKE HOECHST AG bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>7)</sup> Dissertat. W. STEPHAN, Univ. Frankfurt a. M. 1963.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Nitroacetimidsäure-methylester*: Eine Lösung von 8.6 g (0.1 Mol) *Nitroacetonitril* und 3.5 g (0.11 Mol) absol. *Methanol* in 30 ccm absol. Äther sättigt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit trockenem Chlorwasserstoff. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird stets unter 0° gehalten. Das Reaktionsprodukt läßt man im Tiefkühlschrank bei ca. -15° über Nacht stehen. Die abgeschiedenen schwachgelben Nadeln werden abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 60–70% d. Th., Zers.-P. 70–71°.

Durch Behandlung mit überschüssigem methanol. *Ammoniak* bei -5° wird dieses Produkt in den freien *Nitroacetimidsäure-methylester* übergeführt. Farblose Prismen vom Schmp. 120–123°. Ausb. 50% d. Th.

$C_3H_6N_2O_3$  (118.1) Ber. C 30.51 H 5.12 N 23.72 Gef. C 30.52 H 5.05 N 23.02

*Nitroacetimidsäure-äthylester*: Die Umsetzung erfolgt nach der oben gegebenen Vorschrift. Aus 8.6 g (0.1 Mol) *Nitroacetonitril* und 5.0 g (0.11 Mol) absol. Äthanol werden 13 g (77% d. Th.) nahezu farblose Nadeln des *Hydrochlorids I* erhalten.

Das *Hydrochlorid I* wird durch Behandeln mit überschüssigem äthanol. *Ammoniak* bei -5° in die freie *Base* übergeführt. Farblose Prismen vom Schmp. 86.5°. Ausb. 60% d. Th.

$C_4H_8N_2O_3$  (132.1) Ber. C 36.36 H 6.03 N 21.20 Gef. C 35.85 H 6.00 N 21.10

*Nitroacetimidsäure-n-propylester*: Man erhält das *Nitroacetimidsäure-n-propylester-hydrochlorid* in analoger Weise mit 70–80-proz. Ausbeute. Das *Hydrochlorid* suspendiert man in absol. Äther und tropft eine äquivalente Menge einer 33-proz. wäßrigen Lösung von Kaliumcarbonat unter stetem Umschütteln und starker Kühlung zu. Die äther. Phase wird abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Farblose Prismen vom Schmp. 89–90°. Ausb. 30% d. Th.

$C_5H_{10}N_2O_3$  (146.2) Ber. C 41.10 H 6.85 Gef. C 41.10 H 6.85

*N-Phenyl-nitroacetimidsäure-äthylester*: Einer Lösung von 3.8 g (0.04 Mol) *Anilin* in 20 ccm Methanol wird auf einmal 3.4 g (0.02 Mol) *I* zugefügt, dann 1/2 Stde. auf dem Dampfbad unter Rückfluß gehalten, bei Raumtemperatur über Nacht belassen, die schwachgelbe Kristallmasse abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schwachgelbe Tafeln vom Schmp. 97–98°. Ausb. 21% d. Th.

$C_{10}H_{12}N_2O_3$  (208.2) Ber. C 57.69 H 5.88 N 13.45 Gef. C 57.55 H 5.95 N 13.65

*N,N'-Diphenyl-nitroacetamidin*: In eine bei -15° hergestellte Lösung von 2.5 g (0.015 Mol) *I* in 30 ccm Methanol läßt man unter Rühren eine Lösung von 5.6 g (0.06 Mol) *Anilin* in 20 ccm Methanol derart eintropfen, daß die Temperatur unter 0° bleibt. Danach erhitzt man unter Rückfluß 4 Stdn. auf dem Dampfbad, läßt abkühlen und fällt mit Wasser ein Öl aus, das abgetrennt und mit Äther angerieben wird. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 155–157° (Zers.). Ausb. 24% d. Th.

$C_{14}H_{13}N_3O_2$  (255.3) Ber. C 65.90 H 5.10 N 16.40 Gef. C 65.70 H 4.90 N 16.30

*Nitroacetamidoxim*: In die Suspension von 1.4 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 25 ccm Äther wird eine Lösung von 1.4 g Kaliumcarbonat in 5 ccm Wasser unter Schütteln und Köhlen eingetropt. In dieses Gemisch trägt man 3.4 g (0.02 Mol) *I* so ein, daß die Temperatur nicht über +5° steigt. Zum Schluß werden 10 ccm Methanol zugegeben und das Ganze gut durchgeschüttelt. Das vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid getrennte Filtrat läßt man in einer Schale bei Raumtemperatur abdunsten. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol in nahezu farblosen Prismen vom Schmp. 118–121° (Zers.). Ausb. 35% d. Th.

$C_2H_5N_3O_3$  (119.1) Ber. C 20.17 H 4.23 N 35.29 Gef. C 20.33 H 4.24 N 35.29

*Nitroacetamid-semicarbazon*: 5.5 g (0.05 Mol) *Semicarbazid-hydrochlorid* werden mit 4.5 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Reibschale zerrieben. Dieses Gemisch kocht man in 50 ccm absol. Äthanol auf dem Dampfbad und saugt vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab. Diese Lösung von freiem Semicarbazid wird in einem Eis/Kochsalz-Bad bis  $-15^{\circ}$  abgekühlt. Unter gutem Schütteln trägt man 3.4 g (0.02 Mol) *I* unterhalb von  $0^{\circ}$  ein und beläßt bei Raumtemperatur über Nacht. Der ausgefallene Niederschlag liefert aus Wasser farblose Blättchen, die sich bei ca.  $196^{\circ}$  langsam zersetzen. Ausb. 78% d. Th.

$C_3H_7N_5O_3$  (161.1) Ber. C 22.36 H 4.35 N 43.46 Gef. C 22.55 H 4.55 N 42.95

*Nitroacetamid-phenylhydrazon*: Die Lösung von 2.16 g (0.02 Mol) *Phenylhydrazin* in 15 ccm absol. Methanol wird auf ca.  $-10^{\circ}$  abgekühlt. Dazu trägt man unterhalb von  $0^{\circ}$  1.69 g (0.01 Mol) *I* ein. Es fällt sofort das Phenylhydrazin-hydrochlorid aus, das sich wieder auflöst. Man beläßt ca. drei Tage bei Raumtemperatur. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln vom Schmp.  $174-175^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 41% d. Th.

$C_8H_{10}N_4O_2$  (194.2) Ber. C 49.50 H 5.17 N 28.83 Gef. C 49.20 H 5.00 N 28.90

*ω'-Diphenyl-nitroacetylhydrazidin*: Die tiefrote Mutterlauge vorstehender Verbindung wird bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft. Den Rückstand nimmt man in absol. Äther auf, filtriert von Ungelöstem, dampft ein und nimmt den Rückstand in ca. 5 ccm absol. Methanol auf. Im Tiefkühlschrank bei  $-15^{\circ}$  scheiden sich nach einer Woche tiefrote Nadeln vom Schmp.  $128-130^{\circ}$  (Zers.) ab. Die Ausbeute war sehr gering und reichte nur für die CH-Analyse.

$C_{14}H_{15}N_5O_2$  (285.3) Ber. C 58.94 H 5.25 Gef. C 59.00 H 5.50

*Benzoxazolyl-(2)-nitromethan*: Zu einer Lösung von 2.2 g (0.02 Mol) *o-Amino-phenol* in 10 ccm Methanol wird 3.4 g (0.02 Mol) *I* zugegeben und das Gemisch auf dem Dampfbad 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab und kristallisiert zweimal aus Methanol/Wasser (2:1) um. Braune Nadeln von Schmp.  $78^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 37% d. Th.

$C_8H_6N_2O_3$  (178.2) Ber. C 53.88 H 3.37 N 15.73 Gef. C 53.95 H 3.50 N 15.60

*Benzthiazolyl-(2)-nitromethan*: Die Lösung von 2.5 g (0.02 Mol) *o-Amino-thiophenol* in 8 ccm Methanol wird auf einmal mit 3.4 g (0.02 Mol) *I* versetzt und auf dem Dampfbad  $\frac{1}{4}$  Stde. gekocht. Es fällt ein dicker Niederschlag aus, der nach dem Absaugen in 30 ccm 2*n* NaOH aufgenommen wird. Man filtriert von Ungelöstem ab und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Blättchen vom Schmp.  $125-126^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 36% d. Th.

$C_8H_6N_2O_2S$  (194.2) Ber. C 49.50 H 3.09 N 14.20 Gef. C 49.76 H 3.39 N 14.34

Der in Natronlauge ungelöste Anteil wird aus viel Toluol umkristallisiert. Nahezu farblose Blättchen von Schmp.  $305-306^{\circ}$ . Ausb. 11% d. Th. Diese Substanz wurde durch Misch-Schmp. und Vergleich des IR-Spektrums mit authent. Material als *Bibenzthiazolyl-(2,2')* identifiziert.

$C_{14}H_8N_2S_2$  (268.4) Ber. C 62.65 H 3.00 N 10.51 Gef. C 62.65 H 3.05 N 10.75

*o-Nitroacetyl-amino-anilin*: Die Lösung von 2.2 g (0.02 Mol) *o-Phenylendiamin* in 10 ccm absol. Äthanol wird mit 3.4 g (0.02 Mol) *I* versetzt und auf dem Dampfbad  $\frac{1}{4}$  Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, den man absaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp.  $168-172^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 72% d. Th.

$C_8H_9N_3O_3$  (195.2) Ber. C 49.23 H 4.62 N 21.53 Gef. C 49.40 H 4.60 N 21.30

*2-Nitromethyl-1-acetyl-benzimidazol*: 0.5 g *o*-Nitroacetylamino-anilin werden in 8 ccm *Acetanhydrid* suspendiert und auf dem Dampfbad erwärmt. Das *o*-Nitroacetylamino-anilin löst sich zunächst und dann fällt das ringgeschlossene kristalline Produkt aus. Dieses wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schwachorange Blättchen vom Schmp. 246–250° (Zers.). Ausb. 36% d. Th.

$C_{10}H_9N_3O_3$  (219.2) Ber. C 54.90 H 4.11 N 19.20 Gef. C 54.84 H 4.12 N 19.00

*4-Hydroxy-2-nitromethyl-chnazolin*: 3.40 g (0.02 Mol) *I* werden in 20 ccm Methanol bei –35° gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine Lösung von 1.08 g (0.02 Mol) Natriummethylat in absol. Methanol unter Rühren derart zu, daß die Temperatur nicht über –25° ansteigt. Nun wird eine Lösung von 2.75 g (0.02 Mol) *Anthranilsäure* in 20 ccm absol. Methanol derart eingetropfelt, daß die Temperatur unter 0° bleibt. Anschließend erhitzt man die Mischung 2 Stdn. zum Sieden und läßt über Nacht stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt. Es fällt ein zweiter Niederschlag aus. Die vereinigten Niederschläge werden aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Schmp. 200–202° (Zers.). Ausb. 27% d. Th.

$C_9H_7N_3O_3$  (205.2) Ber. C 52.68 H 3.43 N 20.48 Gef. C 52.95 H 3.50 N 20.19