

# Über halogen- und stickstoffhaltige Derivate aliphatischer Carbonsäuren, 5. Mitt.\*:

Über die Gewinnung von  $\alpha$ -Oximino-carbonsäureestern und ihre Überführung in  $\alpha$ -Ketosäuren

Von

**H. Reinheckel**

Aus dem Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 19. Januar 1967)

Die Umsetzung von  $\alpha$ -Bromcarbonsäureestern mit  $\text{NaNO}_2$  in wäßrig-alkohol. Medium führt zu  $\alpha$ -Oximinoestern, die in zwei isomeren Formen aufgefunden werden, einer *anti*- und einer *syn*-Form. Diese Formen unterscheiden sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften.

Die *anti*-Oximinoester lassen sich in  $\alpha$ -Ketosäuren überführen.

Esters of  $\alpha$ -brominated carboxylic acids can be reacted with sodium nitrite in medium of water/alcohol to give  $\alpha$ -oximino esters, which exist in an *anti*-form and a *syn*-form. These forms are different in their chemical and physical properties. The *anti*-oximino esters can be converted into  $\alpha$ -keto carboxylic acids.

Die Umsetzung von  $\alpha$ -Brompropionsäure- bzw. -buttersäureester mit Natriumnitrit in wäßrig-alkoholischer Lösung zu  $\alpha$ -Oximino-propionsäure- bzw. -buttersäureester ist von *Lepercq*<sup>1</sup> beschrieben worden. Wir haben in einer früheren Arbeit<sup>2</sup> diese Reaktion auf einige  $\alpha$ -Brom- und  $\alpha,\alpha'$ -Dibromdicarbonsäureester übertragen und ganz analog  $\alpha$ -Oximino- bzw.  $\alpha,\alpha'$ -Dioximinodicarbonsäureester erhalten. Über den stöchiometrischen Ablauf dieser Umsetzung bestand bis dahin keine genaue Vorstellung.

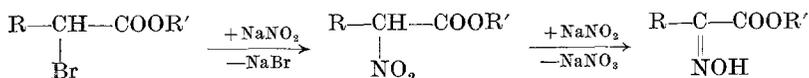
\* 4. Mitt.: *H. Reinheckel* und *D. Rankoff*, Chem. Ber. **95**, 876 (1962).

<sup>1</sup> *G. M. Lepercq*, Bull. Soc. chim. France [3] **9**, 630 (1893); **11**, 295, 883 (1894).

<sup>2</sup> *W. Treibs* und *H. Reinheckel*, Chem. Ber. **89**, 51 (1956).

In den USA hat inzwischen *Kornblum*<sup>3</sup> aus  $\alpha$ -Nitroestern, die er auf andere Art hergestellt hatte, mit Natriumnitrit  $\alpha$ -Oximinoester erhalten. Er beobachtete dabei anfänglich eine vorübergehende Blaugrünfärbung, die er auf intermediäre Bildung eines Pseudonitrols zurückführte und die durch freie salpetrige Säure ausgelöst wird.

Später gelang es *Kornblum* und Mitarbeitern, den ersten Schritt der Reaktion,  $\alpha$ -Bromester  $\rightarrow$   $\alpha$ -Nitroester, zu verwirklichen<sup>4</sup>, also die weitere Umsetzung des Nitroesters zum Oximinoester zu verhindern, indem er durch Zugabe von Phloroglucin die sich bildende salpetrige Säure abfing. Dadurch konnte die Nitrosierung zum Pseudonitrol nicht stattfinden.



Als Lösungsmittel dienten hierbei Dimethylformamid bzw. Dimethylsulfoxid, die sich zuvor bei der Darstellung von Nitroalkanen in *Kornblums* Arbeitskreis bewährt hatten. *Kornblum* stellte auf diese Weise einige niedere  $\alpha$ -Nitrocarbonsäureester dar und gab eine mit guter Ausbeute arbeitende Vorschrift an<sup>5</sup>.

#### $\alpha$ -Oximino fettsäuremethylester

Das Anfangsglied der Reihe, der  $\alpha$ -Oximinoessigsäuremethylester, wurde durch Nitrosierung von Acetessigsäuremethylester erhalten<sup>6</sup>. Einige höhere Oximinosäuren und Äthylester wurden ebenfalls durch Nitrosierung entsprechender Alkylacetessigester, Alkylmalonsäureester bzw. Alkylmalonsäuren dargestellt<sup>7, 8</sup>. Außerdem war  $\alpha$ -Oximino palmitinsäuremethylester zur Charakterisierung des Ketoesters mit Hydroxylamin dargestellt worden<sup>9</sup>. Auch in wäßrig-alkohol. Medium gehen  $\alpha$ -Bromester glatt in  $\alpha$ -Oximinoester über<sup>10</sup>.

Wir haben beobachtet, daß sich in wäßrigem Alkohol die höheren Bromester nicht sofort lösen, sondern allmählich, wenn nämlich die sich bildenden Oximinoester als Lösungsvermittler wirken. Am besten wird so verfahren, daß man die Lösung 14 Tage bei Zimmertemperatur stehenläßt, weil dann die Oximinoester sauberer und in höherer Ausbeute anfallen, als durch 2- bis 3stündiges Kochen. Zur Abtrennung der Oximino-

<sup>3</sup> *N. Kornblum* und *J. H. Eicher*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1494 (1956).

<sup>4</sup> *N. Kornblum*, *R. K. Blackwood* und *J. W. Powers*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2507 (1957).

<sup>5</sup> *N. Kornblum* und *R. K. Blackwood*, Org. Synth. **37**, 44 (1957).

<sup>6</sup> *L. Bouveault* und *A. Wahl*, Bull. Soc. chim. France [3] **31**, 678 (1904).

<sup>7</sup> *R. H. Barry* und *W. H. Hartung*, J. org. Chemistry **12**, 460 (1947).

<sup>8</sup> *J. Parrod* und *M. Rahier*, C. R. hebdom. Sé. Acad. Sci. **224**, 663 (1947).

<sup>9</sup> *Ts. Kuwata*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 559 (1938).

<sup>10</sup> *H. Reinheckel*, Mber. Dt. Akad. Wiss. Berlin **1**, 42 (1959).

ester von nicht umgesetztem Bromester und Nebenprodukten werden sie aus der ätherischen Lösung der Rohprodukte mit verdünnter Lauge ausgezogen. Bei den höheren Gliedern muß auf diese Reinigung wegen der dabei auftretenden Emulgierungstendenz verzichtet werden, jedoch haben die höheren Oximinoester so hohe Schmelzpunkte und sind so hinreichend schwer löslich, daß sie bequem durch Umkristallisation sauber erhalten werden. Die Ausbeuten an Oximinoester liegen zwischen 60—70% d. Th., bei den höheren Gliedern zwischen 25—40% (bereits zweimal umkristallisiert).

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (*DNPH*) geben die Oximinoester leicht die entsprechenden 2,4-Dinitrophenylhydrazone (*DNP*), die zur weiteren Charakterisierung dienen.

Ein Vergleich der Schmelzpunkte (vgl. Tab. 3) zeigt in der Reihe der Oximinoester ein Alternieren, wobei die Derivate der ungeradzahligten Fettsäuren niedrigere Schmelzpunkte als die der geradzahligten aufweisen. Da die Oximinoester um so besser in Benzin löslich sind, je tiefer ihr Schmelzpunkt liegt, lösen sich die ungeradzahligten Glieder erheblich besser als die geradzahligten. Das Minimum im Schmelzpunkt (Maximum der Löslichkeit) liegt bei C<sub>7</sub>. Bei den *DNP* (vgl. Tab. 4) dagegen ist von C<sub>3</sub> bis C<sub>18</sub> ein steter Abfall der Schmelzpunkte festzustellen; eine Ausnahme bildet lediglich das *DNP*-C<sub>5</sub>, das trotz mehrmaliger Darstellungen stets bei 135° C schmilzt, also reichlich 10° „zu tief“.

Daneben wurden analog noch der  $\alpha$ -Oximinocaprinsäure- und -caprylsäureäthylester und ihre *DNP* dargestellt.

### Isolierung der isomeren Substanzen

Wie die Arbeiten von *Hantzsch* und *Bamberger* zeigten, können Oxime in zwei geometrisch isomeren Formen auftreten, den *syn*- und *anti*-Formen.

Von Oximen komplizierter Ketone oder von Oximen, die außerdem andere funktionelle Gruppen tragen, ist jedoch meist nur eine Form aufgefunden worden. So ist auch von den bisher bekannten Oximinosäuren oder -estern nur jeweils eine Form beschrieben. Aus diesem Grunde hatten wir nicht damit gerechnet, neben den normalen Oximinoestern noch isomere Formen aufzufinden.

Die höheren Oximinoester haben wir, wie bereits erwähnt, nicht über ihre Laugenlöslichkeit von den Nebenprodukten abgetrennt, sondern durch zweimalige Kristallisation des Rohproduktes aus Benzin. Die Ausbeuten dieser sauberen Produkte liegen deutlich tiefer als die an laugenlöslichen Rohprodukten der niederen Glieder. Aus den Mutterlaugen kann aber kein weiterer Oximinoester gewonnen werden.

Dagegen gelingt es, durch verschiedenartige Kristallisationen aus Benzin und später Methanol in geringerer Menge Substanzen zu isolieren, die zwar die gleichen Analysen wie die Oximinoester ergeben, sich aber in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften stark von jenen unter-

scheiden. Am Beispiel der entsprechenden Palmitinsäurederivate sei dies demonstriert:

Tabelle 1. Eigenschaften des  $\alpha$ -Oximinopalmitinsäuremethyl-esters und seines Isomeren

Eigenschaften	$\alpha$ -Oximinopalmitinsäure- methylester	Isomeres
Kristallform	mikrokristalline Nadeln	leichte glänzende Blättchen
Schmp., °C	93—94	58,5—59,5
Löslichkeit in Benzin	gering	gut
Löslichkeit in Methanol	gut	gering
Löslichkeit in NaOH	in der Wärme löslich	unlöslich
Chemische Reaktionsfähigkeit	gut	gering

Ganz analoges gilt für die Isomeren der Oximinoester  $C_{14}$ ,  $C_{18}$  und  $C_{22}$ , die ebenfalls aus den Mutterlaugen der durch Kristallisation gereinigten Oxime gewonnen werden können. Bei den niederen Gliedern dagegen müssen sich die Isomeren infolge ihrer Unlöslichkeit in Laugen in der nach der alkalischen Extraktion zurückbleibenden ätherischen Lösung befinden. Tatsächlich gelingt durch Kristallisation die Isolierung einiger Isomeren ( $C_{12}$ ,  $C_{14}$ ). Allerdings ist die Reingewinnung durch den tiefen Schmelzpunkt und vor allem durch die bessere Löslichkeit in Methanol erschwert (entscheidend für die relativ gute Reinigung der höheren Isomeren ist ihre Schwerlöslichkeit in Methanol, nachdem sie einmal hinreichend von anderen Nebenprodukten befreit sind).

Bei den niederen flüssigen Homologen ist eine Reindarstellung nur bei  $C_4$  gelungen. Fraktionierte Destillation der nicht in Lauge löslichen Anteile führt in den anderen Fällen zu konstant siedenden Fraktionen, in denen die Isomeren angereichert und auch nachgewiesen werden können (wie im folgenden Abschnitt ausgeführt wird), die sich aber nicht weiter auftrennen lassen. Tab. 2 gibt eine Gegenüberstellung der Schmelzpunkte von höheren  $\alpha$ -Oximinocarbonsäureestern und ihren *syn*-Isomeren.

Tabelle 2

Carbonsäure, Kettenlänge	$\alpha$ -Oximinoester Schmp., °C	Isomeres Schmp., °C
$C_{12}$	84	38,5—39,5
$C_{14}$	87—88,5	49—49,5
$C_{16}$	93—94	58,5—59,5
$C_{18}$	96—97	64—65,5
$C_{22}$	100,5—101,5	69—71

Tabelle 3.  $\alpha$ -Oximino-carbonsäureester aus  $\alpha$ -Brom-carbonsäureester und Natriumnitrit

$\alpha$ -Oximino . . . ester	Isomeres	Methode	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C	Kristallform	Bruttoformel
-buttersäuremethyl-	<i>syn</i> -	*	4,5	**	farbloses Öl	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> †
-valeriansäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	54,5	52—52,5	Nadeln aus Benzin ( <i>Bn</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> †
-capronsäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	63	63—64	Nadeln aus Petroläther ( <i>PÄ</i> )	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> †
-capronsäureäthyl-	<i>anti</i> -	A	42	51—52,5	Nadeln aus <i>PÄ</i>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> †
-nonansäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	68	45—46,5	Nadeln aus <i>Bn</i>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> †
-caprylsäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	66	71—72	Nadeln aus <i>PÄ</i>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> †
-caprylsäureäthyl-	<i>anti</i> -	A	49	52—53,5	Nadeln aus <i>PÄ</i>	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> †
-pelargonsäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	67	51,5—52,5	Nadelchen aus <i>PÄ</i>	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> †
-caprinsäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	65	77,5—78,5	Nadelchen aus <i>Bn</i>	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> †
-undecansäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	69	64,5—65	Nadeln aus <i>Bn</i>	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> †
-laurinsäuremethyl-	<i>anti</i> -	A	51	84	Nadeln aus <i>Bn</i>	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> †
-myristinsäuremethyl-	<i>syn</i> -	C	3,5	38,5—39,5	glänzende Blättchen aus Methanol	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>anti</i> -	B	48	87—88,5	Nadelchen aus <i>Bn</i>	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>syn</i> -	C	2,5	49—49,5	Blättchen aus Methanol	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>syn</i> -	D	4,6	49—49,5	Blättchen aus Methanol	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> †
-palmitinsäuremethyl-	<i>anti</i> -	B	41	93—94††	Nadelchen aus <i>Bn</i>	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>syn</i> -	D	7,4	58,5—59,5	glänzende Blättchen aus Methanol	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> †
-stearinsäuremethyl-	<i>anti</i> -	B	26	96—97	Nadelchen aus <i>Bn</i>	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>syn</i> -	D	4,5	64—65,5	kleine Nadeln aus Methanol	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> †
-behensäuremethyl-	<i>anti</i> -	B	55	100,5—101,5	unregelmäßige Kriställchen aus <i>Bn</i>	C <sub>19</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub> †
	<i>syn</i> -	D	8,0	69—71	unregelmäßige Kriställchen aus Methanol	C <sub>23</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>3</sub> †

\* Durch Destillation des laugenlöslichen Anteils.

\*\* Sdp. 111°/0,2 Torr;  $n_D^{20}$  1,4582.

† Die Analyse (CH, N) gab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

†† Lit.: 92° C<sup>9</sup>.

Tabelle 4.  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester-2,4-dinitrophenylhydrazone aus  $\alpha$ -Oximinocarbonsäureestern

$\alpha$ -Keto- . . . . . ester- 2,4-dinitrophenylhydrazon	Schmp., °C	Kristallform	Bruttoformel
-propionsäuremethyl-	183—184	gelbbraune Nadeln aus Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-buttersäuremethyl-	149—150	zitronengelbe, prismatische Säulen aus Methanol	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-valeriansäuremethyl-	135	zitronengelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-caprionsäuremethyl-	146,5—147,5	zitronengelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-capronsäureäthyl-	120	gelbe Nadeln aus Äthanol	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ††
-önanthensäuremethyl-	144—145	zitronengelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-caprylsäuremethyl-	140—141	gelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ††
-pelargonsäuremethyl-	94—95,5*	gelbe Nadeln aus Äthanol	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ††
-caprylsäureäthyl-	137,5—138,5	gelbe, filzige Nadeln aus Methanol	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-caprinsäuremethyl-	137—138	gelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-undecansäuremethyl-	136,5—137,5	gelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-laurinsäuremethyl-	135—135,5**	gelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-tridecansäuremethyl-	134—135	zitronengelbe Nadeln aus Methanol	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-myristinsäuremethyl-	131,5—132**	gelbe, filzige Nadelchen aus Äthanol	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-palmitinsäuremethyl-	130**	gelbe Nadelchen aus Methanol	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-stearinsäuremethyl-	127,5**	gelbe, filzige Nadelchen aus Benzol	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †
-behensäuremethyl-	126—126,5	gelbliche Nadelchen aus Benzol	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> †

\* Lit.: 93° 22.

\*\* Der Mischschmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus dem *syn*-Isomeren zeigt keine Depression.

† Die Analyse (CH, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

†† Die Analyse (N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

### Chemische Konstitutionsaufklärung\* der isomeren $\alpha$ -Oximino-carbonsäureester

Die schon auf Grund des Löslichkeitsverhaltens zu vermutende Struktur wird durch die weiteren Untersuchungen bestätigt. Die Oximinoester erweisen sich als die normale, bei Oximen einfacher Ketone oder Aldehyde stabile *anti*-Form, während den Isomeren eine *syn*-Struktur zuzuschreiben ist<sup>10</sup>.

Die sonst instabile *syn*-Form wird durch die Möglichkeit zur Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke und damit eines pseudoaromatischen 6-Ringes infolge des erheblichen Energiegewinnes in ungewöhnlichem Maße stabilisiert\*.

Beim Isomeren sind die beiden, die Eigenschaften des Oximinoesters bedingenden Gruppierungen maskiert; das Molekül hat also infolge des langen Alkylrestes vorwiegend paraffinischen Charakter. Das macht sich im tiefen Schmelzpunkt bemerkbar, ebenso fehlt die für echte Oxime charakteristische Laugenlöslichkeit. Schließlich bedingt der paraffinische Charakter des Isomeren die sehr gute Löslichkeit in Benzin sowie die ausgesprochen geringe in Methanol, die mit fallender C-Zahl des Restes R allerdings ansteigt.

Auch im chemischen Verhalten unterscheiden sich die beiden Formen sehr. Während die Oximinoester schon unter milden Bedingungen (alkoholisch-phosphorsaure Lösung von *DNP* bei Zimmertemperatur) das *DNP* geben, bleiben die Isomeren unverändert. Erst unter energischeren Bedingungen (mineralsauer-alkoholische Lösung bei Siedetemperatur) ergeben die Isomeren entsprechende *DNP*. Aber während dabei die Oximinoester in 1—2 Minuten quantitativ ins *DNP* übergehen, setzen sich die Isomeren selbst bei fünfständigem Kochen nur zum Teil um. Gleiches gilt für die Reaktion mit *o*-Phenylendiamin zu substituierten Chinoxalinen\*\*. Bei zwei- bis dreifachen Reaktionszeiten (im Vergleich mit den Oximinoestern) ist der Umsatz zu den Chinoxalin-Derivaten noch unvollständig. Mit Phenylisocyanat reagieren nur die Oximinoester, die *syn*-Isomeren bleiben unverändert<sup>11</sup>. Nicht umgesetztes *syn*-Isomeres kann leicht an seiner charakteristischen Blättchenform erkannt werden. Die aus den *syn*-Isomeren erhaltenen *DNP* oder Chinoxaline sind mit den aus den echten Oximinoestern dargestellten identisch.

Auch die bei den niederen Homologen durch Destillation erhaltenen Fraktionen, in denen die Isomeren angereichert sind, geben die gleichen *DNP* oder Chinoxaline wie die zugehörigen Oximinoester.

\* Die physikalische Konstitutionsaufklärung (Dipolmoment, NMR, IR) wird in einer gesonderten Veröffentlichung abgehandelt.

\*\* Veröffentlichung in Vorbereitung.

<sup>11</sup> A. Jovitscheff, H. Reinheckel, N. Bontscheff und S. Spassov, *Mh. Chem.* **96**, 1639 (1965).

$\alpha$ -Ketofettsäuren

$\alpha$ -Ketofettsäuren sind in verschiedener Hinsicht interessante Substanzen. Für ihre Synthese sind nur wenige allgemein anwendbare Methoden bekannt. Am meisten geübt wird die von *Adickes* und *Andresen*<sup>12</sup> angegebene Kondensation von Fettsäureestern mit Oxalester unter der Einwirkung von Na- oder K-Äthylat. Die Spaltung der substituierten Oxal-essigester führt zu den um ein C-Atom (im Vergleich zu den Ausgangssäuren) vermehrten  $\alpha$ -Ketosäuren<sup>13</sup>. Eine entscheidende Verbesserung bei der Kondensation gibt *Schreiber* an<sup>14</sup>, indem er Natriumhydrid als Kondensationsmittel benutzt und die Verseifung der Alkyloxalessigester mit HBr/Eisessig durchführt. Er erhält so von der  $\alpha$ -Ketovaleriansäure bis zur  $\alpha$ -Ketononadecansäure Ausbeuten bis zu 70%.

Nach einem anderen Verfahren reagieren Fettsäurebromide mit CuCN zu  $\alpha$ -Ketosäurenitrilen, die nach einem Patent zu den Ketosäuren verseifbar sind<sup>15</sup>. Nach *Kaufmann*<sup>16</sup> lassen sich Vinylalkylketone (aus Fettsäurechloriden und Äthylen über  $\beta$ -Chloräthylketone) mit KMnO<sub>4</sub> vorsichtig zu  $\alpha$ -Ketosäuren oxydieren, die gleichfalls ein C-Atom mehr als die Ausgangssäure besitzen.

Unter Erhaltung der Kohlenstoffkette arbeitet eine Methode, die über  $\alpha$ -Brom- und  $\alpha$ -Hydroxyfettsäure durch Oxydation des Methylesters mit CrO<sub>3</sub> zum  $\alpha$ -Ketosäuremethylester und daraus zur freien Säure gelangt<sup>9,17</sup>.

Ein interessanter Weg, der auf Arbeiten von *Kröhnke* zurückgeht und auf den *Michalski* hinweist, führt glatt und allgemein von Phenacyl- oder Acalkylbromiden über Pyridiniumsalz, Nitron und „rotes Anil“ zur  $\alpha$ -Ketosäure<sup>18</sup>.

Daneben sind noch einige Synthesen bekannt, die spezieller Natur sind bzw. von anderen Stoffen als den Fettsäuren ausgehen<sup>19-23</sup>.

Durch die Verseifung der von uns dargestellten  $\alpha$ -Oximinoester zu den entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren wäre ein zweiter Weg gegeben, diese unter Erhaltung der Kohlenstoffkette aus Fettsäuren zu gewinnen.

<sup>12</sup> *F. Adickes* und *G. Andresen*, Ann. Chem. **555**, 41 (1943).

<sup>13</sup> *E. Vogel* und *H. Schinz*, Helv. chim. Acta **33**, 116 (1950).

<sup>14</sup> *J. Schreiber*, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1361.

<sup>15</sup> VEB Schering Adlershof D. P. [DDR] 9569 (1955).

<sup>16</sup> *H. P. Kaufmann* und *W. Stamm*, Chem. Ber. **91**, 2121 (1958).

<sup>17</sup> *S. Bergström*, *G. Aulin-Erdtmann*, *B. Rolander*, *E. Stenhagen* und *S. Östling*, Acta chem. Scand. **6**, 1157 (1952).

<sup>18</sup> *J. Michalski*, J. prakt. Chem. [4] **8**, 186 (1959).

<sup>19</sup> *Th. Wieland*, Chem. Ber. **81**, 314 (1948).

<sup>20</sup> *S. Ss. Kagan*, Iswestija Akademii Nauk SSSR **1957**, 1486; Chem. Abstr. **52**, 7156f (1958).

<sup>21</sup> *J. P. Schaefer* und *J. Carey*, J. Org. Chem. **24**, 1825 (1959).

<sup>22</sup> *Th. Cuvigny*, Ann. Chimie [13] **1**, 475 (1956).

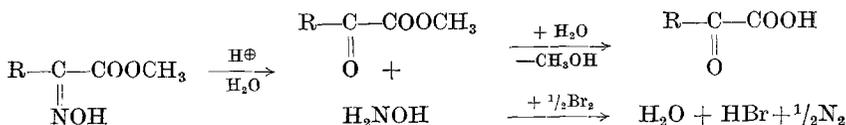
<sup>23</sup> *H. Moureu*, *P. Chovin* und *L. Petit*, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] **19**, 442 (1952).



Für die Darstellung der Ketosäuren kommen also nur 3 Wege in Betracht, nämlich die Hydrolyse der Oximinoester unter den Bedingungen einer Wasserdampfdestillation sowie die oxydative Spaltung mittels Brom oder Eisen(III)-chlorid. Die  $\alpha$ -Ketolaurinsäure kann auf diesen 3 Wegen in etwa gleicher Ausbeute erhalten werden. Bei der Hydrolyse besteht das Wasserdampfdestillat aus Ketosäure, Ketosäureester und Undecansäurenitril. Durch Neutralisation einer Ätherlösung mit verdünnter Natronlauge fällt das schwerlösliche Natriumsalz aus. Die restliche Lösung muß erst wieder mit Salzsäure verseift werden, damit der Esteranteil in Säure übergeht und erneut als Natriumsalz isoliert werden kann.

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen bei der Oxydation mit Eisen(III)-chlorid in Salzsäure vor. Aus der dunkel gefärbten Oxydationslösung wird das Reaktionsprodukt ebenfalls mit Wasserdämpfen übergetrieben.

Am schnellsten verläuft die Oxydation mit Brom. Nach einer kurzen Induktionszeit, bei der ein Teil Oximinoester zu Ketoester und Hydroxylamin hydrolysiert wird, entwickelt sich die Reaktion durch den bei der Oxydation des Hydroxylamins entstehenden Bromwasserstoff autokatalytisch weiter. Das Brom kann deshalb in rascher Folge zugegeben werden. Die sich bildende Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig verseift gleichzeitig den  $\alpha$ -Ketoester, so daß beim Eingießen in Wasser sich abscheidende Ketosäuren sofort ins Natriumsalz übergeführt und in dieser Form gereinigt werden können.



Zur Darstellung der  $\alpha$ -Ketomyristinsäure bringt die Hydrolyse wesentlich schlechtere Ausbeuten. Die Säure und auch ihr Methylester sind viel schwerer wasserdampflichflüchtig als die Homologen  $\text{C}_{12}$ , bleiben deshalb länger im Gleichgewicht mit Hydroxylamin und ergeben daher nach der oben angeführten Reaktionsgleichung Tridecansäurenitril als Hauptprodukt. Auf eine oxydative Spaltung mit Eisen(III)-chlorid wird aus demselben Grund verzichtet. Die Oxydation mit Brom führt wiederum in guter Ausbeute zu Ketosäure.

$\alpha$ -Ketopalmitinsäure und  $\alpha$ -Ketostearinsäure werden nur mittels Brom aus den Oximinoestern gewonnen.

Die Löslichkeit der Natriumsalze der  $\alpha$ -Ketosäuren in Äthanol nimmt mit steigender Kettenlänge ab. Während das Salz bei  $\text{C}_{12}$  aus reinem Äthanol umkristallisiert wird, muß bei  $\text{C}_{14}$  60—70proz. Alkohol benutzt werden.

Die Natriumsalze  $\text{C}_{16}$  und  $\text{C}_{18}$  sind in reinem Äthanol kaum noch löslich und werden aus 50proz. Alkohol kristallisiert. Die Ausbeuten an umkristallisiertem Natriumsalz sind bei  $\text{C}_{12}$  recht gering, nämlich nach allen drei

Methoden etwa 15%, steigen aber bei den höheren Homologen an und liegen bei C<sub>14</sub> und C<sub>18</sub> um 45–50% d. Th. Die Zersetzung der sauberen Natriumsalze zu den freien Säuren verläuft mit Ausbeuten zwischen 80 bis 90% d. Th. Auf Oximinoester bezogen liegen die Ausbeuten etwa bei 35%, auf Fettsäure bezogen bei 10–12%.

Die in der Literatur bekannten Methoden arbeiten, auf Fettsäure bezogen, ebenfalls nicht mit besseren Ausbeuten. Daher kann, je nachdem, ob geradzahlige oder ungeradzahlige Ketosäuren dargestellt werden sollen, zwischen den unter Erhaltung der Kohlenstoffanzahl oder den unter Vermehrung um ein Kohlenstoffatom verlaufenden Methoden gleichberechtigt gewählt werden.

Herrn Dr. F. Falk möchte ich für die unter seiner Leitung durchgeführten Mikroanalysen danken.

### Experimenteller Teil

#### *α-Oximino-carbonsäureester*

##### *Methode A*

1 Mol  $\alpha$ -Bromcarbonsäureester wird in 2 l Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 175 g ( $\sim 2,5$  Mol) NaNO<sub>2</sub> in 520 ml Wasser zusammengegeben. Bis zum Bromester C<sub>9</sub> entstehen sofort homogene Lösungen, die sich rasch gelb färben. Ab C<sub>10</sub> fallen beim Zusammengeben wachsende Mengen an Bromester aus, die sich im Zuge der Umsetzung lösen. Die Reaktion ist bei den niederen Gliedern nach 2 Wochen, bei den höheren nach 3 Wochen beendet. Der Alkohol wird im Vak. abgezogen, wobei sich das Reaktionsprodukt als gelbes Öl (bis C<sub>12</sub>) bzw. feste Kristallmasse (ab C<sub>14</sub>) abscheidet. Es wird in Äther aufgenommen und mit Wasser mehrmals gewaschen.

Die Isolierung des Oximinoesters erfolgt durch Ausschütteln des Äthers mit einer eisgekühlten Lösung von 70 g KOH in 500 ml Wasser, wobei die alkal. Flüssigkeit eine tiefgelbe Färbung annimmt. Der wäbrig-alkal. Teil wird noch einmal ausgeäthert und unter Eiskühlung mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur Entfärbung versetzt. Der in Freiheit gesetzte Oximinoester wird in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleibt der rohe Oximinoester als farblose Kristallmasse.

##### *Methode B*

Bei den höheren Gliedern (ab C<sub>14</sub>) unterbleibt das Ausziehen mit Lauge. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wird sofort über Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Der rohe Oximinoester wird von den Nebenprodukten durch zweimalige Kristallisation aus Benzin getrennt.

#### *syn-Isomeres*

##### *Methode C*

Die bei der Methode A nach dem alkal. Auszug zurückbleibende äther. Lösung enthält das *syn*-Isomere. Sie wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Das zurückbleibende,

Tabelle 5.  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren aus  $\alpha$ -Oximinocarbonsäureestern

$\alpha$ -Keto.....säure	Ausb., [% d. Th.] Na-Salz	[% d. Th.] freie Säure <sup>[a]</sup>	Schmp., °C	Kristallform	Bruttoformel†
-laurin-	17 [b] [c]	88	55—56*	Blättchen aus Petroläther	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>
-myristin-	48 [d]	72	63—64	Blättchen aus Benzin	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>
-palmitin-	24	87	69,5***	weiche Nadeln aus Benzin	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
-stearin-	44	83	72—73††	winzige, fettige Kristalle aus Benzin	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>

[a] Bezogen auf eingesetztes Na-Salz.

[b] Hydrolytische Spaltung durch Wasserdampfdestillation mit konz. HCl, Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit verd. NaOH, dann konz. Sodalösung, liefert 17% Na-Salz.

[c] Oxydation durch 7stdg. Kochen mit wasserfreiem Eisen(III)-chlorid und Wasserdampfdestillation gibt 12% Na-Salz.

[d] Hydrolytische Spaltung wie unter [b] liefert 4,5% Na-Salz (Hauptprodukt Tridecansäurenitril, Sdp.<sub>10</sub> 151—152°;  $n_D^{25}$  1,4379; 42%).

† Die Analysen der 4 Verbindungen (CH) ergaben Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

\* Lit.: 56,5—57°<sup>12</sup>.

\*\* Lit.: 63,8°<sup>33</sup>.

\*\*\* Lit.: 69°<sup>9</sup>.

†† Lit.: 74,3—74,6°<sup>17</sup>.

<sup>33</sup> K. Stb. *Nargand* und B. W. *Bhade*, J. Indian chem. Soc. 8, 237 (1931).

laugenunlösliche viskose Öl wird in Benzin (Sdp. 60—70°) gelöst und auf — 20° abgekühlt. Dabei fallen farblose Kristalle aus, die nochmals aus Benzin durch Abkühlen auf — 20° umkristallisiert werden. Die weitere Reinigung des Isomeren gelingt durch Wechseln des Lösungsmittels auf Methanol. Bei — 20° fällt das Isomere erstmals in Form der charakteristischen Blättchen an.

#### *Methode D*

Die nach der Methode B anfallenden Mutterlaugen werden um ein Drittel ihres Volumens eingeengt, wobei zunächst noch geringe Mengen an Oximinoester ausfallen. Anschließendes Abkühlen auf — 20° und mehrmalige Kristallisation der ausgefallenen Substanz aus Benzin, später Methanol, ergibt das *syn*-Isomere.

Spezielle Angaben, wie Ausbeuten und physikalische Daten der erhaltenen  $\alpha$ -Oximinocarbonsäureester sowie der entsprechenden  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester-2,4-dinitrophenylhydrazone sind in Tab. 3 und 4 zusammengestellt.

#### *$\alpha$ -Ketocarbonsäuren*

Zu einer Lösung von 0,037 Mol  $\alpha$ -Oximinocarbonsäureester in 100 ml Eisessig und 20 ml Wasser wird bei 80° eine Lösung von 4 g Brom in 20 ml Eisessig getropft. Die Entfärbung des Broms unter Stickstoffentwicklung verläuft anfangs langsam, später wird in dem Maße zugetropft, als Entfärbung eintritt. Anschließend wird noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei die Lösung durch Zugabe von Wasser gerade noch homogen gehalten wird. Die rohe Ketosäure wird mit 150 ml Wasser ausgefällt und nach dem Erkalten von der Essigsäure abgetrennt. In Äther aufgenommen, wird die Lösung mit Wasser gewaschen und die Säure mit NaOH als Natriumsalz ausgefällt, das abgetrennt, getrocknet und aus Äthanol oder wäßrigem Äthanol umkristallisiert wird.

Die freie Ketosäure erhält man, indem das Na-Salz in heißem Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure versetzt wird. Der beim Abkühlen erstarrende Kristallkuchen wird in Äther aufgenommen. Trocknen und Verdampfen des Äthers sowie Kristallisation aus Benzin geben reine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure. Ausbeuten und physikal. Daten sind in Tab. 5 aufgezeigt.