

Über halogen- und stickstoffhaltige Derivate aliphatischer Carbonsäuren, 7. Mitt.¹:

Über Gewinnung und Reaktionen von α -Nitrocarbonsäureestern

Von

H. Reinheckel und G. Tauber*

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

(Eingegangen am 11. März 1967)

α -Brom- α -methylcarbonsäureester werden in wäßrigem Alkohol mit NaNO_2 zu den entsprechenden α -Nitrocarbonsäureestern umgesetzt. Einige dieser Nitroester können als Amide charakterisiert werden.

Aktivierende Gruppen (Benzyl- oder Acetylgruppe) verringern die Stabilität solcher tertiären α -Nitroester und führen zu Folgereaktionen.

Esters of α -bromo- α -methyl carboxylic acids are reacted with NaNO_2 in water/alcohol to give esters of the corresponding α -nitro carboxylic acid. Some of these nitro esters can be characterized as amides. Activating groups (benzyl or acetyl group) decrease the stability of such tertiary α -nitro esters and give consecutive reactions.

N. Kornblum und Mitarbeiter² zeigten, daß α -Bromcarbonsäureester mit Natriumnitrit in α -Nitrocarbonsäureester übergehen, wenn man Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel benutzt und mittels Phloroglucin die freiwerdende salpetrige Säure abfängt. Ohne Zusatz von Phloroglucin bewirkt salpetrige Säure Reaktion der α -Nitro-

* Auszug aus der Dissertation G. Tauber, Leipzig 1958.

¹ 6. Mitt.: H. Reinheckel, Mh. Chem. **98**, 1437 (1967).

² N. Kornblum, R. K. Blackwood und J. W. Powers, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2507 (1957); N. Kornblum und R. K. Blackwood, Org. Syntheses **37**, 44 (1957).

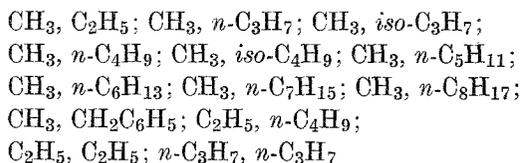
ester über die Stufe der Pseudonitrole zu α -Oximinocarbonsäureestern³. Wir haben kürzlich die Synthese dieser α -Oximinoester aus Bromestern in wäßrig-alkoholischem Medium beschrieben⁴.

Auch in diesem Milieu verläuft die Umsetzung sicher über die Stufe der Nitroester. Bei α -alkylsubstituierten α -Bromestern (tertiären α -Bromestern) muß dagegen die Reaktion mit Natriumnitrit bei den α -Nitroestern beendet sein. Im folgenden zeigen wir, daß sich tertiäre α -Nitrocarbonsäureester in wäßrig-alkoholischem Medium leicht aus entsprechenden Bromestern gewinnen lassen.

α -Brom- α -alkylcarbonsäuremethylester

Die zur Bromierung benötigten α -Alkylfettsäuren werden am besten durch Malonestersynthese dargestellt, wobei man zuerst den kürzeren Alkylrest (vorwiegend die Methylgruppe) in das Malonester-Molekül einführt.

Die auf diese Weise dargestellten disubstituierten Malonsäurediäthylester



werden nach der alkalischen Verseifung bei 180—200° C zu den disubstituierten Essigsäuren (α -Alkylcarbonsäuren) decarboxyliert. Die Bromierung erfolgt über die Säurechloride. Veresterung mit Methanol führt zu den α -Bromdiälylessigsäuremethylestern (α -Brom- α -alkylcarbonsäuremethylestern; vgl. Tab. 1).

α -Nitro- α -alkylcarbonsäuremethylester

α -Nitrofettsäureester waren vor den Arbeiten von *Kornblum* nur in schlechter Ausbeute erhältlich. Dabei beschränkte man sich auf die direkte oder indirekte Nitrierung der Monoalkylmalonester^{3, 5}, Natriumalkylmalonester⁶ und Monoalkylmalonsäurehalbester⁷ und ihre Spaltung zu den entsprechenden α -Nitro- (C₂ bis C₇) und α, α -Dinitrocarbonsäureäthylestern (C₂ bis C₆).

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

⁴ *H. Reinheckel*, *Mh. Chem.* **98**, 1217 (1967).

⁵ *W. Steinkopff* und *A. Supan*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **43**, 3239 (1910).

⁶ *W. D. Emmons* und *J. P. Freeman*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4391 (1955).

⁷ *L. W. Kissinger* und *H. E. Ungnade*, *J. org. Chemistry* **23**, 1340 (1958).

Tabelle 1. α -Brom- α -alkylcarbonsäuremethylester

α -Brom- α -methyl- carbonsäuremethylester	Ausb., % d. Th.	Sdp., ° C/Torr	n_D^{20}	d_4^{25}	Summenformel*	Mol.- Gew.
- <i>n</i> -valeriansäure-	75	75—77/10	1.4564	1.3054	$C_7H_{13}BrO_2$	209,1
- <i>n</i> -capronsäure-	75	88—90/10	1.4575	1.2410	$C_8H_{15}BrO_2$	223,1
- γ -methyl- <i>n</i> -valeriansäure-	78	76—76.5/9	1.4580	1.2447	$C_8H_{15}BrO_2$	223,1
- δ -naphthensäure-	68	97—99/10	1.4588	1.2109	$C_9H_{17}BrO_2$	237,2
- <i>n</i> -caprylsäure-	68	114—118/9	1.4584	1.1797	$C_{10}H_{19}BrO_2$	251,2
-pelargonsäure-	77	132—133/16	1.4598	1.1561	$C_{11}H_{21}BrO_2$	265,2
-caprinsäure-	56	117—120/1,3	1.4608	1.1337	$C_{12}H_{23}BrO_2$	279,2
- β -phenylpropionsäure-	30	98—99/0,9	1.5378	1.3490	$C_{11}H_{13}BrO_2$	257,2

* Die Br-Bestimmung ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlengrenzen übereinstimmen.

Kornblum hatte zuerst durch Umsetzung von α -Jodfettsäureestern mit $AgNO_2$ in teilweise erheblichen Reaktionszeiten α -Nitrofettsäureäthylester der Kettenlänge C_2 bis C_6 erhalten⁸. Erst die eingangs zitierten Arbeiten von *Kornblum* ermöglichen eine bequeme Darstellung der α -Nitroester.

Diese *Kornblum*-Synthese haben wir früher auf höhere Glieder übertragen und dabei α -Nitrolaurinsäure- und α -Nitrostearinsäuremethylester dargestellt⁹. Auch der α -Nitroisobuttersäureäthylester ist auf diesem Wege erhalten worden. Der entsprechende Methylester bildete sich auf anderem Wege durch Vereinigung von NO_2 mit Radikalen, die bei der Zersetzung von Dimethyl- α, α' -azoisobutyrate entstehen¹⁰. Höhere α -alkyl-substituierte α -Nitrocarbonsäuremethylester sind unseres Wissens nicht beschrieben.

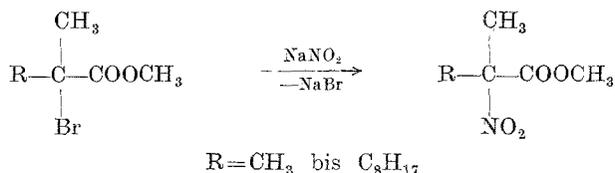
Die Umsetzung der α -Brom- α -alkylcarbonsäureester mit Natriumnitrit erfolgt unter ähnlichen Bedingungen wie die Umsetzung der unsubstituierten α -Bromester⁴, nur wird die Reaktion nicht bei Zimmertemperatur, sondern unter Rückfluß des Lösungsmittels (wäßriger Alkohol) durchgeführt.

⁸ *N. Kornblum, M. E. Chalmers und R. Daniels, J. Amer. chem. Soc. 77, 6654 (1955).*

⁹ *H. Reinheckel und D. Rankoff, Chem. Ber. 95, 876 (1962).*

¹⁰ *J. F. Tilney-Bassett und W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] 1957, 3129.*

Mehrständiges Kochen führt in durchschnittlich 60% Ausbeute zu den entsprechenden α -Nitroestern.



Diese Umsetzung gelingt nur, wenn die eine Alkylgruppe ein Methylrest und die zweite ihrerseits nicht α -verzweigt ist (wie z. B. der Isopropylrest). Die α -Bromester der Methylisopropylelessigsäure (α,β -Dimethylbuttersäure) oder der Diäthyl-, Di-*n*-propyl- und Äthylbutylelessigsäure bleiben unverändert und können zurückgewonnen werden. Hier scheint eine sterische Hinderung vorzuliegen, da die genannten Bromester auch nicht mit Natriumjodid in die Jodester übergeführt werden können (*Finkelstein*-Reaktion).

Der α -Brommethylisobutylelessigsäuremethylester (α -Brom- α,γ -dimethylvaleriansäuremethylester) dagegen reagiert glatt zum Nitroester.

Die erhaltenen Nitroester sind farb- und geruchlose Flüssigkeiten, destillieren um etwa 20° C im Wasserstrahlvakuum höher als die entsprechenden Bromester und weisen einen im Durchschnitt um etwa 0,0180 bis 0,0250 niedrigeren Brechungsindex auf (vgl. Tab. 2). Sie können destillativ von nicht umgesetztem Bromester getrennt werden.

α -Nitro- α -alkylcarbonsäuren

Freie α -Nitrocarbonsäuren sind sehr unbeständig und bisher nur in wenigen Beispielen beschrieben.

Nitroessig-, α -Nitropropion- und -isobuttersäure¹¹ sowie die Kaliumsalze der α -Nitrovalerian- und -capronsäure¹² sind bekannt.

Von den dargestellten α -Nitroestern läßt sich nur der α -Nitro-isobuttersäuremethylester in die freie Säure überführen. Bei sämtlichen Homologen bleibt der Ester unverändert, selbst wenn stärkere Säurekonzentrationen, längere Reaktionszeiten oder höhere Temperaturen angewendet werden. Verseifung gelingt auch nicht unter der lösungsvermittelnden Wirkung organischer Substanzen. Beim Versuch einer alkalischen Verseifung tritt sofortige Decarboxylierung und teilweise Abspaltung von salpetriger Säure ein. Ansäuern führt zu Pseudonitrolen und Ketonen, die durch *Nef*schen Abbau entstehen. Das gebildete Keton läßt sich leicht als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (*DNP*) nachweisen.

¹¹ *W. Steinkopff* und *A. Supan*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3925 (1909); **44**, 2891 (1911).

¹² *J. Schmidt* und *H. Dieterle*, Ann. Chem. **377**, 30 (1910).

Tabelle 2. α -Nitro- α -methylcarbonsäuremethylester

Methylester der α -Nitro- α -methyl . . .	Summenformel	Reaktions- zeit, Stdn.	Ausb., % d. Th.	Sdp., ° C/Torr	n_D^{20}	d_4^{25}
-propionsäure	$C_5H_9NO_4^{***}$	45	92	72,5—74/12*	1.4218	1.1377
- <i>n</i> -buttersäure	$C_6H_{11}NO_4^{***}$	45	66	78—80/11	1.4282	1.1131
- <i>n</i> -valeriansäure	$C_7H_{13}NO_4^{***}$	64	60	90—91,5/9	1.4317	1.0862
- <i>n</i> -capronsäure	$C_8H_{15}NO_4^{***}$	80	62	103—104/9	1.4338	1.0580
- γ -methyl- <i>n</i> -valeriansäure	$C_8H_{15}NO_4^{***}$	88	72	97—98/8	1.4351	1.0814
- δ -anthsäure	$C_9H_{17}NO_4^{***}$	96	55	116—118/11	1.4365	1.0440
- <i>n</i> -caprylsäure	$C_{10}H_{19}NO_4^{***}$	96	66	130—132/10	1.4380	1.0193
-pelargonsäure	$C_{11}H_{21}NO_4^{***}$	112	30	152—154/11	1.4410	0.9901
-caprinsäure	$C_{12}H_{23}NO_4^{***}$	130	46	160—162/11	1.4436	0.9848

* Lit.: Sdp.₁₂ 73—74°¹¹.

** Die N-Bestimmung gab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

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

Tabelle 3. α -Nitro- α -methylcarbonsäureamide

α -Nitro- α -methyl . . .	Schmp., ° C	Kristallform	Summenformel	C	H	N
- <i>n</i> -buttersäureamid	80—81	Nadeln aus Methanol/Wasser	$C_5H_{10}N_2O_3$	Ber. 41,05 Gef. 41,40	6,90 7,14	19,16 18,92
-propionsäure-N-äthylamid	89,5—90	Nadeln aus Methanol/Wasser	$C_6H_{12}N_2O_3$	Ber. 45,03 Gef. 45,17	7,55 7,35	17,49 17,60
- <i>n</i> -buttersäure-N-äthylamid	66,5	Nadeln aus Methanol/Wasser	$C_7H_{14}N_2O_3$	Ber. 48,26 Gef. 48,58	8,10 8,21	16,08 16,21
- <i>n</i> -valeriansäure-N-äthylamid	49—50	Nadeln aus Methanol/Wasser	$C_8H_{16}N_2O_3$	Ber. 51,06 Gef. 51,40	8,57 8,28	14,88 14,80

α -Nitro- α -alkylcarbonsäureamide

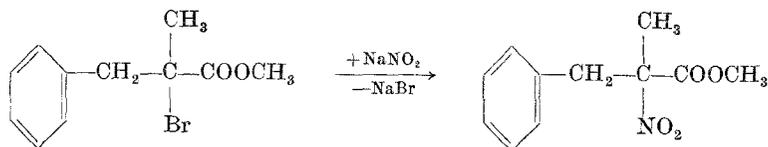
Für die Charakterisierung der Nitroester sollten diese in die entsprechenden Amide übergeführt werden. Das Amid der α -Nitroisobuttersäure läßt sich leicht aus dem Ester mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak darstellen¹¹. Das nächst höhere Homologe, der α -Nitromethylbuttersäuremethylester, reagiert langsamer, gibt aber mit gesättigter methanolischer Ammoniaklösung noch glatt das Amid. Aus den anderen Nitroestern können auch mit der methanolischen Lösung keine Amide mehr gewonnen werden.

Neben den beiden erwähnten Nitroestern kann ein weiterer Ester noch mit einer Äthylaminlösung zum N-Äthylamid umgesetzt werden, nämlich α -Nitro- α -methylvaleriansäuremethylester (vgl. Tab. 3).

Besonderheiten bei aktivierten Nitroestern

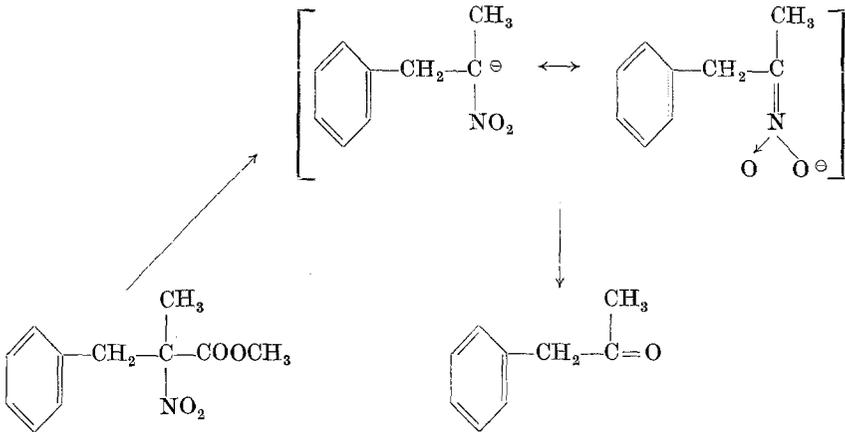
Freie α -Nitrosäuren sind nur wenig beständig, ihre Ester in neutralem oder saurem Medium dagegen recht gut. Die Anwesenheit einer weiteren elektronegativen Gruppe am α -C-Atom läßt erwarten, daß auch die Ester schon wenig beständig oder gar völlig unbeständig sind, gegebenenfalls nur intermediär auftreten und nach ihrer Bildung zerfallen oder weiter reagieren. Das sollte an α -Nitroestern untersucht werden, die durch einen schwächer (Benzyl-) oder stärker (Acetyl-) elektronegativen Rest substituiert sind.

α -Brom- α -methyl- β -phenylpropionsäuremethylester gibt mit Natriumnitrit in wäßrigem Alkohol nach der Aufarbeitung ein Gemisch zweier flüssiger Substanzen, die sich infolge stark unterschiedlicher Siedepunkte destillativ leicht trennen lassen. Die höher siedende Substanz erweist sich als α -Nitro- α -methyl- β -phenylpropionsäuremethylester, die leichter flüchtige als Phenylaceton, das beim Mischschmelzpunkt seines *DNP* und Semicarbazons mit authentischem Material aus Benzylmagnesiumchlorid und Acetonitril keine Depression zeigt.



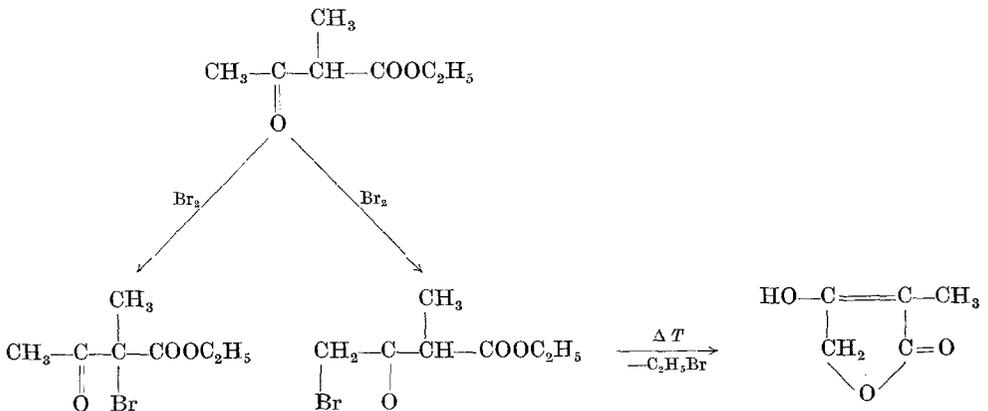
Die Vermutung, daß das Keton über den Nitroester entsteht, wird dadurch bewiesen, daß sauberer Nitroester in wäßrigem Alkohol mit Natriumnitrit zum Sieden erhitzt nach 20stdg. Kochen teilweise in Phenylaceton übergegangen ist. Der Nitroester geht dabei durch direkte C—C-Spaltung oder durch Verseifung mit anschließender Decarboxylierung in das Anion des 1-Phenyl-2-nitropropans über, das entweder

über einen *Nef*schen Abbau oder nach dem *Kornblum*-Mechanismus über das Pseudonitrol zum Keton reagiert.



Der Ersatz des Benzylrestes durch die elektronegativere Acetylgruppe läßt eine weitaus geringere Beständigkeit des entsprechenden Nitroesters erwarten.

Die Bromierung des Methylacetessigesters verläuft nicht einheitlich, da die Ketogruppe auch die Wasserstoffatome der benachbarten Methylgruppe aktiviert. So entsteht neben dem gewünschten α -Brom- auch der γ -Brom- α -methylacetessigeste, wobei das Verhältnis beider Ester vom Bromierungsverfahren abhängt. Der γ -Bromester geht beim Erwärmen unter Äthylbromidabspaltung in Tetrinsäure über, die leicht kristallisiert und sich aus dem Destillat ausscheidet.



Wir haben den Methylacetessigeste nach *Macbeth*¹³ mit Bromdämpfen unter Eiskühlung bromiert.

¹³ A. K. Macbeth, J. chem. Soc. [London] **123**, 1126 (1923).

säureäthylester reagiert. Dieser ist infolge der Häufung elektronenaffiner Gruppierungen instabil und zerfällt heterolytisch intermediär in Acetylation und α -Nitropropionsäureesteranion, die unter den Reaktionsbedingungen in Essigsäureäthylester und α -Oximinopropionsäureäthylester übergehen.

Herrn Dr. F. Falk danken wir für die unter seiner Anleitung ausgeführten Mikroelementaranalysen.

Experimenteller Teil

α -Brom- α -methylcarbonsäuremethylester

1 Mol α -Methylcarbonsäure wird nach der in der 1. Mitt.¹⁴ gegebenen allgemeinen Vorschrift mit 1,2 Mol Brom und Methanol in den α -Brom- α -methylcarbonsäuremethylester übergeführt.

Spezielle Angaben: Tab. 1.

α -Nitro- α -methylcarbonsäuremethylester

1 Mol α -Brom- α -methylcarbonsäuremethylester und 2,3 Mol NaNO_2 in 1200 ml Äthanol und 440 ml Wasser werden auf dem Wasserbad 45—130 Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in so viel Wasser gegeben, daß sich aller Ester abscheidet. Der Ester wird abgetrennt und mit der durch mehrmaliges Ausäthern der wäßrigen Phase erhaltenen Ätherlösung vereinigt. Nach dem Entfernen des Alkohols durch mehrmaliges Waschen mit Wasser trocknet man die äther. Lösung über Na_2SO_4 , anschließend wird der Äther verdampft. Mehrmaliges Fraktionieren des Rückstandes ergibt den entsprechenden α -Nitro- α -methylcarbonsäuremethylester (Tab. 2).

α -Nitro- α -methylcarbonsäureamide

α -Nitro- α -methylcarbonsäuremethylester wird in der 10fachen Menge einer gesätt. methanol. Ammoniaklösung bzw. einer 30proz. wäßrigen Äthylaminlösung gelöst und 1 bis 2 Tage bei Zimmertemp. stehengelassen. Anschließend wird die Lösung eingeengt und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert (Tab. 3).

Umsetzung von α -Brom- α -methyl- β -phenylpropionsäuremethylester mit NaNO_2

100 g (389 mMol) α -Brom- α -methyl- β -phenylpropionsäuremethylester werden mit 51 g (740 mMol) NaNO_2 in 300 ml Äthanol und 150 ml Wasser 86 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht nach der für α -Nitro- α -methylcarbonsäuremethylester gegebenen Vorschrift. Mehrfaches Fraktionieren im Ölpumpenvak. führt zu 2 Substanzen:

a) *Phenylaceton*, Sdp.₂ 72—73°; n_D^{20} 1,5180. *Semicarbazon*; farblose Nadeln vom Schmp. 182—183°.

¹⁴ H. Reinheckel, Chem. Ber. **93**, 2222 (1960).

2,4-Dinitrophenylhydrazon; orange-gelbe Nadeln. Schmp. 153°.

b) α -Nitro- α -methyl- β -phenylpropionsäuremethylester, Sdp.₁ 122—123°;
 n_D^{20} 1,5103; d_4^{25} 1,1666.

Ausb. 25 g (29% d. Th.); viskose Flüssigkeit.

C₁₁H₁₃NO₄. Ber. C 59,19, H 5,87, N 6,27.

Gef. C 59,17, H 5,59, N 6,27.

Umsetzung von α -Brom- α -methylacetessigsäureäthylester mit NaNO₂

Eine Lösung von 50 g (224 m Mol) α -Brom- α -methylacetessigsäureäthylester in 250 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 25 g (362 m Mol) NaNO₂ in 75 ml Wasser zusammengegeben. Unter Rotfärbung und Erwärmung setzt Reaktion ein. Das Gemisch wird einige Tage bei Zimmertemp. belassen und danach noch 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abdestillieren des Alkohols geht mit diesem zusammen *Essigester* über. Der Rückstand wird mit weiterem Wasser versetzt und ausgeäthert. Trocknen der äther. Phase mittels Na₂SO₄ und Verdampfen des Äthers führt zu einer festen gelben Masse, die aus Benzin (60—70°) und zuletzt Benzin unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wird. Der erhaltene α -Oximinopropionsäureäthylester kristallisiert in farblosen Nadeln, Schmp. 94,5—95°.