

52. Wilhelm Treibs und Heinz Reinheckel: Synthesen mit Dicarbonsäuren, V. Mitteil.*): Über die Darstellung von ω -Nitro- und ω -Aminomonocarbonsäuren aus α -Brom-dicarbonsäuren**)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 3. Januar 1954)

Durch Übertragung der Kolbeschen Nitroalkan-Synthese auf Dicarbonsäuren wurden ω -Nitro- und ω -Amino-carbonsäuren erhalten.

Bekanntlich stellten H. Kolbe und R. Preibisch¹⁾ Nitromethan aus dem Kaliumsalz der Chloressigsäure durch Einwirkung von Natriumnitrit über die unbeständige Nitroessigsäure dar. Analog gewann V. Auger²⁾ aus α -Brompropionsäure Nitroäthan und aus α -Brombuttersäure 1-Nitropropan. Wir versuchten die Kolbesche Nitroalkan-Synthese auf Dicarbonsäuren anzuwenden, da hierbei ω -Nitrosäuren und ω,ω' -Dinitroalkanen zu erwarten waren.

Um den Geltungsbereich dieser Umsetzung kennenzulernen, dehnten wir die bereits von V. Auger begonnene Erweiterung der Synthese auf höhere α -Brommonocarbonsäuren aus, und zwar zunächst auf Caprinsäure und Myristinsäure. Aus α -Bromcaprinsäure³⁾ wurde mit Natriumnitrit bei vorsichtig geführter Reaktion das bereits auf anderem Wege⁴⁾ dargestellte 1-Nitrononan als schwach gelbes Öl in einer Ausbeute von 12% d.Th. erhalten.



Das Nitrononan riecht ähnlich wie der entsprechende Aldehyd, was bekanntlich beim Nitrobenzol und Benzaldehyd ebenfalls der Fall ist.

Bei der Übertragung der Reaktion auf α -Brommyristinsäure⁵⁾ wurde in äußerst geringer Ausbeute (etwa 2% d.Th.) das ω -Nitrotridecan vom Schmp. 72° isoliert, das bereits von C. d. Mauny⁶⁾ auf anderem Wege dargestellt worden war. Orientierende Versuche mit anderen höheren Bromfettsäuren zeigten ähnliche Ausbeuten.

Die Kolbesche Nitroalkan-Synthese besitzt also in der Reihe der α -bromierten Monocarbonsäuren allgemeine Anwendungsfähigkeit, jedoch nimmt die Ausbeute mit steigender Anzahl der C-Atome stark ab.

Wir übertrugen nun die Kolbesche Nitroalkan-Synthese auf Dicarbonsäuren, um zu ω -Nitrosäuren zu gelangen. Als Ausgangsmaterial mußten die bisher noch nicht beschriebenen Halbestere der α -Bromdicarbonsäuren hergestellt werden, bei denen die dem Bromatom ferne Carboxylgruppe verestert war.

Die beste Darstellung des α -Bromadipinsäure-diäthylesters geht vom Adipinsäurehalbestere aus⁷⁾, der mit Thionylchlorid in das Esterchlorid übergeführt und zum α -Bromadipinsäurehalbesterechlorid bromiert wird. Während bei der Einwirkung von Alkohol auf diesem Säurechlorid Diester entstehen, gelangten wir durch Verseifen mit Eiswasser,

*) IV. Mitteil.: W. Treibs u. R. Mayer, Chem. Ber. 85, 615 [1952].

**) H. Reinheckel, Diplomarb., Universität Leipzig, 1952.

1) H. Kolbe, J. prakt. Chem. [2] 5, 429 [1871]; R. Preibisch, J. prakt. Chem. [2] 8, 316 [1873].

2) V. Auger, Bull. Soc. chim. France [3] 23, 333 [1900].

3) P. Bagard, Bull. Soc. chim. France [4] 1, 310, 348 [1907].

4) Worstall, Amer. chem. J. 21, 233 [1899].

5) H. R. Le Sueur, J. chem. Soc. [London] 87, 1902 [1905].

6) C. 1940 II, 1132.

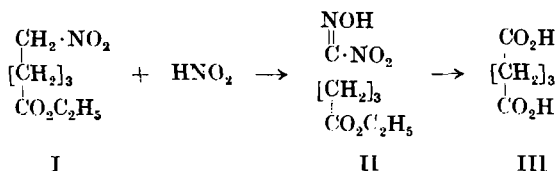
7) T. P. Waalker, W. F. Fones u. J. White, J. Amer. chem. Soc. 72, 5760 [1950].

dem wenig Pyridin zugesetzt war, glatt zu den α -Brom-adipinsäure- α' -monoäthyl- und -monomethylestern. Diese blaßgelben, viskosen Öle ließen sich nur unter Zersetzung destillieren. Das Halogen wurde durch wäßriges Alkali leicht hydrolysiert. Analog stellten wir den α -Brom-bernsteinsäure-monoäthylester dar.

Bei der Umsetzung des α -Brom-adipinsäure- α' -monomethyl- und -äthylesters mit Natriumnitrit schieden sich nach heftig verlaufender Decarboxylierung aus der wäßrigen Lösung ölige mit Wasserdampf sehr langsam destillierende Tropfen ab. Der bisher noch unbekannt ω -Nitro-valeriansäure-äthylester (I) wurde als schwachgelbe Flüssigkeit von charakteristischem Geruch in einer Ausbeute von 15–20% d. Th. erhalten; er siedet bei 255° (Zers.) der analoge Methylester bei 230° (Zers.).

Als nicht wasserdampfflüchtige Nebenprodukte wurden α -Oxy-adipinsäure und ihr Halbestern festgestellt.

Zum Nachweis primärer Nitrogruppen dient die Bildung von Nitrolsäuren nach V. Meyer⁸⁾. Nach dem positiven Ausfall dieser Probe stellten wir die ω -Carbäthoxy-butylnitrolsäure als sehr zähes äußerst zersetzliches Öl dar, das sich mit blutroter Farbe in Alkalien löste. Schon nach 2 Stdn. ging die Säure unter heftiger Gasentwicklung in Glutarsäure über.



Die Überführung des ω -Nitro-valeriansäureesters in seine Natriumverbindung war nur unter teilweiser Verseifung der Estergruppe möglich.

Die Umsetzung des α -Brombernsteinsäure- α' -monoäthylesters mit Natriumnitrit lieferte den bereits früher von J. Lewkowitsch⁹⁾ aus β -Jod-propionsäure und Silbernitrit dargestellten β -Nitro-propionsäure-äthylester.

Großes Interesse besitzt die Reduktion der ω -Nitro-fettsäureester. Während mit Eisenpulver und Eisessig keine befriedigenden Ergebnisse zu erzielen waren, wurden durch Kochen mit Zinn und Salzsäure aus dem ω -Nitro-valeriansäureester das bisher nicht beschriebene Hydrochlorid des ω -Amino-valeriansäure-esters, aus dem mittels α -Brombernsteinsäure- α' -halbesters dargestellten β -Nitro-propionsäureester die β -Amino-propionsäure, das β -Alanin, erhalten, das heute Bedeutung für die Synthese der Pantothensäure hat und erstmalig von W. Heintz¹⁰⁾ aus β -Jod-propionsäure und Ammoniak erhalten worden war.

Mit Zinkstaub und Eisessig verlief die Reduktion der Nitrogruppe glatt zur Oximgruppe. Aus dem ω -Nitro-valeriansäureester entstand dabei der ω -Oximino-valeriansäure-äthylester, der sich durch alkalisches Verseifen in die leicht zu reinigende ω -Oximino-valeriansäure überführen ließ.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 175, 93 [1875].

⁹⁾ J. prakt. Chem. [2] 20, 167 [1879].

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 156, 36 [1870].

Die Analysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für organische Chemie ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

1-Nitro-nonan: Zur mit Soda neutralisierten Lösg. von 25 g α -Brom-caprinsäure in 40 ccm Wasser wurde die Lösung von 25 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser gefügt. Wegen der Seifenähnlichkeit und dadurch verursachten starken Schaumbildung dieser Lösung mußte bei der anschließenden Wasserdampfdestillation ein 1-l-Kolben benutzt werden, wobei 1-Nitro-nonan im Laufe von 2 Stdn. mit Wasserdampf als gelbliches Öl überging. Nach Ausäthern verblieben als Ätherrückstand 2 g Nitro-nonan (12% d.Th.), das bei 215–220° (Zers.) überging.

1-Nitro-tridecan: Wurde auf die gleiche Art aus 15 g α -Brom-myristinsäure dargestellt. Ausb. 2% d.Th.; Schmp. 72°.

α -Brom-adipinsäure- α' -monoäthylester: 87 g Adipinsäure-halbester ($\frac{1}{2}$ Mol) wurden im Wasserbad mit 60 g Thionylchlorid auf 40–60° erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand, und bei siedendem Wasserbad unter Zusatz von wenig Jod im Verlauf von 2 bis 3 Stdn. tropfenweise mit 80 g Brom versetzt. Nach Beendigung der Bromwasserstoff-Entwicklung wurde das erkaltete Brom-adipinsäure-esterchlorid in ein Gemisch von 200 g Eiswasser und 30 g Pyridin gegossen. Die sich absetzende schwere Flüssigkeit wurde abgetrennt, die wäßr. Schicht ausgeäthert. Die braune Ätherlösung konnte mit Aktivkohle fast entfärbt werden. Durch Abdampfen des Äthers, zuletzt i. Vak., wurden 106 g (84% d.Th.) des rohen α -Brom-adipinsäure- α' -monoäthylesters, eines blaßgelben zähen Öls, erhalten, das sich beim Versuch der Destillation bei 205–215°/8 Torr zersetzte. Titration und Verseifung des rohen Esters ergaben befriedigende Werte.

α -Brom-bernsteinsäure- α' -monomethylester: 50 g Bernsteinsäure-monoäthylester ($\frac{1}{3}$ Mol) vom Sdp. 151–153° (20 Torr) wurden mit 40 g Thionylchlorid bei 50–60° versetzt. Nach Aufhören der Gasentwicklung ließ man 55 g Brom – zuletzt auf siedendem Wasserbad – zutropfen. Dabei kristallisierte Bernsteinsäure-anhydrid aus, das abgeseigt wurde. Das flüssige Brombernsteinsäure-esterchlorid wurde mit 100 g Eiswasser und 15 g Pyridin zersetzt, ausgeäthert und mit Tierkohle entfärbt. Nach Abdestillieren des Äthers, zuletzt i. Vak., hinterblieben 25 g (32.5% d.Th.) des α -Brom-bernsteinsäure- α' -monoäthylester als gelbes viskoses, sodalösliches Öl von schwach chloroformähnlichen Geruch. Beim Versuch der Destillation trat bei 165–175°/8 Torr Zersetzung ein.

ω -Nitro-valeriansäure-äthylester: Zur mit Soda neutralisierten Lösg. von 85 g ($\frac{1}{3}$ Mol) α -Brom-adipinsäure- α' -monoäthylester in 200 ccm Wasser wurde eine konz. wäßr. Lösg. von 90 g Natriumnitrit gegeben. Die Lösung wurde in 2 Portionen erhitzt. Bei 80–90° setzte eine heftige Decarboxylierung ein, wobei sich aus der vorher klaren Lösung rote Tropfen abschieden. Nach Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung hatte sich eine dünne ölige Schicht abgesetzt. Der ω -Nitro-valeriansäure-äthylester wurde mit Wasserdampf übergetrieben. Die ersten Anteile des Destillats bestanden aus 2 Schichten, die späteren waren klar, enthielten aber noch Nitroester. Nachdem insgesamt etwa 2.5 l Flüssigkeit übergegangen waren, konnte mit Eisen(III)-chlorid keine Nitroverbindung mehr im Destillat nachgewiesen werden, obwohl nur die Hälfte des bei der Decarboxylierung abgeschiedenen Öls übergegangen war. Beim Sättigen des Destillats mit Natriumchlorid schieden sich gelbe Tropfen aus. Durch 2–3maliges Ausäthern wurden 12 g (21% d.Th.) Nitroester vom Sdp. 250–255° (Zers.) erhalten. d_{20}^{25} 1.075, n_D^{25} 1.4344.

Methylester: Der Methylester wurde genau so wie der Äthylester aus α -Brom-adipinsäure- α' -monomethylester und Natriumnitrit mit gleichen Ausbeuten gewonnen. Er siedete unter Atmosphärendruck bei 236° unter Zersetzung und bei 115 bis 116°/23 Torr unter geringer Zersetzung.

α -Oxy-adipinsäure: Die nicht wasserdampfflüchtigen Anteile der Darstellung des α -Nitro-valeriansäure-esters wurden ausgeäthert. In die wäßr. Lösg. wurde Harnstoff im

Überschuß (ber. auf das in der Lösg. befindliche Natriumnitrit) und von Zeit zu Zeit verd. Schwefelsäure gegeben, bis unter Stickstoff-Entwicklung alle Salpetrige Säure entfernt war (Prüfung mit α -Naphthylamin und Sulfanilsäure). Nach Ausäthern wurde als Ätherrückstand eine saure brom- und stickstofffreie Flüssigkeit erhalten, deren Fraktionierung neben Adipinsäure-halbester α -Oxy-adipinsäure-monoäthylester ergab. Durch Verseifung der Fraktion 140–165°/5 Torr wie durch Äther-Extraktion der ausgeätherten wäbr. Lösg. im Perforator wurden α -Oxy-adipinsäure vom Schmp. 150–151° und etwas Adipinsäure erhalten, die durch Umkristallisieren aus Wasser getrennt wurden (Misch-Schmelzpunkte).

ω -Carbäthoxy-butylnitrolsäure: Zur Lösg. von 400 mg Nitrovaleriansäure-äthylester in 15 ccm wäbr. Kalilauge wurden 300 mg Natriumnitrit gegeben. Beim langsamen Versetzen mit Schwefelsäure trat erst Gelb-, später Rotfärbung auf, die beim Eintreten der sauren Reaktion schlagartig verschwand. Die Lösg. wurde ausgeäthert, bis einige Tropfen Kalilauge nur noch schwache Gelbfärbung erzeugten. Nach Absaugen des Äthers bei 25° i. Vak. hinterblieb ein sehr zähes, in Alkali sofort mit roter Farbe lösliches Öl, das sich schon nach 2–3 Std. unter Gasentwicklung zersetzte, wobei Kristallisation erfolgte. Nach Umkristallisieren aus verd. Salzsäure wurden weiße Kristalle vom Schmp. 95–96° erhalten (Misch-Schmp. mit Glutarsäure).

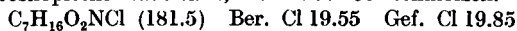
Natriumverbindung des Nitrovaleriansäure-esters: 2 Proben von 0.3672 und 0.2875 g Nitrovaleriansäure-ester wurden mit 10 ccm alkohol. Natronlauge versetzt, die in 30 ccm Lösg. 1 g Natriumhydroxyd enthielt. Nach einiger Zeit schied sich ein Pulver ab, das nach 3 bzw. 5 Std. abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen wurde (0.2760 bzw. 0.2245 g).

18.38% Na (als Na ₂ SO ₄)	Für 1 Na berechnet: 11.68%
20.67% Na	„ 2 „ „ 24.08%

Das Pulver verbrennt unter Aufblähen zu einer schwarzen Masse und ist sehr gut wasserlöslich. Die wäbr. Lösg. entfärbt Bromwasser, gibt mit Eisen(III)-chlorid eine rote, mit Kupfersulfatlösung eine grüne Färbung. Aus der grünen Lösung setzt sich ein voluminöser grüner Niederschlag ab.

β -Nitro-propionsäure-äthylester: 25 g α -Brom-bernsteinsäure-monoäthylester wurden analog der Darstellung des ω -Nitro-valeriansäure-äthylesters mit 25 g Natriumnitrit umgesetzt. Der entstehende β -Nitro-propionsäure-ester ist sehr wasserlöslich, wasserdampflich und ätherflüchtig. Deshalb wurde nur aus einem Teil der Lösg., die durch Ausäthern des mit Natriumchlorid gesättigten Wasserdampfdestillats gewonnen worden war, der reine Ester gewonnen, der in Verdünnung senfäählich, konzentriert etwas süßlich riecht, und bei 164°/760 Torr siedet; die Hauptmenge aber wurde auf β -Amino-propionsäure verarbeitet (s. unten).

ω -Amino-valeriansäure-äthylester-Hydrochlorid: 5 g Nitrovaleriansäure-äthylester wurden mit 15 g Zinn in 50 ccm konz. Salzsäure bis zur völligen Lösg. unter Rückfluß gekocht (etwa 1 Stde.). Nach dem Verdünnen und Filtrieren wurde das Zinn mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und die Lösg. auf dem Wasserbad eingedampft. Als Rückstand verblieben feste Brocken des Aminosäure-Hydrochlorids, die in absol. Alkohol aufgenommen und unter Rückfluß mit Chlorwasserstoff verestert wurden. Die noch heiße alkoholische Lösg. wurde filtriert und auf dem Wasserbad eingengt. Nachdem sich zunächst noch anorganische Substanz ausgeschieden hatte, kristallisierte bei längerem Stehenlassen das ω -Amino-valeriansäureester-Hydrochlorid aus (2 g = 38% d. Th.). Hartnäckig anhaftende anorganische Substanz konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus absol. Alkohol unter größeren Verlusten entfernt werden. Das reine Ester-Hydrochlorid bildete weiße, hygroskopische Nadelchen, die bei 77–80° schmolzen.



β -Amino-propionsäure: Der größere Teil der ätherischen Lösg. des β -Nitropropionsäure-esters bzw. das den Ester enthaltene Wasserdampfdestillat wurde mit überschüss. Zinn und konz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach Ausfällen des Zinns mit Schwefelwasserstoff wurde das Filtrat auf dem Wasserbad bis zur Kristallisation

eingengt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle wurde 0.5 g β -Amino-propionsäure-Hydrochlorid vom Schmp. 122–124° erhalten.

ω -Oximino-valeriansäure: In die Lösg. von 2 g Nitrovaleriansäure-ester in 30 ccm Eisessig wurden 5 g Zinkstaub eingetragen. Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluß wurde der ungelöste Zinkstaub abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus dem schwach alkalisch gemachten Filtrat schieden sich Tröpfchen ab, die ausgeäthert wurden. Der flüssige Ätherrückstand erzeugte mit ammoniakal. Silberlösung einen Silber Spiegel. Da der ω -Oximino-valeriansäure-äthylester (Oxim des Glutarhalbaldehydsäure-äthylesters), nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde er 3 Tage mit wäbr. Kalilauge verseift. Die alkalische Lösg. wurde mit Äther überschichtet und mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig angesäuert. Nach 2maligem Ausäthern wurde als Ätherrückstand ein gelbes, viskoses, nach 2 Stdn. kristallisierendes Öl gewonnen. Die auf Ton abgepreßten, aus wenig Methanol umkristallisierten sauer reagierenden weißen Blättchen vom Schmp. 41–42° (0.5 g = 33% d. Th.), die Oximinovaleriansäure (Oxim des Glutarsäure-halbaldehyds), reduziert ebenfalls ammoniakalische Silberlösung und gaben mit starken Laugen Hydroxylamingерuch. Beim Kochen mit stark alkalischer Fehling'scher Lösg. erfolgte Abscheidung von Kupfer(I)-oxyd und Geruch nach Hydroxylamin.
C₅H₉O₃N (131.1) Ber. N 10.68 Gef. N 10.00

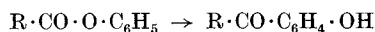
53. Wilhelm Treibs und Fritz Falk: Synthesen mit Dicarbonsäuren, VI. Mitteil.*): Die Fries'sche Verschiebung an Estern von Dicarbonsäuren**)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

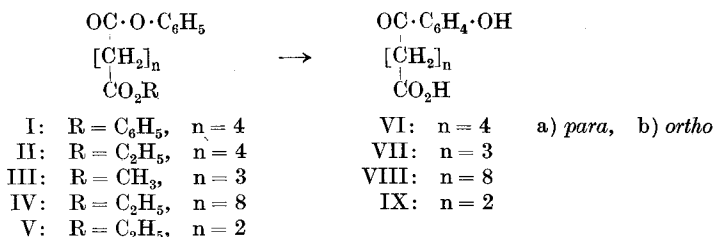
(Eingegangen am 3. Januar 1954)

Es wird die Darstellung gemischter Phenolester von Dicarbonsäuren und deren Umlagerung in ω -Oxyphenyl- ω -oxo-carbonsäuren durch Fries'sche Verschiebung beschrieben.

Nach K. Fries und G. Finck¹⁾ entstehen aus den Phenylestern der Monocarbonsäuren mittels geeigneter Umlagerungsmittel Oxyphenyl-alkyl (bzw. aryl)-Ketone:



Wir überprüften die Möglichkeit einer Fries'schen Verschiebung an Estern von Dicarbonsäuren, die u.W. bisher noch nicht untersucht wurde. Bei der Umlagerung saurer Phenyl-Ester müßten sich ω -Oxyphenyl- ω -oxo-carbonsäuren, bei der Umlagerung gemischter Phenylalkylester ω -Oxyphenyl- ω -oxo-carbonsäureester und bei der Umwandlung der Diphenylester D.ketone bilden.



*) V. Mitteil.: W. Treibs u. H. Reinheckel, Chem. Ber. 87, 341 [1954], voranstehend. **) F. Falk, Diplomarb., Universität Leipzig.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 4272 [1908].