

Über halogen- und stickstoffhaltige Derivate aliphatischer Carbonsäuren, 6. Mitt.¹:

Über die Gewinnung von α -Oximino- und α -Nitrodicarbonsäureestern

Von

H. Reinheckel

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

(Eingegangen am 16. Februar 1967)

Aus den entsprechenden α -Bromestern werden durch Umsetzung mit Natriumnitrit die α -Oximinodicarbonsäuredimethylester C_7 und C_9 und der α, α' -Dioximinoazelaissäuredimethylester erhalten. α -Methyladipinsäure wird zum Gemisch aus α -Brom- und α' -Bromester umgesetzt. Mit Natriumnitrit wird α -Nitro- und α' -Oximino- α -methyladipinsäuredimethylester erhalten.

The α -oximino dicarboxylic dimethyl esters of C_7 and C_9 and the α, α' -dioximino azelaic acid dimethyl ester are received from the corresponding α -bromo esters by reaction with sodium nitrite. α -Methyladipic acid is reacted with bromine to a mixture of the α -bromo and α' -bromo ester. Reaction with sodium nitrite gives the α -nitro ester and the α' -oximino ester of α -methyl adipic acid.

α -Brom- und α, α' -Dibromdicarbonsäuredimethylester

Wir hatten früher die α -Brom- und α, α' -Dibromdicarbonsäuredimethylester der Säuren C_6 , C_8 und C_{10} mit Natriumnitrit in die entsprechenden α -Oximino- und α, α' -Dioximinodicarbonsäuredimethylester übergeführt². Wegen geplanter weiterer Umsetzungen war es notwendig, die Oximinoester und Dioximinoester der Dicarbonsäuren C_7 und C_9 darzustellen.

¹ 5. Mitt.: H. Reinheckel, Mh. Chem. **98**, 1217 (1967).

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

Die Darstellung der als Ausgangsmaterial in Betracht kommenden Bromester geschieht bei den Monobromestern durch Bromierung und Veresterung der Halbesterschloride, bei den Dibromestern C₇ bis C₉ durch Bromierung und Veresterung der Dichloride.

Neben dem erwarteten Monobromester fallen bei der Bromierung des Halbesterschlorides stets noch nicht bromierter Diester sowie Dibromester an. Nach mehreren Fraktionierungen liegt die Ausbeute an reinem Monobromdicarbonsäuredimethylester daher nur zwischen 25 und 40% d. Th.; daneben werden Fraktionen in weiteren 25–30% d. Th. erhalten, die weniger rein sind, sich jedoch für die Umsetzung zum Oximinoester noch gut eignen.

Bei den Dibromestern dagegen kann mittels eines Bromüberschusses völlige Bromierung und damit auch wieder die übliche Ausbeute erreicht werden.

Die folgende Tab. 1 gibt Brechungsindex und Dichte dieser Bromester im Vergleich mit den früher von uns dargestellten Homologen wieder.

Tabelle 1. Einige physikalische Daten von α -Brom- und α,α' -Dibromdicarbonsäuredimethylestern

	α -Bromdicarbonsäure- dimethylester		α,α' -Dibromdicarbonsäure- dimethylester	
	n_D^{20}	d_4^{25}	n_D^{20}	d_4^{25}
C ₆	1,4656 ³	1,3573 ³	1,5025 ³	1,6801
C ₇	1,4670	1,3440	1,4991	1,6156
C ₈	1,4667 ²	1,2964	1,4971	1,5716
C ₉	1,4668	1,2623	1,4958	1,5154
C ₁₀	1,4662 ²	1,2312	1,4918 ²	1,4658

α -Oximino- bzw. α,α' -Dioximinodicarbonsäuredimethylester

Die aus den erhaltenen Bromestern zu gewinnenden α -Oximino- bzw. α,α' -Dioximinodicarbonsäuredimethylester sind noch nicht bekannt. Lediglich der α -Oximinopimelinsäurediäthylester ist als viskoses Öl beschrieben. Die Umsetzung der beiden Monobromester mit Natriumnitrit in wäßrigem Alkohol vollzieht sich ebenso wie bei den α -Bromfettsäureestern¹ bzw. den α -Bromdicarbonsäureestern der Säuren C₆, C₈ und C₁₀².

Infolge ihrer niedrigen Schmelzpunkte erfordert das Umkristallisieren der beiden Oximinoester besondere Aufmerksamkeit. Zu ihrer weiteren Charakterisierung können sie leicht in die zugehörigen 2,4-Dinitrophenylhydrazone (*DNP*) überführt werden.

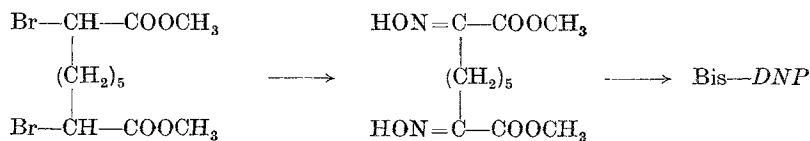
Zum Vergleich haben wir noch die *DNP* C₃, C₄ und C₅ aus den entsprechenden α -Ketodicarbonsäuren bzw. -estern dargestellt (s. Tab. 5).

Die Oximinoester der ungeradzahligen Säuren C₇ und C₉ schmelzen deutlich tiefer als die geradzahligen Homologen, bei den *DNP* ist es umgekehrt.

³ H. Reinheckel, Chem. Ber. **93**, 2549 (1960).

Aus den tiefen Schmelzpunkten der beiden neuen Oximinoester kann man schließen (vgl. Tab. 4), daß ihre *syn*-Isomeren nicht mehr kristallisieren. Wie bei den Oximinofettsäureestern unterhalb C_{10} können auch hier weder durch Tieftemperaturkristallisation noch durch fraktionierende Destillation aus den laugenunlöslichen Anteilen der Oximinoesterdarstellung *syn*-Isomere gewonnen werden¹. Die Fraktionierung führt aber ebenso wie bei den Fettsäurederivaten unterhalb C_{10} zu konstant siedenden Fraktionen mit definiertem Brechungsindex, in denen die *syn*-Isomeren angereichert sind und spektroskopisch sowie durch Bildung der *DNP* nachgewiesen werden können.

Bei der Umsetzung der Dibromester mit Natriumnitrit ergibt nur der Dibromazelaissäureester den zugehörigen α, α' -Dioximinoazelaissäuredimethylester, der normal in ein Bis-*DNP* überführt werden kann.



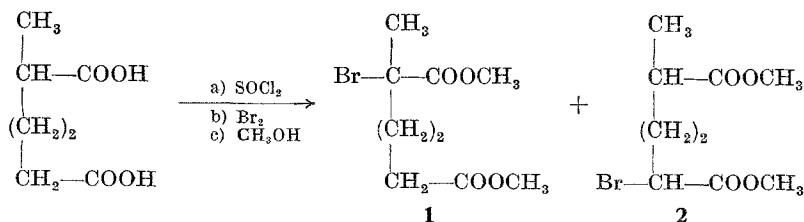
α, α' -Dibrompimelinsäuredimethylester dagegen reagiert anomal zu noch nicht aufgeklärten Produkten*. Auch das niedere Homologe, der Dibromadipinsäureester, hatte früher mit Natriumnitrit anomal reagiert, wie überhaupt dieser Dibromester C_6 anderen Agentien gegenüber anomales Verhalten zeigt und unter HBr -Abspaltung entweder in zwei Bruchstücke mit je 3 C-Atomen zerfällt oder Derivate des Vierringes bildet⁴.

$\alpha(\alpha')$ -Brom- α -methyladipinsäuredimethylester

In der α -Methyladipinsäure liegt sowohl eine freie als auch eine durch den Methylrest substituierte α - CH_2 -Gruppe vor.

Bei der Bromierung können sich, je nachdem, welche der beiden α -Kohlenstoffatome substituiert werden, zwei Bromester bilden.

Bei der Umsetzung mit Natriumnitrit muß aus dem α -Brom- α -methyladipinsäuredimethylester (1) ein Nitroester und aus dem isomeren α' -Brom-



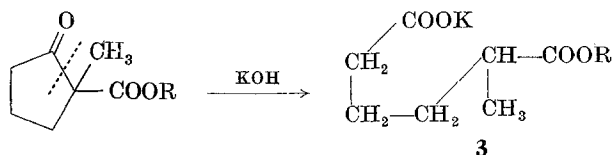
* α, α' -Dioximinokorksäurediäthylester, vgl.².

⁴ Z. B.: F. Wille, K. Dirr und W. G. Scheidmeir, Ann. Chem. 608, 22 (1957).

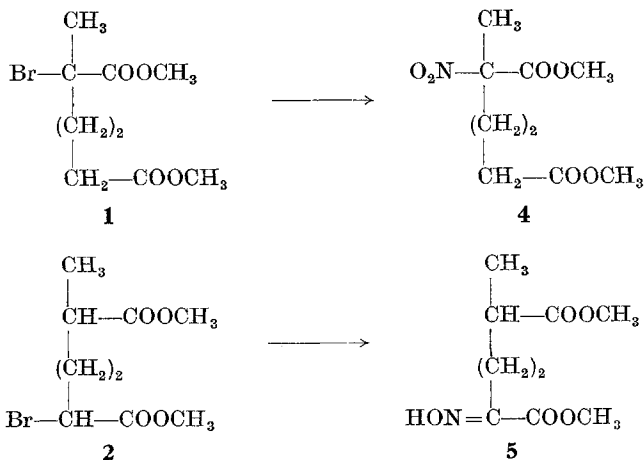
α -methyladipinsäuredimethylester (2) ein Oximinoester entstehen. Mit Hilfe dieser Reaktionen können also qualitativ Aussagen über das bei der Bromierung gebildete Verhältnis von 1 und 2 gemacht werden. Da der Angriff des Broms auf das methylsubstituierte, tertiäre α -C-Atom leichter erfolgen sollte, wäre ein höherer Anteil von 1 im Gemisch zu erwarten.

Interessant ist, ob bei Bromierung des Halbesterchlorides eine im Vergleich zur Bromierung des Dichlorides andere Zusammensetzung der isomeren Formen oder gar nur eine der beiden erhalten wird.

Bei der Darstellung der α -Methyladipinsäure durch alkalische Spaltung des 2-Methylcyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylesters fällt stets Halbester mit an, dessen Bildung auch durch hohen Alkaliüberschuß und längere Verseifungsdauer nicht völlig unterdrückt werden kann. Dieser Halbester muß im Augenblick der Ringspaltung das einheitliche Isomere 3 sein:



Nun ist aber anzunehmen, daß Halbester, welcher der vollständigen Verseifung zur Säure widersteht, infolge der vorzüglich umesternden Wirkung von Alkoholatlösungen zu einem Gemisch der beiden isomeren Halbester umgesetzt wird. Außerdem wird infolge der von uns früher beschriebenen „indirekten Bromierung von Estern“ ein Gemisch der isomeren Bromester entstehen^{3, 5}.



⁵ H. Reinheckel, Chem. Ber. **93**, 2222 (1960).

Der aus dem Halbester erhaltene Bromester weist die gleichen physikalischen Daten auf wie der aus der Säure erhaltene. Weitere Aufklärung bringt hier die Umsetzung mit Natriumnitrit.

Die Reaktion des Bromesters führt, wenn dieser als Gemisch der Isomeren anfällt, zu einem α -Nitro- und einem α -Oximinoester.

Bromester **1** ergibt α -Nitro- α -methyladipinsäuredimethylester (**4**), das Isomere **2** den α' -Oximino- α -methyladipinsäuredimethylester (**5**).

Die Reaktion mit Natriumnitrit wird zunächst unter den Bedingungen der Oximinoesterdarstellung durchgeführt, also durch mehrtägiges Stehen bei Zimmertemperatur. Nach der Isolierung des Oximinoesters durch Extraktion mit Lauge wird der Rückstand unter den Bedingungen der Nitroesterdarstellung, also durch 8tägiges Kochen, erneut mit Natriumnitrit umgesetzt. Wie erwartet, entstehen beide Reaktionsprodukte nebeneinander. Dabei zeigen Bromester aus Säure und Bromester aus Halbester keine Unterschiede. Die bei mehreren Ansätzen (aus verschiedenen sauberen Proben) erhaltenen Ausbeuten an Nitro- und Oximinoester sind in Tab. 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Ausbeute an: [%]	eingesetzte Proben Bromester					
	aus Säure					aus Halbester
Nitroester (4)	18	15	10	9	5	16
Oximinoester (5)	27	20	24	10	7	18

Zwar liegen die Ausbeuten an Oximinoester durchweg etwas höher als die an Nitroester, aber dafür haben die sauber destillierten Nitroester höhere Reinheit als die rohen Oximinoester. Auf gleichen Reinheitsgrad bezogen, dürften die Ausbeuten etwa gleich sein. Andererseits erhält man sonst bei Monocarbonsäuren sowohl Oximino- als auch Nitroester aus den entsprechenden Bromestern in durchschnittlich gleichen Ausbeuten. Daher ist die Folgerung berechtigt, daß die isomeren Formen des Bromesters in etwa gleichen Anteilen vorliegen. Offenbar wird der anfangs vermutete leichtere Angriff des Broms auf das tertiäre α -C-Atom dadurch kompensiert, daß die freie α -Methylengruppe infolge ihrer beiden substituierbaren Wasserstoffatome statistisch um den Faktor 2 bevorzugt ist.

Der Oximinoester **5** kann nicht zur Kristallisation gebracht werden, gibt aber nach entsprechender Reinigung mit der Theorie übereinstimmende Analysenwerte und läßt sich in das gut kristallisierte *DNP* überführen.

Herrn Dr. *F. Falk* möchte ich für die unter seiner Leitung ausgeführten Mikroelementaranalysen danken.

Experimenteller Teil

α -Bromdicarbonsäuredimethylester

Methode A

1 Mol Dicarbonsäuremonomethylesterchlorid wird nach der in der 1. Mitt.⁵ gegebenen allgemeinen Vorschrift mit 1,1 Mol Brom und 200 ml Methanol in den Bromester übergeführt.

α, α' -Dibromdicarbonsäuredimethylester

Methode B

1 Mol Dicarbonsäure wird mit 2,6 Mol wasserhellem SOCl_2 übergossen, einige Std. auf dem Wasserbad erwärmt und nach Beendigung der Gasentwicklung mit 2,2 Mol Brom unter Zusatz von wenig Jod bromiert. Das bromierte Säurechlorid läßt man in 280 ml siedendes Methanol einfließen und 1 Stde. kochen. Aufgearbeitet wird nach Methode A.

Spezielle Angaben wie Ausbeuten, physikalische Daten und Analysen der erhaltenen α -Brom- und α, α' -Dibromdicarbonsäuredimethylester befinden sich in Tab. 3.

α -Oximinodicarbonsäuredimethylester

Methode C

Die Umsetzungen werden nach der in der 5. Mitt.¹ beschriebenen Methode A ausgeführt.

α, α' -Dioximinodicarbonsäuredimethylester

Methode D

Die Umsetzung wird nach der in der 5. Mitt.¹ beschriebenen Methode B ausgeführt.

Spezielle Angaben, wie Ausbeuten, physikalische Daten und Analysen der erhaltenen α -Oximino- und α, α' -Dioximinocarbonsäuredimethylester sowie der entsprechenden und einiger anderer Ketodicarbonsäuredimethylester-2,4-dinitrophenylhydrazone sind in Tab. 4 und 5 zusammengestellt.

α -Methyladipinsäuremonomethylester (Gemisch beider Isomerer)

Aus den bei der Destillation roher α -Methyladipinsäure [aus 2-Methylcyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester durch alkalische Spaltung] auftretenden Vorläufen läßt sich durch Fraktionierung der α -Methyladipinsäuremonomethylester gewinnen.

Viskose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 163°; n_D^{20} 1,4412.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (174,2). Mol.-Gew. Gef.: 174,5 (titriert)

Ber. C 55,16, H 8,10. Gef. C 55,19, H 8,06.

α (α')-Brom- α -methyladipinsäuredimethylester

Dieser Ester wird aus dem Monomethylesterchlorid (Methode A) oder aus α -Methyladipinsäuredichlorid (Methode B) erhalten (s. Tab. 3).

α -Nitro- α -methyladipinsäuredimethylester

1 Mol α (α')-Brom- α -methyladipinsäuredimethylester wird wie angegeben mit NaNO_2 zuerst zum α' -Oximino- α -methyladipinsäuredimethylester umge-

Tabelle 3. Bromdicarbonsäuredimethylester

Dimethylester der	Methode	Ausbeute *	Sdp., °C/Torr	²⁰ n _D	²⁵ d ₄	Literaturangaben Sdp./Torr (²⁰ n _D) [²⁰ d ₄]	Summenformel	Br Ber. (Gef.)
α -Brompimelinsäure	A	70 (33)	155/10 114/0,8	1,4670	1,3440	122—126°/1 ⁶	C ₉ H ₁₅ BrO ₄	29,92 (30,30)
α -Bromazelaälsäure	A	66 (34)	140—142/0,8 120/0,05	1,4668	1,2623	(1,4635) ⁷ [1,2351] ⁷	C ₁₁ H ₁₉ BrO ₄	27,07 (27,05)
α, α' -Dibrompimelinsäure **	B	60	143—144/1 124—125/0,3	1,4991	1,6156	188—190°/12 ⁸	C ₉ H ₁₄ Br ₂ O ₄	46,19 (46,12)
α, α' -Dibromkorksäure **	B	87	143—144/0,2 136/0,1	1,4971	1,5716	—	C ₁₀ H ₁₆ Br ₂ O ₄	44,39 (44,68)
α, α' -Dibromazelaälsäure **	B	76	186—187/2	1,4958	1,5154	(1,4919) ⁷ [1,4937] ⁷	C ₁₁ H ₁₈ Br ₂ O ₄	42,73 (42,60)
$\alpha(\alpha')$ -Brom- α -methyl- adipinsäure	B	64 (40) ***	95—96/0,04 81/0,01	1,4672	1,3485	—	C ₉ H ₁₃ BrO ₄	29,92 (30,03)

* In Klammern Reinausbeute.

** Gemisch von *Meso*- und *Racemform*.*** Bei der Darstellung aus α -Methyladipinsäuremonomethylester beträgt die Ausb. an reinem Bromester 34% d. Th.⁶ B. R. Baker, M. V. Querry, S. Bernstein, S. R. Safir und Y. Subbarow, J. org. Chem. **12**, 169 (1947).⁷ W. Treibs und G. Leichsenring, Chem. Ber. **84**, 52 (1951).⁸ E. A. Fehnel und G. C. Oppenlander, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4660 (1953).

Tabelle 4. Oximinodicarbonsäuredimethylester aus Bromdicarbonsäuredimethylestern mit NaNO_2

Dimethylester der	Methode	Ausb., (% d. Th.)	Schmp., °C	Kristallform	Summenformel
α -Oximinopimelinsäure	C	43	45,5—46,5	Nadeln aus Äther/Benzin	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5^{**}$
α -Oximinoozelainsäure	C	58	40—41	Nadeln aus Äther/Benzin	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5^{**}$
α, α' -Dioximinoozelainsäure	D	19	143—144	Nädelchen aus Methanol/Wasser (2:8)	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6^{***}$
α' -Oximino- α -methyladipinsäure	C	27	n_D^{20} 1,4701 *	gelbliches, viskoses Öl	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5^{***}$

* Die Reinigung erfolgt über zweifaches Ausziehen der äther. Lösung mit wäßrigem Alkali und vorsichtiges Ansäuern bei Eiskühlung.

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

*** Die Analysen (CH, N, O) gaben Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

Tabelle 5. Ketodicarbonsäuredimethylester-2.4-dinitrophenylhydrazone

Derivat der	Schmp., °C	Kristallform	Summenformel*
α -Ketopimelinsäure	140—141	gelbe Nadeln aus Methanol	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$
α -Ketoozelainsäure	112,5—113	gelbe Blättchen aus Methanol	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$
Mesoxalsäure	143,5	gelbe, lange Säulen aus Methanol	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_8$
Oxalelessigsäure	159—159,5	gelbe Nadeln oder Säulen aus Methanol	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_8$
α -Ketoglutarinsäure	131,5	zitronengelbe Nadeln aus Methanol	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$
α, α' -Diketoazelainsäure	229—230	gelbe Nädelchen aus Xylol	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_{12}$
α' -Keto- α -methyladipinsäure	100—102	goldgelbe Blättchen aus Methanol/Wasser	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$

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

setzt (s. Tab. 4). Die nach der Extraktion mit Lauge hinterbleibende äther. Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (138 g) wird in 400 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 40 g NaNO_2 in 80 ml Wasser 72 Stdn. gekocht. Die Isolierung des rohen Nitroesters geschieht durch Eingießen der Lösung in Wasser, Aufnehmen der org. Schicht mit Äther und Waschen mit Wasser.

Mehrfache Fraktionierung des Rohproduktes (101 g) gibt 40,0 g (17% d. Th.) α -Nitro- α -methyldipinsäuredimethylester vom Sdp._{0,3} 114°, n_D^{20} 1,4484, d_4^{25} 1,1753.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Ber. C 46,35, H 6,48, N 6,01.
Gef. C 46,46, H 6,63, N 6,25.