

190. M. Conrad: Ueber halogensubstituirte Acetessigester.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der kgl. Forstlehranstalt
Aschaffenburg.]

(Eingegangen am 9. April.)

Seit der im Jahre 1882 von Duisberg¹⁾ veröffentlichten Darstellung des Monobromacetessigesters sind über die Eintrittsstelle der Halogene in das Molekül des Acetessigesters von verschiedenen Forschern Untersuchungen angestellt worden, deren Resultate zueinander in Widerspruch stehen. Da der durch directes Bromiren des Acetessigesters erhaltene Dibromacetessigester im Gegensatz zu dem Dichlorester eine Metallverbindung liefert, so erklärte ich²⁾ zuerst es für wahrscheinlich, dass bei dem Duisberg'schen Verfahren das Brom in die Acetylgruppe eingreift, während das Chlor in der Methengruppe seinen Platz einnimmt. Diese Ansicht wurde ferner begründet durch die bei der Einwirkung von Kaliumacetat oder Natriumäthylat auf Bromacetessigester nachgewiesene Bildung des Succinylobernsteinsäureesters. Einen weiteren Beweis dafür, dass das Brom an einer anderen Stelle als das Chlor in den Acetessigester eintreten kann, hat Hantzsch³⁾ in eleganter Weise durch die Thiazolsynthese erbracht, indem er zeigte, dass mit Thioharnstoff der Monochloracetessigester Methylamidothiazolcarbonsäureester, der Duisberg'sche Monobromacetessigester dagegen Amidothiazylessigester liefert. Nach dieser Methode konnte fernerhin nachgewiesen werden, dass der von Schönbrodt⁴⁾ aus Kupferacetessigester und Brom dargestellte Monobromester nicht mit dem Duisberg'schen identisch ist. Wenn nun auch daraufhin kein Zweifel mehr bestand, dass zwei verschiedene Monobromester existiren, so wurde doch von Nef⁵⁾, von Genvresse⁶⁾ ebenso wie von Haller⁷⁾ der Einwand erhoben, dass bei directer Einwirkung der Halogene auf Acetessigester ein Gemisch von α - und γ -Chlor- bzw. Bromacetessigester entstände. Ferner konnte man noch Bedenken haben über die einheitliche Natur des Schönbrodt'schen Monobromesters, da derselbe mit Natrium Succinylobernsteinsäureester lieferte. Schönbrodt selbst hält zwar diese Reaction nicht für entscheidend für die Stellung des Broms, weil der Zusammentritt zweier Moleküle α -Bromacetessigester zu Succinylobernsteinsäureester auch derartig gedacht werden kann, dass je ein Wasserstoffatom der Acetylgruppe durch das in der α -Stellung befindliche Brom herausgenommen wird. Wenn man aber in dem so ausgiebig bearbeiteten Gebiete der

¹⁾ Ann. d. Chem. 213, 137.

²⁾ Diese Berichte 16, 1553.

³⁾ Diese Berichte 25, 728; Ann. d. Chem. 278, 61.

⁴⁾ Ann. d. Chem. 253, 168.

⁵⁾ Ann. d. Chem. 266, 52.

⁶⁾ Diese Berichte 25, R. 204.

⁷⁾ Compt. rend. 114, 452.

Acetessigestersynthesen Rundschau hält, dürfte man hierzu kein Analogon finden, so dass die Entstehung des Succinylobernsteinsäureesters ausschliesslich auf Natrium- γ -Bromacetessigester zurückzuführen ist. Das hier mitgetheilte erneute Studium der bromsubstituirten Acetessigester bezweckt also in seinem ersten Theile zunächst die Beseitigung der noch vorhandenen Zweifel über eine recht einfache Frage, die sich nur dadurch complicirte, dass die späteren Forscher die Resultate der früheren nicht genügend berücksichtigten.

Darstellung von Monobromacetessigester.

Von M. Conrad und L. Schmidt.

1. γ -Bromacetessigester.

Versetzt man den mit seinem gleichen bis doppelten Volumen Schwefelkohlenstoff verdünnten Acetessigester bei Zimmertemperatur tropfenweise mit der berechneten Menge Brom, wobei zur Vermeidung von Temperaturerhöhung mit Wasser gekühlt wird, und giesst dann das stark rauchende Reactionsgemisch nach Verlauf von etwa 12 Stunden in kaltes Wasser, so scheidet sich ein schweres, hellgelb gefärbtes Oel ab, das durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser von Bromwasserstoffsäure, durch gelindes Erwärmen von dem Lösungsmittel und mittels Natriumsulfat vom Wasser befreit wird. 20.9 g dieses so gewonnenen Esters schüttelten wir unter Zugabe von Eisstückchen und 10 ccm Wasser mit 8 g feingepulvertem Thioharnstoff. Nach kurzer Zeit entstand eine stark sauer reagirende Flüssigkeit, aus der wir durch Filtriren und Ausschütteln mit Aether noch etwa 1—2 g unveränderten wahrscheinlich höher bromirten Ester entfernten. Auf Zusatz einer genügenden Menge Ammoniak schied sich hieraus ein gelb-braunes, bald krystallinisch erstarrendes Oel ab. Dasselbe wurde in siedendem Wasser gelöst und von ein wenig brauner schmieriger Substanz abfiltrirt. Nach einiger Zeit krystallisirte eine compacte schwach gelblich gefärbte Masse heraus, die durch nochmaliges Lösen in Aether farblose, bei 94° schmelzende Krystalle lieferte. Sie erwies sich so als reiner μ -Amidothiazylessigester, wie ihn Steude¹⁾ beschrieben hat. Die Ausbeute betrug 16 g, d. i. 86 pCt. der theoretisch berechneten Menge. Ein höher schmelzendes Product konnte nicht nachgewiesen werden. Es war also bei der beschriebenen Art der Bromirung des Acetessigesters nur γ -Bromacetessigester entstanden.

Wird dagegen die Lösung des Acetessigesters unmittelbar nach der Bromirung durch Schütteln mit Wasser von Bromwasserstoffsäure befreit, so hat man es, wie dies die Condensation mit Thioharnstoff ergiebt, mit einer Mischung von α - und γ -Bromester zu thun. Die

¹⁾ Ann. d. Chem. 261, 27.

Menge von α -Verbindung ist um so bedeutender, je grösser die Menge des Lösungsmittels und je niedriger die Temperatur bei der Bromirung war. Dass Steude, trotzdem er die ätherische Lösung sofort mit Wasser ausgeschüttelt hat, mit Thioharnstoff nur μ -Amidothiazyllessigester erhalten hat, dürfte wohl davon herrühren, dass er den Bromester nicht unmittelbar nach seiner Bereitung verwendet hat. Dagegen hatte Nef, der ebenso wie Steude arbeitete, ein Gemisch von α - und γ -Ester. Dies wurde vor Kurzem auch von Curtin¹⁾ nachgewiesen. Das Wesentliche des Duisberg'schen Verfahrens, wodurch reiner γ -Bromester erzielt wird, beruht also darauf, dass das Bromirungsproduct längere Zeit mit Bromwasserstoffsäure zusammen bleibt.

2. α -Bromacetessigester.

Auf die Entstehung von α -Bromacetessigester durch Einwirkung von Brom auf Kupferacetessigester hat zuerst Schönbrodt aufmerksam gemacht. Nach dem Vorausgehenden war zu erwarten, dass unter bestimmten Bedingungen auch bei directer Bromirung des Acetessigesters reiner α -Bromester entstehen konnte. Dies gelang, als wir Acetessigester mit dem doppelten Volum Wasser und Eisbröckelchen versetzten und das Gemisch solange unter 0° abkühlten, bis die berechnete Menge Brom eingetragen und aufgebraucht war. Der hierdurch in fast quantitativer Ausbeute erhaltene farblose Monobromester wurde sofort mehrmals mit Wasser gewaschen und unmittelbar darauf verarbeitet. Seine Condensation mit Thioharnstoff vollzieht sich glatt. 50 g Ester, mit einer kalten Lösung von 19 g Thioharnstoff in 200 ccm Wasser geschüttelt, verschwanden nach wenigen Minuten. Nach kurzer Zeit schied sich das Bromhydrat des μ -Amidomethylthiazolcarbonsäureesters in Form weisser glänzender Kryställchen aus, die allmählich die ganze Flüssigkeit erfüllten. Die Ausbeute hiervon betrug 41 g. Es wurde in heissem Wasser gelöst und durch Zusatz von Ammoniak der freie Amidomethylthiazolcarbonsäureester gefällt, der sich durch den bei 175° liegenden Schmelzpunkt sofort als rein erwies (Schwefel: Gefunden 17.63 pCt., berechnet 17.20 pCt). Das Filtrat von dem Bromhydrat gab beim Neutralisiren mit Ammoniak noch eine weitere beträchtliche Menge desselben Esters. Im Ganzen wurden hiervon 45 statt 47 g erhalten. Eine niedriger schmelzende Verbindung, die hätte entstehen müssen, wenn nebenbei γ -Bromester vorhanden gewesen wäre, konnte nicht nachgewiesen werden.

Reiner α -Bromacetessigester spaltet nach mehrwöchentlichem Stehen etwas Bromwasserstoff ab und verwandelt sich in die γ -Verbindung, wie dies bereits Hantzsch²⁾ nachgewiesen hat. Da Curtin

¹⁾ Americ. Chem. Journ. 17, 440.

²⁾ Diese Berichte 27, 355, 3168.

anzunehmen scheint, dass α -Bromester schon bei der Destillation im Vacuum sich in γ -Ester umwandelt, condensirten wir 4.2 g destillirten α -Bromester mit Thioharnstoff und erhielten daraus 3.5 g Amidomethylthiazolcarbonsäureester vom Schmelzpunkt 175° . Wir können somit die Beobachtung von Hantzsch bestätigen, dass für die merkwürdige Umwandlung die Temperatur nicht bestimmend ist. —

α -Bromester giebt mit Natriumäthylat keine Spur von Succinylbernsteinsäureester, während derselbe leicht aus dem γ -Bromester zu gewinnen ist. Die gegentheilige Angabe Schönbrodt's ist nur dadurch zu erklären, dass er mit bereits verändertem α -Bromester operirt hat. —

3. Chloracetessigester.

Nachdem es uns gelungen ist, die Widersprüche über die Natur des Monobromacetessigesters in einfacher Weise aufzuklären, glaubten wir, dass auch der von Allihn dargestellte α -Monochloracetessigester sich in γ -Chlorester umwandeln könne, zumal da nach Haller und Held aus Chloracetessigester und Cyankalium ein Gemisch von α - und γ -Cyanester entsteht. Wir konnten aber aus chlorwasserstoffhaltigem Chloracetessigester, selbst nach sechs Monaten, mit Thioharnstoff nur Amidothiazylcarbonsäureester vom Schmelzpunkt 175° erhalten. Wenn demnach die Beobachtungen von Haller und Held wirklich sich bestätigen, so ist anzunehmen, dass erst der α -Cyanacetessigester vielleicht bei Gegenwart von Blausäure sich in die γ -Cyanverbindung umwandelt. Dass übrigens unter Umständen das Chlor im Acetessigester seinen Platz verändern kann, beweist die von Conrad und Guthzeit¹⁾ angegebene Thatsache, dass aus Dichloracetessigester beim Bromiren ein Dichlordibromacetessigester entsteht, dem nach seiner Zersetzung in Dichlordibromaceton die Formel



zukommt.

4. α - α -Chlorbromacetessigester

erhält man durch Einleiten von Chlorgas in α -Bromacetessigester bis zur Sättigung bei gewöhnlicher Temperatur. Er stellt in reinem Zustand ein farbloses Oel dar. Behandelt man ihn mit concentrirter Ammoniakflüssigkeit, so scheiden sich nach kurzer Zeit farblose Krystalle ab. Dieselben besitzen einen süßlichen Geschmack und schmelzen bei 117° . Hierdurch, sowie durch die Analyse (Gefunden: N 8.32 pCt., berechnet: 8.12 pCt.) erwiesen sie sich als Chlorbromacetamid. Diese Zersetzung spricht dafür, dass das Chlor in die α -Stellung eingetreten ist.

¹⁾ Diese Berichte 16, 1552.

5. α - α -Dibromacetessigester.

Dass sowohl beim α - wie γ -Bromester durch weitere Bromirung das Brom an das mittelständige Kohlenstoffatom tritt, ist bereits von Epprecht¹⁾ nachgewiesen worden. Für die Constitution des α - α -Dibromesters war dessen Ueberführung in Methylsynglyoximcarbon-säureester maassgebend. Als einen weiteren Beweis hierfür können wir anführen, dass aus diesem Ester sich durch conc. Ammoniakflüssigkeit Dibromacetamid abspaltet. Dasselbe wurde durch seinen bei 156° liegenden Schmelzpunkt und durch die Analyse (Gefunden: N 6.60 pCt., berechnet 6.45 pCt.) erkannt.

Durch Condensation von einem Mol. α - α -Dibromacetessigester mit 2 Mol. Thioharnstoff entsteht μ -Amidomethylthiazolcarbon-säureester. Schmelzpunkt 175°. Schwefel: Gefunden 17.25 pCt., berechnet 17.20 pCt. Es dient also ein Molekül Thioharnstoff zur Reduction in Monobromester, genau so wie dies von Stende²⁾ bei der Dibrombrenztraubensäure beobachtet wurde.

Bromirung von Methylacetessigsäuremethylester

von M. Conrad und A. Kreichgauer.

Roubleff³⁾ hat dargethan, dass Chlor und Brom bei gewöhnlicher Temperatur verschiedene Wasserstoffatome in den monoalkyl-substituirten Acetessigestern vertreten und dass ersteres α -, letzteres γ -Derivate bildet, und stimmt so mit der zuerst von Conrad ausgesprochenen Ansicht überein. Im Gegensatz hierzu behauptet Neff⁴⁾ hinwiederum, dass bei der Einwirkung von Brom auf monoalkyl-substituirte Acetessigester hauptsächlich α -Bromester entstanden. Aus den schon beschriebenen Erfahrungen erhellt, dass die Bildung von α - oder γ -Estern von den bei der Bromirung eingehaltenen Bedingungen abhängig sein wird.

6. γ -Brommethylacetessigsäuremethylester.

Lässt man die berechnete Menge Brom zu Methylacetessigsäuremethylester tropfenweise hinzufließen und befreit nach etwa 12 Stunden das erhaltene Product durch mehrmaliges Schütteln mit Wasser von Bromwasserstoff, so gewinnt man reinen γ -Bromester. Dies lässt sich leicht durch dessen Condensation mit Thioharnstoff beweisen. Als wir 20.9 g dieses Esters mit einer Lösung von 9 g Thioharnstoff in 100 ccm Wasser schüttelten, verschwand derselbe innerhalb weniger Minuten fast vollständig. Von einer kleinen höchstens 1 g betragenden Menge unveränderten Esters wurde abfiltrirt. Aus der klaren wässrigen Lösung fällt Ammoniak einen weissen krystallinischen Körper. Das

¹⁾ Ann. d. Chem. 278, 84.

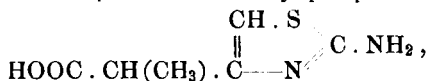
²⁾ Ann. d. Chem. 261, 22.

³⁾ Ann. d. Chem. 259, 256.

⁴⁾ Ann. d. Chem. 266, 90.

Filtrat hiervon scheidet nach einen Tagen noch eine weitere Quantität ab. Die Ausbeute an lufttrockener Substanz entsprach nahezu der Theorie (17.2 g statt 18.6 g).

Der so erhaltene μ -Amidothiazylpropionsäureester,



krystallisirt aus methylalkoholischer Lösung in farblosen Prismen, die glatt bei 130° schmelzen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}\text{N}_2$.

Procente: N 14.79, S 17.21.

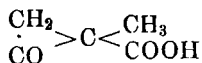
Gef. » » 15.00, » 17.58.

Wenn es Roubleff gelang, seinen γ -Brommethylacetessigester zu erhalten, trotzdem er sofort nach der Bromirung den Bromwasserstoff entfernte, so ist doch zur Gewinnung eines reinen Präparates unsere Methode als die sichere vorzuziehen.

Der γ -Brommethylacetessigsäuremethylester ist ein farbloses, die Augen zu Thränen reizendes Oel, das sich durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade grösstentheils in Tetrinsäure umwandelt. Wir werden auf die Beschreibung seiner weiteren Eigenschaften in einer zweiten Mittheilung nochmals zurückkommen.

7. α -Brommethylacetessigsäuremethylester.

Wird Methylacetessigsäuremethylester mit ungefähr dem doppelten Volum Wasser, dem man zweckmässig noch Eisstückchen beigiebt, in einer Kältemischung bromirt, so dass die Temperatur nicht über 0° steigt, so erhält man nach sofortigem Waschen mit Wasser reinen α -Bromester. Derselbe reagirt zum Unterschied von γ -Ester nicht mit Thioharnstoff. Nach vierwöchentlichem Stehen am Licht scheiden sich aus dem Ester Krystalle ab, die sich durch den bei 189° liegenden Schmelzpunkt als Tetrinsäure erwiesen. Versetzt man jetzt das Oel mit einer entsprechenden Quantität Thioharnstofflösung, so erhält man neben noch unveränderten Estern schon eine ziemliche Quantität Amidothiazylpropionsäureester. Nach weiteren vier Wochen konnte durch dieses Verfahren nachgewiesen werden, dass etwa die Hälfte des α -Esters sich in die γ -Verbindung umgewandelt hatte. Im Gegensatz zum γ -Ester entsteht aus dem α -Ester durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade nur wenig Tetrinsäure. Wahrscheinlich kann sich diese nur aus vorher umgewandeltem γ -Ester bilden. Nimmt man für die Tetrinsäure die von Wolff¹⁾ vorgeschlagene Formulirung:



¹⁾ Diese Berichte 26, 2220.

an, so ist leicht einzusehen, dass aus dem γ -Bromester, der noch ein an der Methengruppe vorhandenes bewegliches Wasserstoffatom besitzt, eher Bromwasserstoff abgespalten werden muss, als aus dem α -Bromester. —

Ueber die Eigenschaften und die Reactionsfähigkeit der bromsubstituirtten Alkyl- und Dialkylacetessigester, sowie deren Verwendung zur Synthese werden wir in einer weiteren Mittheilung berichten.

191. Hugo Eckenroth und Georg Koerppen:
Ueber einige Derivate des *o*-Benzoësauresulfinids (Saccharin).

[Mittheilung aus dem chem. Institut zu Ludwigshafen a/Rh.]

(Eingegangen am 4. April; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. C. Harries.)

Die leichte Umsetzung, welche zwischen sauerstoffhaltigen Halogenverbindungen und Saccharinnatrium stattfindet¹⁾, veranlasste uns, auch andere Halogenverbindungen, sowohl der Fett- als auch der aromatischen Reihe, auf dasselbe einwirken zu lassen.

1. Benzyl-*o*-benzoësauresulfinid, $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{SO}_2 \end{smallmatrix} > \text{N} \cdot \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

20 g bei 150° getrocknetes krystallwasserfreies Saccharinnatrium wurden mit einem starken Ueberschuss von Benzylchlorid ca. 20 Std. am Rückflusskühler erhitzt. Zur Entfernung des überschüssigen Benzylchlorids wurde dasselbe mit Wasserdampf abgeblasen und der Rückstand zur weiteren Reinigung mehrmals mit Wasser ausgekocht. Das Einwirkungsproduct, welches anfangs aus einer hellgelben zähflüssigen Masse bestand, wurde nach und nach hart und bildete zuletzt einen festen Kuchen. Derselbe wurde in kochendem Alkohol gelöst, einige Zeit mit Thierkohle gekocht und krystallisirten dann aus dem farblosen Filtrate glänzende, durchsichtige Nadeln. Dieselben schmelzen glatt bei 118° C. Das Benzyl-*o*-benzoësauresulfinid ist in den bekannten Lösungsmitteln ziemlich leicht löslich. Es schmeckt nicht süß.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{SN}$.

Procente: C 61.54, H 4.02, N 5.16, S 11.72.

Gef. » » 61.29, » 4.24, » 5.31, » 11.75.

2. Benzyl-*o*-amidossulfobenzoësaure, $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$

Erwärmt man Benzyl-*o*-benzoësauresulfinid mit alkoholischer Natronlauge einige Zeit auf dem Wasserbade, so löst sich die Benzylverbindung vollkommen auf und geht in das Natriumsalz der Ben-

¹⁾ Eckenroth und Klein, diese Berichte 29, 329.