

**26. M. Z. Jovitchitch: Zu den Synthesen der
Acetessigester-Derivate.**

[Auszug aus der Mittheilung der kgl. serb. Akademie der Wissenschaften.]

(Eingegangen am 1. October 1901.)

Von der Ueberzeugung geleitet, dass nur diejenigen Synthesen einen wahren Blick in den Verlauf eines chemischen Vorganges, und somit sicheren Aufschluss über die Constitution der neu entstandenen Körper gewähren können, bei welchen die Reactionen glatt und natürlich, ohne Complicationen, mithin auch ohne grössere Verluste der angewandten Substanzen vor sich gehen, suchte ich bei der Darstellung aller Körper, denen Acetessigester als Ausgangsmaterial zu Grunde liegt, einfache und glatte Methoden zu finden und gleichzeitig möglichst gute Ausbeuten zu erzielen.

In der organischen Chemie wird täglich eine grosse Zahl neuer Körper dargestellt. Niemand kann leugnen, dass bei ihrer Darstellung das Studium des chemischen Vorganges, sowie die Frage nach der Ausbeute wenig oder garnicht in Betracht gezogen werden; die Hauptsache ist es, neue Körper zu erhalten. Dies gilt besonders für die Darstellung neuer Isomerer im Sinne der fast ganz auf der Structurlehre fussenden Stereochemie. Man kümmert sich am allerwenigsten um die paar Hundert Gramm Ausgangsmaterial, welche man verbraucht, wenn man nur einige Zehntel Gramm eines neuentdeckten Stereoisomeren dabei erhält. Dass damit der chemischen Lehre keine grossen Dienste erwiesen werden, ist ohne Weiteres klar. Statt sich Rechenschaft über die Verluste zu geben, die Bedingungen aufzusuchen, um dieselben zu beseitigen, begnügt man sich einfach mit der Notirung einer neuen Verbindu^g. Wie oft aber liegen die Bedingungen auf der Hand, wie oft sind sie nur Handgriffe. Dies möchte ich im Folgenden zeigen. Ich werde theils neue, theils modifirte, von mir schon früher veröffentlichte Methoden angeben, welche gestatten, den Acetessigester über den Nitrosoester, die Essigester-nitrolsäure, den Chloroximidoessigester, Phenylisonitrosoglykocollester binnien eines Tages mit einer Ausbente von 60 pCt. der berechneten in Phenylazdioxiazincarbonsäureester zu verwandeln.

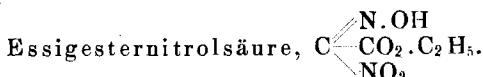


Vor einiger Zeit ist es mir gelungen, die Darstellung dieses von V. Meyer zuerst aufgefundenen und von Weengel, Ceresole Koeckert weiter untersuchten Körpers bedeutend zu vereinfachen¹⁾. Heute möchte ich eine Methode anführen, wie sie einfacher, von kür-

¹⁾ Diese Berichte 10, 2076 [1877]; 15, 1050, 1326 [1882]; 28, 2683 [1895].

zerer Dauer, mit besserer Ausbeute nicht gedacht werden kann. Statt die Schwefelsäure, wie bei der verbesserten V. Meyer'schen Methode allmählich hinzuzufügen, löste ich den Acetessigester in soviel Schwefelsäure auf, bis der Ester vollständig in Lösung gegangen war. Dann setzte ich langsam Nitrit (gleiches Molekulargewicht) in wenig Wasser gelöst hinzu. Der Reactionskolben erwärme sich nur wenig, sodass durch zeitweises Kühlen unter der Wasserleitung genügend für Kühlung gesorgt war. Rothe Dämpfe entwichen dabei nicht. Nach 10—15 Minuten sind 50 g Ester vollständig in die Isonitrosoverbindung übergeführt. Diese kann direct durch den Scheidetrichter von der Säurelösung abgehoben werden. Durch Aether entzieht man der Flüssigkeit den Rest des Reactionsproductes.

So oft ich auch den Versuch wiederholte, ich bekam stets eine Ausbeute an Isoester (nach Trocknen über Schwefelsäure im Vacuum) von 60—61 g. Auf dieselbe Weise lässt sich die Reaction in salzsaurer Lösung vollziehen; auch der Malonsäureester lässt sich in analoger Weise in die Isonitrosoverbindung überführen.



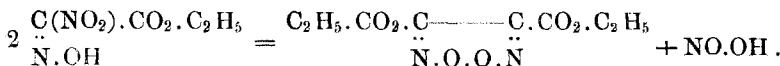
Arbeitet man aber bei der Darstellung der Isonitrosoverbindung in salpetersaurer Lösung, so entstehen stets reichlich 10—20 pCt. Essigesternitrolsäure, indem auf die entstandene Isonitrosoverbindung, sobald eine Temperatur von 20° erreicht ist, Salpetersäure einwirkt¹⁾. Ich benutzte daher zur Darstellung der Nitrolsäure eine salpetersaure Lösung, indem ich die Reaction von Anfang an bei einer 30° übersteigenden Temperatur verliefert liess. Durch diese Methode ist ein Weg gefunden, die Bildung des als Nebenproduct bald in grösserer, bald in kleinerer Menge auftretenden Azdioxazincarbonsäureesters (Hyperoxyd des Diisonitrosobernsteinsäureesters) auf ein Minimum zu reduciren²⁾. Dieser Ester entstand bei früheren Versuchen über die Einwirkung von salpetrige Säure enthaltender Salpetersäure von verschiedener, das spec. Gewicht 1.2 übersteigender Concentration auf Acetessigester immer als Hauptproduct, während dabei nur geringe Mengen Nitrolsäure nachgewiesen werden konnten.

Diese Reaction wird nun folgendermaassen ausgeführt: Man löst Acetessigester in Salpetersäure (D. 1.15) und trägt allmählich gepulvertes Nitrit ein, bis die Entwicklung von rothen Dämpfen eingetreten ist (erst nach dem Einragen von 1 Molekulargewicht). Sobald dies geschehen ist, erhöht man die Temperatur auf 30°. In diesem Augenblicke fängt das über der Flüssigkeit schwimmende Oel an, sich zu

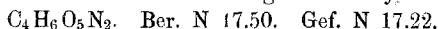
¹⁾ Diese Berichte 28, 1273 [1895].

²⁾ Diese Berichte 28, 1273 [1895].

trüben, während die Temperatur rasch steigt. Man darf sie jedoch ohne Beeinträchtigung der Ausbeute nicht über 45° steigen lassen und giesst deshalb im geeigneten Moment kaltes Wasser ein. Bei höherer Temperatur findet Abspaltung von salpetriger Säure in folgendem Sinne unter Uebergang des Nitrolsäureesters in Hyperoxyd statt:



Nach Zusatz von Wasser äthert man aus. Nach Verdampfen des Aethers bleibt die Nitrolsäure in grossen Krystallen zurück.



Die Reaction verläuft glatt in zwei Phasen: $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{HO.NO} = \text{CH}_3\cdot\text{CO.C}(\text{N.OH})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O}$ und $\text{CH}_3\cdot\text{CO.C}(\text{N.OH})\text{CO}_2\cdot\text{C}_2\text{H}_5 + \text{HO.NO}_2 = \text{C}(\text{N.OH})(\text{NO}_2)\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{CH}_3\cdot\text{CO}_2\text{H}$. Daraus erhellit unzweifelhaft, dass bei der Entstehung von Azdioxazincarbonsäureester durch Einwirkung rauchender Salpetersäure auf Acetessigester zuerst die Essigesternitrolsäure als intermediäres Product und nicht, wie Cramer¹⁾ annimmt, der Oximidoessigsäureester, $\text{CH}(\text{N.OH})\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, gebildet wird. Denn Cramer giebt selbst zu, dass Pröpper, welcher zuerst dieses Azdioxazin dargestellt hat und es für den Oximidoessigester hielt, diesen Letzteren garnicht unter den Händen gehabt hat. Seine Vermuthung gründet Cramer darauf, dass der Oximidoessigester, der Einwirkung von rauchender Salpetersäure ausgesetzt, wirklich diesen Azdioxazinester liefert, wie denn auch das von Scholl der Einwirkung von Stickstofftetroxyd unterworffene Benzaldoxim ein entsprechendes Azdioxazin giebt²⁾.

Allein die Thatsache, dass ich bei der Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Acetessigester, wenn auch in sehr geringen Mengen, die Entstehung von Essigesternitrolsäure constatirt habe, während weder Pröpper noch Cramer die Bildung vom Oximidoessigsäureester bei der Reaction wahrnebmen konnten, befestigt mich in der Meinung, dass nicht nur in diesen, sondern in allen ähnlichen Fällen, in welchen zwei Moleküle condensirt werden, die Bildung von Hyperoxyden über die entsprechenden Nitrolsäuren, als intermediäre, leicht zersetzbliche Producte, stattfindet. Ausserdem spricht die Thatsache, dass die schönen, prismatischen Krystalle der Nitrolsäure durch gelindes Erwärmen bis 70° unter Abspaltung von salpetriger Säure in ein Oel (Azdioxazinester), ja sogar durch blosses Stehen in einem geschlossenen Gefäss, nach einigen Tagen vollständig in dieses Hyperoxyd übergehen, offenbar sehr zu Gunsten dieser Auffassung. Noch schlagender beweist dies die Thatsache, dass bei der Bildung von Nitrolsäure aus Acet-

¹⁾ Diese Berichte 25, 718 [1892]. ²⁾ Diese Berichte 23, 2496 [1890].

essigester, oder noch besser aus Isonitrosoester, sich kaum die rothen Dämpfe von Stickstoffoxyden bemerkbar machen, falls die oben angegebene Temperaturgrenze nicht überschritten wird. Geschieht dies und die Temperatur beginnt zu steigen, so nimmt die Entwicklung von rothen Dämpfen einen geradezu explosiven Verlauf. Demnach ist auch die Angabe von Pröpper und Cramer über explosive Erscheinungen bei der Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Acetessigester, sowie auch bei der Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Oximidoessigsäureester, Benzaldoxim und ähnliche Verbindungen, durch die in zwei Phasen verlaufende Reaction zu erklären.

Durch die Einwirkung von concentrirter Salpetersäure auf Iso-nitrosoacetessigester sowohl als auch auf Aceton¹⁾ wird noch bewiesen, dass diese Säure auch in der aliphatischen Reihe direct nitrirtend wirken kann.

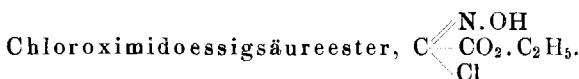
Vielleicht könnte man auch unter günstigen Bedingungen die stabilen Alkylnitrolsäuren in die entsprechenden Azdioxazine überführen,



wo R Wasserstoffatome oder Alkyle darstellt. Im ersten Falle könnte man die Muttersubstanz dieser Gruppe — das Azdioxazin selbst — bekommen.

Noch bessere Ausbeuten an Essigesternitrolsäure sind aus Iso-nitrosoacetessigester zu erzielen, wenn man statt der Salpetersäure, vom spec. Gewicht 1.15, eine solche vom spec. Gewicht 1.35—1.38 gebraucht, und zwar auf ein Molekül Ester zwei Moleküle dieser Säure auf einmal zusetzt, gut abkühlt und in derselben Weise wie früher angegeben verfährt.

Es sei betont, dass die Nitrolsäure sich leicht in Essigsäure löst und sehr schwer daraus krySTALLisiert. Deshalb ist die Anwesenheit von Essigsäure in der ätherischen Lösung zu vermeiden. Die Ausbeute beträgt 85—95 pCt. der theoretischen; die Verluste sind durch Bildung von Azdioxazincarbonsäureester, sowie durch Zersetzung von Nitrolsäure beim Schütteln ihrer ätherischen Lösung mit Wasser zu erklären.



Durch Einwirkung von concentrirter Salzsäure auf die Essigester-nitrolsäure findet eine Substitution der Nitrogruppe durch Chlor statt. So lange man mit kleinen Quantitäten (1 g) arbeitet, ist die Ausbeute

¹⁾ Ann. d. Chem. 283, 209.

befriedigend, sonst schlecht, manchmal bilden sich sogar gar keine Krystalle dieses Chloresters trotz normaler Salpetrigsäure - Entwicklung, indem nur ein Oel, das bekannte Hyperoxyd, entsteht. Durch gasförmige Salzsäure konnte das Resultat nicht verbessert werden.

Ich liess deshalb, entsprechend der Bildung von Essigesternitrolsäure aus Acetessigester, anstatt auf die Nitrolsäure auf den Iso-nitrosoacetessigester in salzsaurer Lösung Chlor (entwickelt aus Kalium-chlorat + Salzsäure) einwirken. Bevor indessen die Spaltung der Verbindung an der Ketongruppe stattfindet, entstehen unter starker Wärmeentwicklung Chlorsubstitutionsprodukte des Isoesters, und zwar werden sowohl die Wasserstoffatome der Methylgruppe, wie der Oxiwino-Gruppe substituiert, entsprechend der Bildung der Verbindungen, welche Mewes durch Einwirkung von Chlor auf Acetessigester erhalten hat¹⁾. Dies konnte ich durch Chlorbestimmungen und die Unlöslichkeit der entstandenen Körper in Alkalien feststellen. Ich verzichtete auf ihre Trennung um so eher, als dieselbe auch Mewes bei den Tri- und Tetra-Derivaten des beständigeren Acetessigesters nicht gelungen ist. Die gebildeten Körper sind durch starken, zu Thränen reizenden Geruch charakterisiert.

Die von Pröpper²⁾ vorgeschriebene Methode erwies sich bei mehreren Wiederholungen als sehr ungeeignet; er selbst spricht sich über die Ausbeute nicht ans.

Mir gelang es nun, durch gleichzeitige Einwirkung von Salzsäure und Salpetersäure auf Isonitrosoacetessigester eine Ausbeute von gegen 80 pCt. zu erzielen.

Man löst den Isoester in Salpetersäure (D. 1.35—1.38) auf, und zwar nimmt man auf ein Molekül Ester zwei Moleküle Säure, und setzt sofort zwei Mol.-Gew. Salzsäure (D. 1.2) hinzu; die Temperatur darf hierbei 25° nicht übersteigen. Nach 20—25 Minuten hat die Entwicklung von salpetrigen Dämpfen aufgehört; die Reactionsflüssigkeit, die anfangs klar war, beginnt sich zu trüben, ein Zeichen für das Ende der Reaction. Sollte die Flüssigkeit sich sogleich nach Zusatz der Salzsäure trüben, so fügt man noch einige Tropfen Salpetersäure hinzu. Man giesst alsdann in so viel Wasser, bis alles in Lösung gegangen ist. Tritt dieses ein, so ist es ein Zeichen dafür, dass die Reaction in dem gewünschten Sinne vor sich gegangen ist. Man äthert 2—3 Mal aus und wäscht schnell mit Wasser. Nachdem der Aether im Wasserbade zu zwei Dritteln abdestillirt ist, lässt man den Rest im Vacuumexsiccatore über Schwefelsäure verdampfen. Nach 30—40 Stunden ist die ganze Masse zu Krystallen erstarrt. Man befördert die Krystallisation durch Reiben an den Wänden. Es muss noch

¹⁾ Ann. d. Chem. 245, 58.

²⁾ Ann. d. Chem. 222, 46.

darauf aufmerksam gemacht werden, dass nicht zuerst die Salzsäure und dann die Salpetersäure hinzugesetzt wird, weil dann die Ausbeute sehr erheblich sinkt.

Der chemische Vorgang ist ein einfacher. Die Salpetersäure lockert die Verbindung an der Ketongruppe, und bevor die Nitrolsäure sich bilden kann, wird sie sozusagen *in statu nascendi* von der gleichzeitig zugesetzten Salzsäure in den Chlorester umgewandelt.

Die Verluste entstehen in Folge

1. der Einwirkung von Chlor auf den noch unveränderten Iso-nitrosoester,

2. der Umbildung der im Entstehungszustande sich befindenden Nitrolsäure in Azdioxazincarbonsäureester, bevor die Salzsäure zur Wirkung gelangt und

3. der durch Wasser bewirkten Zersetzung des schon gebildeten Chloresters (0.5 g Ester in Wasser gelöst lieferten nach 24 Stunden nur noch 0.15 g unveränderten Ester).

Durch Einwirkung von Salzsäure (D 1.2) auf die in absolutem Alkohol gelöste Essigesternitrolsäure kann man diese Verluste einigermaassen beseitigen. Chlor wird durch Oxydation von Alkohol verbraucht und die Wasserwirkung ist abgeschwächt. Die Temperatur darf 20° nicht übersteigen. Die Ausbeute beträgt 90 pCt.

Nach der einen wie der anderen Methode erhalten, löst sich dieser Chlorester vollkommen in Wasser auf und ist geruchlos.

Phenylisonitrosoglykocollester, $C_6H_5.NH.C(:N.OH).COOC_2H_5$.

Die Darstellung dieses Körpers kann man sich nicht einfacher denken, als sie es ist¹⁾. In Folge seiner leichten Löslichkeit in Anilin gehen je nach dem Anilinüberschuss gewisse Mengen dieses Körpers verloren, wahrscheinlich in Form einer Verbindung, darum ist die angewandte Anilinmenge genau abzuwägen. In meiner Arbeit über diesen Körper verwies ich »auf das hartnäckige Anhaften von Anilintropfen an dem Ester«. Es ist deshalb zu empfehlen, ein bis zwei Tropfen Salzsäure zu der aus gleichen Molekülen vom Chloroximester und Anilin entstehenden Masse zuzusetzen. Die Ausbeute beträgt bis 90 pC. der theoretischen.

Phenylazdioxazincarbonsäureester,
 $C_6H_5.N—CH.COOC_2H_5$ ²⁾



Es ist schon betont worden, dass bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf den obigen Pheneylester der chemische Vorgang nicht ohne

¹⁾ Diese Berichte 30, 2428 [1897].

²⁾ Ebenda, Roscoe und Schorlemmer's Lehrbuch der Chemie 1899.

grössere Verluste vor sich geht. Die Ausbeute war immer unterhalb 20 pCt., indem ein Syrup als Nebenproduct entstand. Er war eine Mischung von Carbylamin, Azdioxazinester und anderen Zersetzungsp producten des angewandten Esters.

So oft auch die Schwefelsäure in das in Wasser gelöste Nitrit, über welchem die ätherische Lösung schwamm, eingetragen wurde, entwickelten sich immer soviel rothe Dämpfe, dass eine Kühlung unbedingt nothwendig erschien. Trotzdem betragen die Verluste über 80 pCt. Es ist fast unglaublich, dass die Ingredientien, in umgekehrter Reihenfolge angewandt, geradezu umgekehrte Resultate liefern.

In einem Becherglas schwimmt eine möglichst concentrirte, ätherische Lösung des Phenylisonitrosoglykocollesters über verdünnter Schwefelsäure. Ohne zu kühlen, trägt man allmählich das in wenig Wasser aufgelöste Nitrit (1 Mol.) anfangs mittels einer Pipette ein. Nachdem alles zugegeben ist, wird die Reaction einige Zeit sich selbst überlassen. Die frei werdende salpetrige Säure wird derart verbraucht, dass sie kaum sichtbar wird. Nach 15—20 Minuten beginnen goldgelbe, das Licht stark brechende, in Aether äusserst wenig lösliche Krystalle von Azdioxiazincarbonsäureester sich auszuscheiden. Nach 30—40 Minuten hebt man den Aether ab, bringt die Krystalle auf das Filter, wäscht sie mit Aether und Alkohol und trocknet bei 100°. Man erhält einen fast chemisch reinen Körper (falls die angewandten Materialien rein sind) in einer Ausbeute von über 80 pCt. Der Waschalkoholäther, mit dem abgehobenen ver dunstet, hinterlässt den oben erwähnten Syrup, dessen Menge bis zu 15 pCt. herabgesetzt werden kann.

100 Theile Aether lösen 0.222 g und 100 Theile Alkohol nur 0.154 g von diesem Ester. Siedender Alkohol nimmt 2.09—2.1 g auf. In Wasser ist er fast unlöslich.

Durch diese Methoden wird noch einmal auf den wichtigen Um stand hingewiesen, dass die Reihenfolge der auf einander wirkenden Reactive, unter sonst ganz gleichen Bedingungen, die Ausbeute stark beeinflussen kann. Meiner Ansicht nach kann der Grund dafür in der verschiedenen specifischen Wärme der auf einander wirkenden Körper gefunden werden, folglich also in der unseren Messungen zugänglichen, dabei frei werdenden Temperatur, welche sowohl auf die Affinität der noch unveränderten Ingredientien, als auch auf die der neugebildeten Körper von Einfluss ist.

Belgrad.