

434. H. P. Kaufmann und G. Wolff: Die kombinierte Anwendung chemischer Methoden zur Bestimmung von Enolen (Keto-Enol-Tautomerie, II.).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 9. Oktober 1923.)

Vor kurzem¹⁾ hat der eine von uns gemeinsam mit W. Gras bei der Untersuchung der reinen Formen des Diacetyl-bernsteinsäure-äthylesters die Beobachtung gemacht, daß das Dienol (α -Ester, Schmp. 45°) und die eine *cis-trans*-isomere Halbenolform (α_2, β -Ester, Schmp. 20°) unter den Versuchsbedingungen der Brom-Titration der Enole nach K. H. Meyer Brom nicht addieren, während das mit Brom reagierende andere Halbenol (α_1, β -Ester, flüssig) die übliche Eisenchlorid-Reaktion der Enole nicht gibt. Daß Enole ähnlich der Fumar- und Maleinsäure gegenüber Brom inaktive Doppelbindungen haben können, wurde mittlerweile durch Ausdehnung der Versuche auf den Dibenzoyl-bernsteinsäure-äthylester bestätigt. Das verschiedene Verhalten der erstgenannten Enole gegen Brom und Eisenchlorid gestattete durch kombinierte Anwendung der Brom-Titration und der colorimetrischen Methode die Erforschung des alkoholischen Gleichgewichts, erhalten aus dem β -Diacetbernsteinsäure-ester. Es wurde auf Grund der gefundenen Werte künstlich zusammengesetzt. Die indirekte Brom-Titration mußte unter Anwendung von alkoholischem Natriumjodid an Stelle von wäßrigem Kaliumjodid ausgeführt werden, zur Vermeidung der durch die Gegenwart von Wasser verursachten Bildung von Diacetyl-fumarsäure-äthylester aus dem Brom-keton.

Die Erkennung der Enole in dem genannten alkoholischen Gleichgewicht war deshalb möglich, weil nur eine der mit Eisenchlorid reagierenden Enolformen zugegen ist, nämlich der α_2, β -Ester. Das Dienol tritt in stärker dissoziierenden Lösungsmitteln nicht in Erscheinung. Weit schwieriger mußte der Nachweis der drei Enole nebeneinander sein, wie er z. B. für die Erforschung des Gleichgewichts in Äther, Hexan, Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff nötig ist. Hier haben wir mit Erfolg eine kombinierte Anwendung der Brom-Titration, der colorimetrischen Bestimmung und der Ozon-Spaltung durchgeführt.

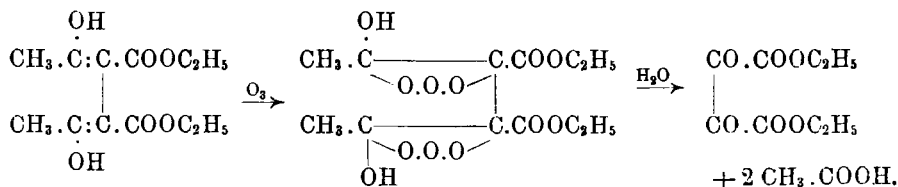
Die Ozon-Spaltung der einzelnen Enole.

Die bisher wenig benutzte Methode der Ozon-Spaltung von Enolen nach Scheiber²⁾, deren Bedeutung z. B. aus der Konstitutionsermittlung der Enolform des Acetyl-dibenzoyl-methans erhellt, hat uns gute Dienste geleistet. Die Ozonisierung geschieht bei tiefer Temperatur (Kochsalz, Eis), so daß auch bei mehrstündiger Versuchsdauer eine Umlagerung in Anbetracht der äußerst geringen Tendenz der Enolisierung des Diacetbernsteinsäure-esters in den benutzten indifferenten Lösungsmitteln geringer Dissoziationskraft nicht zu befürchten ist. Die Ozonide werden durch Wasser leicht gespalten und darauf charakteristische Spaltstücke quantitativ ermittelt.

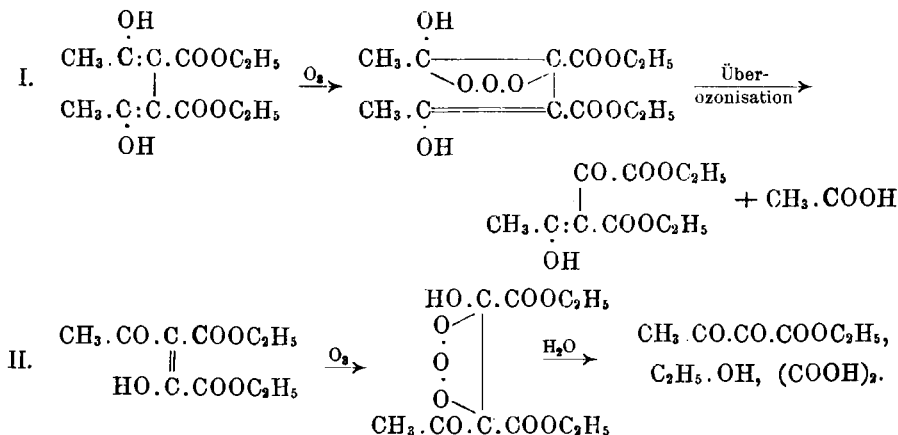
¹⁾ A. 429, 247 [1922].

²⁾ A. 405, 295 [1914].

Die Ozon-Spaltung des Dienols sollte nach folgendem Schema verlaufen:



Es wären also Essigsäure und Diketo-bernsteinsäure-äthylester als Spaltstücke zu erwarten. Letzterer war jedoch bei mehreren Versuchen nicht aufzufinden, vielmehr bildeten sich Essigsäure, Oxalsäure, Alkohol und Diketo-buttersäure-ester, der als Phenylhydrazon vom Schmp. 102° identifiziert wurde. Dieser Reaktionsverlauf wird dadurch erklärt, daß die Ozonisierung zunächst nur an einer Doppelbindung angreift und durch »Überozonisierung« Spaltung eintritt (I):



Der entstehende Acetyl-oxalessigsäure-äthylester erfährt infolge der stark enolisierenden Tendenz der Oxalylgruppe sofortige Umlagerung, und das sich bildende Ozonid gibt bei Spaltung mit Wasser die obengenannten Zersetzungsprodukte (II).

Die Tatsache, daß die Ozonisierung nur an einer Doppelbindung angreift, findet eine Parallele in dem Verhalten des β -Esters gegen überschüssiges Alkali, wobei nur ein Mononatriumsalz entsteht. Durch geeignete Zersetzung des letzteren werden die Halbenole hergestellt.

Eine quantitative Bestimmung der Oxalsäure mußte auf Grund der geschilderten Versuche die Menge des in Lösungen vorhandenen Dienols finden lassen, da der Diketo-buttersäure-ester bei der Fällung mit Calciumchlorid keinerlei Störung verursachte.

Durch eine Lösung von ungefähr 1g α -Ester in 20ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff, in guter Kältemischung befindlich, wurde 3 Stdn. ein lebhafter Strom reines Ozon geleitet und das Lösungsmittel darauf mit Hilfe eines hindurch gesaugten langsamen Luftstromes entfernt. Abdunsten im Vakuum, wie Scheiber angibt, hatte des öfteren unvorhergesehenes Aufstoßen und damit verbundene Verluste zur Folge. Zur Zersetzung des Ozonids nach Zusatz von 20ccm Wasser wurde 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt oder längere Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die erhaltene Lösung in einen Meßkolben quantitativ übergeführt, wurde auf 50ccm

aufgefüllt und in zwei gleichen Teilen mit etwas Natriumacetat versetzt. Bei Siedetemperatur mit heißer Calciumchlorid-Lösung gefällt, kam das gebildete Calciumoxalat in üblicher Weise zur Wägung.

1 g α -Ester entsprechen 0.2172 g CaO. Es wurden erhalten aus:

0.9255 g Ester	0.2017 g CaO, entsprechend	100.3 %
1.0196 »	0.2244 » »	101.3 %
1.0217 »	0.2201 » »	99.2 %

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Dienol quantitativ Ozon anlagert und bei der Spaltung 1 Mol. Oxalsäure ergibt. Zur Erlangung einwandfreier Ergebnisse ist es nötig, den angewandten Sauerstoff vor der Ozonisierung gut zu reinigen und die Kältemischung häufig, mindestens stündlich, zu erneuern. Als Ozonisator diente die von dem einen von uns früher beschriebene, bei der Polymerisation des Acetylens durch elektrische Entladung mit Erfolg benutzte Apparatur³⁾.

Die Ozon-Spaltung der Halbenole muß in einer dem Dienol völlig analogen Weise verlaufen⁴⁾. Auch hier lagert die vorhandene Doppelbindung Ozon an, und nach der Zersetzung mit Wasser entstehen Oxalsäure, Alkohol und Diketo-buttersäure-ester. Die aus der Menge der erhaltenen Oxalsäure berechneten Werte sind für die Bestimmung der Halbenole hinreichend genau.

α_1 , β -Ester wurde nach L. Knorr⁵⁾ in Quarzgefäßen bereitet, auf völlige Entfernung des gleichzeitig gebildeten α_2 , β -Esters jedoch verzichtet. Die Prüfung des Präparates mit Hilfe der Brom-Titration ergab 90 % α_1 , β , die colorimetrische Bestimmung 5 % α_2 , β . Ozonisierung: 3.0916 g in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Davon 20 ccm (= 1.2366 g Ester) ozonisiert, ergaben 0.2263 g CaO = 95.7 % Halbenol. 2.6670 g Ester in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff, davon 20 ccm (= 1.0668 g Ester) ozonisiert, lieferten 0.2231 g CaO = 96.3 % Halbenol.

α_2 , β -Ester, nach Aitken⁶⁾ hergestellt, konnte in Anbetracht der heißen Jahreszeit nicht nach der von uns früher⁷⁾ angegebenen Methode völlig gereinigt werden. Doch ließ sich der Reinheitsgrad und die Menge des als Verunreinigung vorhandenen α_1 , β -Esters durch die bekannten Methoden leicht bestimmen. 1.8578 g, in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, 25 ccm (= 0.9289 g) ozonisiert, lieferten 0.1715 g CaO = 85 % Halbenol. Colorimetrische Bestimmung 80 % α_2 , β , Brom-Titration 7 % α_1 , β .

Die Versuche wurden mit empirischen Lösungen der beiden Halbenole wiederholt, mit dem Erfolg: Die Werte der Ozon-Spaltung sind gleich der Summe der colorimetrisch und durch Brom-Titration erhaltenen.

Kombinierte Anwendung der Ozon-Spaltung, der Brom-Titration und der colorimetrischen Bestimmung.

Die Brom-Titration läßt die Menge des α_1 , β -Esters erkennen, die colorimetrische Bestimmung die Summe des α -Esters und des α_2 , β -Esters, die Ozon-Spaltung die Summe sämtlicher Enole (wobei jedes derselben 1 Mol. Oxalsäure gibt). Durch einfache Berechnung sind die Einzelwerte zu erhalten.

Beispiel: Wert der Brom-Titration a, der colorimetrischen Bestimmung b, der Ozon-Spaltung c. Dann ist:

$$\begin{array}{ll} a = \% (\alpha_1, \beta), & \text{Daraus berechnet sich: } \alpha_1, \beta = a, \\ b = \% (\alpha_2, \beta + 2\alpha)^*, & \alpha_2, \beta = 2c - 2a - b, \\ c = \% (\alpha_1, \beta + \alpha_2, \beta + \alpha). & \alpha = b + a - c. \end{array}$$

*) Das Dienol gibt die doppelte Intensität der Eisenchlorid-Färbung, daher 2 α .

Die Kombination der genannten Methoden gestattete in der Tat die quantitative Bestimmung der Enole nebeneinander. Im Chloroform-Gleich-

³⁾ A. 417, 34 [1918].

⁴⁾ s. a. Scheiber, A. 405, 295 [1914].

⁵⁾ A. 306, 363 [1899].

⁶⁾ Dissertat., Jena [1911].

⁷⁾ A. 429, 247 [1922].

gewicht wiesen wir zunächst die Abwesenheit von Dienol nach; die Werte der Ozon-Spaltung waren stets gleich der Summe der durch colorimetrische Bestimmung und Brom-Titration ermittelten. Wir haben sogar mit Erfolg versucht, das Gleichgewicht in Äthylalkohol durch die Ozon-Spaltung zu kontrollieren, unbeachtet der auch bei -20° auftretenden Oxydationsprodukte des Alkohols. Es seien jedoch zur Raumersparnis nur einige Gleichgewichte und deren Einstellung beschrieben, in denen 3 Enole vorhanden sind.

Gleichgewicht in Hexan.

Die außerordentlich hohen Werte der colorimetrischen Bestimmung von Hexan-Gleichgewichten ließen bereits früher die Anwesenheit von Dienol vermuten. Tatsächlich gelang es dem einen von uns⁸⁾, aus Hexan-Lösungen des β -Esters das Dienol präparativ zu isolieren. Vorliegende Versuche wurden folgendermaßen angestellt:

Eine n_{10} -Lösung des β -Esters in Hexan wurde zunächst am eingeschliffenen Rückflußkühler (Jenaer Glas, mit HCl behandelt) erhitzt, nach bestimmten Zeiten je 25 ccm zur Ozon-Spaltung herausgenommen, 3 Stdn. ozonisiert, das Lösungsmittel im Luftstrom verjagt, der Rückstand durch längeres Stehen mit Wasser zersetzt, von nicht verändertem β -Ester abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die Oxalsäure gefällt. Daneben gelangten je 5 ccm der Lösung nach der von H. P. Kaufmann und W. Gras angegebenen Weise zur Brom-Titration nach K. H. Meyer. Zur colorimetrischen Bestimmung füllte man je 5 ccm in einem Meßkölbchen mit einer n_{10} -alkohol. Eisenchlorid-Lösung, deren Menge durch Vorversuche festgestellt worden war, auf 50 ccm. Als Testlösung diente je nach der Menge der mit Eisenchlorid reagierenden Enole entweder eine alkohol. Gleichgewichtslösung oder eine frisch hergestellte Lösung von abgewogenem Dienol in Alkohol.

n_{10} -Diacetbernsteinsäure-ester in Hexan.

Zeit in Tagen	Ozon-Spaltung		Colorimetr. Bestimmung % ($\alpha_2, \beta + \alpha$)	Brom- Titration % α_1, β	Berechnet	
	g CaO	$\begin{matrix} \% \alpha_1, \beta \\ + \% \alpha_2, \beta \\ + \% \alpha \end{matrix}$			% α_2, β	% α
a) bei 71.5°						
5	0.0853	60.8	46	15	45	—
7	0.0883	63	50	15	46	2
10	0.1009	72	67	15	47	10
b) bei 30°						
14	0.1026	73	75	12	47	14
19	0.1073	76.5	85	10	48	18.6
28	0.1178	84	100	10	48	26
42	0.1318	94	120	10	48	36

a) Es setzt bei einem colorimetrischen Wert von 50‰ (dieser ist stets bezogen auf Halbenol, es können sich also bei Gegenwart von viel Dienol über 100‰ ergeben) die Bildung von Dienol ein. Die Feststellung, daß auch bei Siedetemperatur Dienol vorhanden ist, überraschte uns, da wir geneigt waren, anzunehmen, daß dieses in den schwach dissozzierenden Lösungsmitteln auch nur bei tieferer Temperatur beständig sei.

b) Da frühere Versuche mit anderen Lösungsmitteln stets bei 30° ausgeführt wurden, eine Maßnahme, die sich infolge der Schwerlöslichkeit des β -Esters in Hexan bei dieser Temperatur verbot, brachten wir nun die untersuchte Lösung in einen Thermostaten von 30° und beobachteten sie weiter. Die Ketoform hatte stark abgenommen, es trat daher ein Auskrystallisieren nicht mehr ein. Zur Be-

⁸⁾ B. 55, 232 [1922].

schleunigung der außerordentlich langsamen Umlagerung. fügten wir eine Spur Piperidin zu. Nach 42 Tagen zeigte sich keine wesentliche Veränderung mehr in der Menge der Enole. Es sind demnach im Gleichgewicht 36% Dienol vorhanden, der α_2, β -Ester ist bei 48% konstant geblieben und der α_1, β -Ester hat sich auf 10% vermindert. Die Ketoformen, für die insgesamt nur 6% übrig blieben, treten völlig zurück. Da bei Abkühlung der sehr schwer lösliche β -Ester sich nicht abschied, so nehmen wir an, daß im Hexan-Gleichgewicht der γ -Ester als Ketoform vorherrscht.

Gleichgewicht in Tetrachlorkohlenstoff.

Die Arbeitsweise war die gleiche wie bei der Untersuchung des Gleichgewichtes in Hexan. Bei Siedetemperatur (76.5°) ließ sich Dienol nicht nachweisen. Bei 30° stellte sich das Gleichgewicht nach ungefähr 50 Tagen ein. Der zuerst auftretende α_1, β -Ester bleibt von vornherein nahezu konstant, die Menge des α_2, β -Esters erst ab ca. 50%. Die bei 30° eintretende Erhöhung der colorimetrischen Werte ist auf die Bildung von Dienol zurückzuführen.

γ_{10} -Diacetbernsteinsäure-ester in Kohlenstofftetrachlorid.

Zeit	Ozon-Spaltung		Colorimetr. Bestimmung	Brom- Titration	Berechnet	
	g CaO	$\frac{0}{0}$ ($\alpha_1, \beta + \alpha_2, \beta + \alpha$)	$\frac{0}{0}$ ($\alpha_2, \beta + 2\alpha$)	$\frac{0}{0}$ α_1, β	$\frac{0}{0}$ α_2, β	$\frac{0}{0}$ α
a) bei 76.5°						
9 Stdn.	Die Menge der Oxalsäure		—	5	—	—
21 »	genügte nicht zur gravi-		ungenau	4	—	—
45 »	metrischen Bestimmung		7	6	7	—
68 »	—	—	11.4	7	11.4	—
92 »	—	—	16.5	7	16.5	—
6 Tage	—	—	26.6	6	26.6	—
9 »	0.0533	38	32.5	7	30.5	—
13 »	0.0708	50.5	44.4	7	44.4	—
16 »	0.0796	56.8	50	7	50	—
b) bei 30°						
21 Tage	0.0785	56	52	7	46	3
25 »	0.0834	59.5	57	7	48	4.5
30 »	0.0911	65	67	6	50	8.5
35 »	0.0960	68.5	72	7	51	10.5
50 »	0.1023	73	80	7	52	14

Gleichgewicht in Äther.

Versuchsanordnung wie vorher, jedoch sofort bei 30°; zur Beschleunigung der Umlagerung wurde ein Tropfen Piperidin zugesetzt. Die bei der ersten Prüfung der Lösung (nach 3 Tagen) ermittelten Werte für die Halbenole blieben während des weiteren Versuches unverändert. Bei einem colorimetrischen Wert von rund 40% Halbenol begann die Bildung von Dienol.

γ_{10} -Diacetbernsteinsäure-ester in Äther bei 30°.

Zeit in Tagen	Ozon-Spaltung		Colorimetr. Bestimmung % ($\alpha_2, \beta + 2\alpha$)	Brom- Titration % α_1, β	Berechnet	
	g CaO	% ($\alpha_1, \beta + \alpha_2, \beta + \alpha$)			% α_2, β	% α
3	0.0974	69.5	40	29	40	—
4	0.0981	70	44	28	40	2
6	0.1052	75	50	30	40	5
8	0.1108	79	57	30	41	8
18	0.1143	81.5	64	30	39	12.5
30	0.1176	84	70	29	40	15

Die angeführten Beispiele zeigen zur Genüge, daß hier die chemischen Methoden zu Ergebnissen führen, wie sie auf physikalischem Wege nicht zu erbringen sind. Wir können auf die beschriebene Weise die Mengen der drei Enole des Diacethernsteinsäure-esters mit genügender Genauigkeit feststellen. Leider ist ein Gleiches von den Ketoformen nicht zu sagen. Zwar erleichtert die Schwerlöslichkeit des β -Esters in bestimmten Lösungsmitteln seine Erkennung und mechanische Abscheidung beträchtlich, aber für die zweite Diketoform, den γ -Ester, fehlt jede quantitative Bestimmungsmethode. Da wir vorerst dazu weder auf chemischem noch physikalischem Wege eine Möglichkeit erblicken können, müssen wir uns damit begnügen, den γ -Ester rechnerisch als Differenz bis 100% zu ermitteln.

Vom β -Ester ausgehend, haben wir nunmehr zahlreiche Gleichgewichte des Diacethernsteinsäure-esters in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Wenn wir die deutlich erkennbaren Beziehungen zwischen der Geschwindigkeit der Umlagerung und der Menge der Enole einerseits gesetzmäßig bis jetzt nicht formulieren können, so liegt dies hauptsächlich an der Schwierigkeit, absolut reine Lösungsmittel, frei von katalytisch wirkenden Stoffen, zu erhalten. In großen Zügen sind aber die Verhältnisse derart geklärt, daß wir für jedes Lösungsmittel den ungefähren Gehalt an den einzelnen Isomeren und die Geschwindigkeit der Einstellung des Gleichgewichtes abschätzen können. Bei Benutzung von Flüssigkeiten mit hoher dissoziierender Kraft tritt das Gleichgewicht am schnellsten ein, und die Ketoformen überwiegen. So ist bei Gegenwart von Wasser der β -Ester extrem begünstigt, und alle Isomeren wandeln sich in ihn um, wenn sie mit Wasser in Berührung kommen. Im Nitro-methan ($\epsilon = 39.4$) erscheint zu einem geringen Prozentsatz der α_1, β -Ester (4%), kein anderes Enol außer ihm. In der Reihe der Alkohole wird der α_2, β -Ester existenzfähig, neben ihm bleibt der α_1, β -Ester in beträchtlichem Prozentgehalt (Äthylalkohol: 42%) erhalten. In den Lösungsmitteln geringer dissoziierender Kraft verschieben sich die Verhältnisse extrem nach der anderen Seite, so z. B. im Hexan. Der β -Ester ist in nennenswerter Menge nicht mehr vorhanden, der geringe Prozentsatz der Ketoform wird durch den γ -Ester vertreten. Auch der α_1, β -Ester tritt zurück, der α_2, β -Ester gewinnt mit 50% die Oberhand, und die Dienolform wird existenzfähig. Die geringe dissoziierende Kraft von Hexan, Kohlenstofftetrachlorid und Äther beeinflußt also die Geschwindigkeit der Umlagerungsverhältnisse der Isomeren ausschlaggebend. Die in Lösungsmitteln größerer Dielektrizitätskonstanten (Wasser, Nitro-methan, Alkohol) bei den Halbenolen schnell, bei den Dienolen augenblicklich eintretende Abspaltung der Enol-Wasserstoffatome wird träger, so daß sogar die stark saure Dienolform konserviert wird. Deutlich erkennbar ist bei der Einstellung aller Gleichgewichte die primäre Bildung des α_1, β -Esters, den alle Isomeren bei ihrer wechselseitigen Umlagerung als Zwischenglied nehmen.

Überblicken wir die Gesamtheit der gewonnenen Ergebnisse, so darf der Diacetyl-bernsteinsäure-äthylester, der in bezug auf die Mannigfaltigkeit der Isomerieformen und das Verhalten der Enole kompliziertere Verhältnisse bietet, als ein besonderes interessantes Beispiel der Keto-Enol-Tautomerie bezeichnet werden.