

bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Dekantieren von einer geringen Salzausscheidung wurde auf Eis gegossen, mehrfach ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Verjagen des Äthers destilliert: Sdp.₂ 105—110°, 4.2 g. Ber. für Enoläther OCH₃ 32.3, für Acetal 41.5, für Gemisch aus gleichen Mol-Mengen Acetal und Enoläther 37.2, gef. 36.8.

6.5 g *cis*-Enoläther mit 0.8 g (1 Mol.) Natrium in 40 ccm Methanol ebenso behandelt. Keine Salzausscheidung. 5 g Destillat vom Sdp.₃ 114—118°, gef. OCH₃ 32.5, also konstitutionell reiner Enoläther, aber tieferer Sdp. als der *cis*-Äther, bei —15° teilweise erstarrend.

2 g einer aus den Fraktionen mehrerer Versuche gesammelten Substanz von 39.3% OCH₃, also über 50% Acetalgehalt und Sdp.₂ 108—114° wurden 1/2 Stde. auf 175° erhitzt und dann destilliert: Sdp.₃ 120—125°, gef. OCH₃ 32.3, also nur Enoläther, bei —15° zum Teil krystallisierend.

Der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Ludwigshafen, sei für großzügige Überlassung von Ausgangsmaterial für alle drei Untersuchungen auch an dieser Stelle herzlichst gedankt.

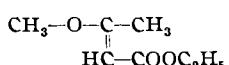
277. Fritz Arndt, Lotte Loewe, Turgut Severe und Ismail Türegün: Die Reaktion zwischen Acetessigester und Diazomethan.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Istanbul.]

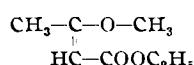
(Eingegangen am 2. Juli 1938.)

Nach H. v. Pechmann¹⁾, der die Einwirkung von Diazomethan auf Acetessigester als eine der ersten Reaktionen des Diazomethans beschrieb, entsteht dabei als einziges Reaktionsprodukt der Enoläther, d. h. β-Methoxy-crotonsäure-ester, von der Konfiguration I. Dieser Befund bildet sozusagen das klassische Beispiel für die „Heraus-Methylierung“ des aus der Ketoform laufend nachgelieferten Enols aus dem Gleichgewicht mittels Diazomethans und wurde von dem einen von uns mehrfach angezogen²⁾.

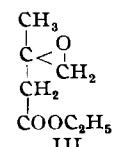
Wiederholung der Versuche ergab, daß bei völliger Abwesenheit von Hydroxylverbindungen die Reaktion äußerst langsam verläuft. Bei Zusatz von etwas Methanol (welches bei den v. Pechmannschen Versuchen stets zugegen war) war, übereinstimmend mit v. Pechmanns Angaben, nach 2 Tagen etwa die Hälfte des Acetessigesters umgesetzt zu einem Produkt, welches bei 188—195° siedet und die prozentische Zusammensetzung von I zeigt. Aber der (von v. Pechmann nicht ermittelte) Alkoxylgehalt war stets etwas zu niedrig: der Minusfehler betrug, wenn bei der Reaktion wenig Methanol zugesetzt war, etwa ein Zehntel, bei mehr Methanolzusatz etwa ein Zwanzigstel des Sollwertes. Da jedes mögliche Reaktionsprodukt jedenfalls in der Estergruppe Alkoxyl enthält, so errechnet sich, daß dem Enoläther ein Zehntel bis ein Fünftel eines isomeren Produktes beigemengt ist, welches nur in der Estergruppe Alkoxyl enthält.



I.



II.



III.

¹⁾ B. 28, 1626 [1895]; 30, 646 [1897].

²⁾ z. B. Arndt u. Martius, A. 499, 229, 235 [1932].

Eine Trennung des isomeren Nebenproduktes von dem Enoläther durch Fraktionierung gelang nicht: es tritt nur eine geringe Anreicherung des Nebenproduktes in der niederen Fraktion ein.

Das isomere Nebenprodukt kann nicht *C*-Methyl-acetessigester sein. Dieser ist zwar in verdünnter Lauge kaum löslich, würde sich also der ätherischen Reaktionslösung nicht, wie der unveränderte Acetessigester, mit Lauge entziehen lassen; aber er müßte sich in dem Reaktionsprodukt durch sofortige Ferrichlorid-Reaktion verraten, was nicht der Fall ist, und außerdem entsteht bei saurer Verseifung des Gesamtproduktes an Ketonen nur Aceton und nicht Methyl-äthylketon. An dem wesentlichen Punkte ändert sich also nichts: soweit Diazomethan als Methylierungs-Mittel wirkt, d. h. mit acidem Proton reagiert, greift es nur an dem Hydroxyl des Enols an.

Demnach kann es sich bei dem Nebenprodukt nur um das mit I isomere Äthylenoxyd III handeln, welches aus dem Carbonyl der Keto-Form mit Diazomethan in langsamer Reaktion entsteht. Dies wurde dadurch bewiesen, daß bei Behandlung des Gesamtproduktes mit Salzsäure unter verschiedenen Bedingungen ein chlorhaltiges Gesamtprodukt entsteht, aus welchem durch Aufarbeitung und Fraktionierung schließlich ein einheitlicher Stoff isoliert wurde, dessen Analyse auf das durch HCl-Anlagerung an III entstehende Chlorhydrin stimmte. Wesentliche Mengen von höheren Äthylenoxyden (deren Bildung theoretisch einleuchten würde) treten also nicht auf. Das genannte Chlorhydrin ist gegen Wasser beständig, gibt aber schon mit verdünnter Lauge HCl ab unter Rückbildung des Äthylenoxyds III, welches so ebenfalls annähernd rein erhalten wurde.

Es gelang nicht, die Chlorwasserstoff-Anlagerung so zu leiten, daß dabei der als Hauptprodukt vorhandene Enoläther ganz erhalten blieb; selbst bei Verwendung von gasförmigem Chlorwasserstoff unter möglichstem Ausschluß von Feuchtigkeit war eine teilweise Verseifung des gegen Säure äußerst empfindlichen Enoläther-methoxyls nicht zu vermeiden, und durch Fraktionierung dieses Produktes konnte weder Enoläther noch Chlorhydrin rein erhalten werden. Mit wäßriger oder alkoholischer Salzsäure geht die Verseifung des Enoläthers sehr weit; aber gerade von dem so zurückgebildeten Acetessigester läßt sich das Chlorhydrin leichter trennen. Außerdem tritt in allen Fällen auch Verlust an Gesamtsubstanz durch Verseifung der Estergruppe ein; immerhin ist der Chlorgehalt des zunächst erhaltenen Gesamtproduktes in Einklang mit dem wie oben aus dem Alkoxylgehalt errechneten Gehalt an Äthylenoxyd. Diese Berechnung bedarf übrigens einer Korrektur nach oben (siehe Versuchsteil).

Die konstitutionellen Faktoren im Keto-acetessigester sind an sich einer Äthylenoxyd-Bildung nicht günstig. Daß trotzdem als Nebenprodukt etwas III entsteht, ist der geringen Acidität des Enol-acetessigesters zu verdanken: dieser reagiert daher so langsam, daß der im Gleichgewicht stark überwiegenden Ketoform viel Zeit zu langsamer Äthylenoxyd-Bildung bleibt. Benzoyl-essigsäure-methylester, dessen Enol stärker sauer ist, liefert mit Diazomethan, wie in voranstehender Abhandlung gezeigt, ausschließlich Enoläther.

Da der aus Acetessigester und Diazomethan als Hauptprodukt entstehende Enoläther nicht in konstitutionell reinem Zustande isoliert wurde, so können wir über seine sterische Einheitlichkeit nichts aussagen. Jedenfalls aber kann er, im Gegensatz zu der Annahme von v. Pechmann, nicht ausschließlich

in der *trans*-Form I (von v. Pechmann als *cis*-Form bezeichnet) vorliegen: da Acetessigester intensive Ferrichlorid-Reaktion gibt, so muß sein Enol mindestens teilweise als chelatisierte *cis*-Form vorliegen, also auch mindestens teilweise den *cis*-Enoläther II liefern.

Beschreibung der Versuche.

v. Pechmann arbeitete mit ätherischer Diazomethanlösung aus Nitrosomethylurethan, die demnach Methanol enthielt. Er erhielt aus 12 g Acetessigester 9—10 g „rohen“ Enoläther. Da er aber nur 2—3-mal mit Lauge auszog, was nach unseren Erfahrungen zur Entziehung des unveränderten Acetessigesters nicht genügt, so muß das genannte Produkt noch Acetessigester enthalten haben. Es wurden dann daraus 5 g eines Produktes vom Sdp.₇₂₅ 186—190° herausfraktioniert; dies Produkt dürfte unserem „Gesamtreaktionsprodukt“ entsprechen und bildet ebenfalls etwa die Hälfte des ursprünglichen Acetessigesters. Zur Analyse wurde eine Fraktion vom Sdp. 187—188° isoliert; wahrscheinlich hätte aber auch jede andere Fraktion der genannten 5 g die gleichen Analysenwerte ergeben.

1) 15 g frisch destillierter Acetessigester wurden mit ätherischem Diazomethan aus 40 g Nitrosomethyl-harnstoff ohne Methanolzusatz 3 Tage stehengelassen. Hierauf wurde zunächst mit einer größeren Menge 2-n. Natronlauge und dann mit kleinen Mengen davon so oft (10—20-mal) ausgeschüttelt, bis in dem Laugenauszug kein Acetessigester mehr nachzuweisen war; nach 3-maligem Waschen mit Wasser, Trocknen mit Calciumchlorid und Verjagen des Äthers wurde destilliert: 4.5 g vom Sdp.₇₆₄ 188—195°, Sdp.₂ 53—60°. Ber. für Enolmethyläther Alkoxylsauerstoff 22.2, für Äthylenoxyd III 11.1, gef. 19.9. Das Produkt war stickstofffrei und gab in Alkohol mit Ferrichlorid zunächst keine Färbung, aber nach wenigen Sek. beginnende, allmählich zunehmende Rotfärbung infolge Verseifung.

2) Wie oben unter Zusatz von 10 ccm Methanol. Erhalten 7.5 g Gesamtprodukt vom Sdp.₇₆₇ 188—195°. Fraktionierung: 4.5 g vom Sdp.₂ 53—55°, gef. Alkoxy-O 20.4, 2.5 g vom Sdp.₂ 56—62°, gef. Alkoxy-O 21.3 und 21.2. Analyse der ersten Fraktion: Ber. C 58.3, H 8.3. Gef. C 58.0, H 8.5 (zwei übereinstimmende Analysen).

3) 100 g Acetessigester mit Diazomethan aus 160 g Nitrosomethylharnstoff, in drei Portionen unter Zusatz von je 3 ccm Methanol, bei Aufarbeitung wie oben vereinigt. Fraktionierung: 25 g vom Sdp.₉ 76—78°, gef. Alkoxy-O 19.8; 24 g vom Sdp.₉ 79—90°, gef. Alkoxy-O 20.2. Eine Probe des Gesamtproduktes wurde mit 6-n. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann mit fester Soda neutralisiert und destilliert: Das Destillat gab mit konz. Lösung von Semicarbazidhydrochlorid in konz. Natriumacetat-Lösung (nach Abfiltrieren von NaCl) reines Acetonsemicarbazone vom Schmp. 187° (Methyl-äthylketon-semicarbazone Schmp. 135—136°). Der Kolbenrückstand gab kein Semicarbazone; auf Einengen gaben beide Lösungen Hydrazo-dicarbonamid.

4) 50 g Acetessigester mit Diazomethan aus 80 g Nitroso-methylharnstoff und 2 ccm Methanol; wie oben aufgearbeitet. 22 g Gesamtprodukt, Sdp.₁ 52—60°, gef. Alkoxy-O 20.4 und 20.5.

50 g Acetessigester ebenso, aber mit 10 ccm Methanol: Gesamtprodukt 25 g vom Sdp.₁ 52—60°, gef. Alkoxy-O 21.0 und 21.0. Stärkerer Methanolzusatz erhöht also den Gehalt an Enoläther etwas, weil die Methylierungsreaktion beschleunigt wird.

Chlorwasserstoff-Anlagerung: Die ätherische Lösung des Methylierungsproduktes (Alkoxy-O 20.1) gab nach Schütteln mit konz. Salzsäure unter Kühlung, Waschen mit Wasser, Trocknen und Verjagen des Äthers zwei Fraktionen: zunächst ein chlorfreies Hauptprodukt, das im wesentlichen Acetessigester war (starke Enolreaktion, Alkoxy-O 11.9, ber. 12.3), dann eine um etwa 20° höher siedende Fraktion, die stark chlorhaltig war: für Chlorhydrin ber. Alkoxy-O 9.5, gef. 11.2.

10 g Methylierungsprodukt mit einer Lösung von 3 g Chlorwasserstoff in 10 ccm Methanol, bei —19° $\frac{1}{2}$ Stde., dann $\frac{3}{4}$ Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, in eiskalte Sodalösung gegossen, ausgeäthert usw., ergaben 4.5 g chlorfreie Fraktion, 2.5 g vom Sdp.₁ 60—70° und 11.7% Cl. Dieser Chlorgehalt, auf die 7 g Gesamtprodukt umgerechnet, würde einem Gehalt von einem Fünftel Äthylenoxyd III im ursprünglichen Methylierungsprodukt entsprechen.

Behandeln des Methylierungsproduktes bei —20° mit trocknem Chlorwasserstoff bis zum Entweichen und anschließende Vak.-Destillation ergaben Fraktionen, die alle chlorhaltig waren und deren niedrigste 18.2% Alkoxy-Sauerstoff enthielt, während die höchste nach Rektifikation 18.5% Cl und 11.2 Alkoxy-O enthielt.

Chlorhydrin des Äthylenoxyds III: 10 g Methylierungsprodukt (aus obigem Versuch 4, Sdp.₁ 52—60°, 20.4 Alkoxy-O) wurden tropfenweise in 20 ccm auf —20° gekühlte konz. Salzsäure unter Schütteln eingetragen; nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde unter weiterer Kühlung und Schütteln Äther in kleinen Anteilen zugesetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. bei —20°, dann noch 1 Stde. bei Raumtemperatur unter Schütteln stehengelassen. Dann wurde auf ein Gemisch von fester Soda und Eis gegossen, die Ätherschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht noch 3-mal ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen 4-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verjagt. Fraktionierung: 6 g vom Sdp.₁ 45° (Acetessigester); dann schnelles Steigen des Sdp., 0.5 g vom Sdp.₁ 65—70°. Auf diese Weise wurden im ganzen 50 g Methylierungsgemisch aufgearbeitet. Alle ersten Fraktionen waren fast reiner Acetessigester; alle zweiten Fraktionen wurden vereinigt und erneut fraktioniert: Erste Fraktion Sdp.₁ 62—70°, zweite Fraktion 1.2 g vom Sdp.₁ 70—75°. Diese 1.2 g wurden nochmals fraktioniert: 0.7 g Sdp.₁ 72—75°, 0.5 g Sdp.₁ 75°. Diese 0.5 g waren reines Chlorhydrin:

C₇H₁₃O₃Cl. Ber. C 46.7, H 7.3, Cl 19.7, Alkoxy-O 8.9.

Gef. „ 46.5, „ 7.3, „ 19.8, „ 9.5 (hierüber siehe unten).

Für das nächsthöhere Homologe C₈H₁₅O₃Cl ber. C 49.4, H 7.8, Cl 18.2.

Die Anwesenheit geringer Mengen dieses Homologen neben Enoläther in den vorletzten, noch unreinen höchsten Fraktionen ist nicht auszuschließen.

Äthylenoxyd III: In der beschriebenen Weise wurden im ganzen 2.5 g reines Chlorhydrin dargestellt, Alkoxy-Sauerstoff 9.4%. Diese wurden in der 10-fachen Menge Äther gelöst und unter Kühlung mit jeweils kleinen Mengen 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Die ersten Auszüge gaben nach Ansäuern mit Salpetersäure auf Versetzen mit Silbernitrat starke Niederschläge; mit dem Ausziehen wurde fortgefahren, bis der letzte Auszug keine Chloridreaktion mehr gab. Schließlich wurde 2-mal mit Wasser gewaschen,

über Natriumsulfat getrocknet und der Ätherrückstand destilliert: Sdp.₁ 42°, chlorfrei, leicht bewegliche, etwas dumpfig riechende Flüssigkeit, 0.5 g.

$C_7H_{12}O_3$. Ber. C 58.3, H 8.4. Gef. C 57.6, H 8.6.
Ber. Alkoxyl-O 11.1. Gef. 12.2.

Der Plusfehler bei der Alkoxylbestimmung sowohl des Chlorhydrins wie des Äthylenoxyds entspricht früheren³⁾ Erfahrungen mit anderen Äthylenoxyden dieses Typs. Die aus dem Alkoxylgehalt des Gesamtreaktionsproduktes berechneten Werte für dessen Gehalt an Äthylenoxyd bedürfen einer entsprechenden Korrektur nach oben.

278. Heinrich Horenstein und Herrmann Pählicke: Über eine neue Umlagerungsreaktion und ihre Anwendung zur Darstellung von Esteren der Aminoalkohole*).

[Aus d. wissenschaftl. Laborat. d. Chem. Fabriken Dr. Joachim Wiernik & Co. A.-G., Berlin-Waidmannslust.]

(Eingegangen am 8. Juli 1938.)

Über die Ester des Cholins und ihre hervorragende physiologische Bedeutung besteht eine umfangreiche Literatur. Vor allem im pharmakologischen und verwandten Schrifttum findet sich eine große Reihe von Berichten über die Untersuchungen dieser Verbindungen. Versucht man aber, sich auf Grund dieser Arbeiten ein Bild über die chemischen und physiologischen Eigenschaften der Ester zu machen, so muß man bald feststellen, daß nur einige wenige tatsächlich in reinem Zustand erhalten und genau definiert worden sind. Da nämlich in den meisten Fällen die Herstellung der Ester durch Einwirkenlassen der Säuren oder Säurechloride auf Cholin oder Cholinchlorid vorgenommen wurde und eine Isolierung der reinen Salze nicht gelang, wurden für die Untersuchungen Lösungen verwendet, deren vermutlicher Gehalt an Ester lediglich rechnerisch aus der ursprünglich angewandten Menge Cholin ermittelt wurde. In anderen Fällen wurden zwar aus den Reaktionsmischungen die Platin- oder Gold-Doppelverbindungen abgeschieden und analysiert. Die für eine pharmakologische Prüfung geeigneten Lösungen konnten daraus aber erst durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff und Einstellen der erhaltenen Filtrate auf einen berechneten Gehalt erhalten werden, wobei keine Gewißheit darüber bestand, inwiefern bei dieser Behandlung auch eine Veränderung der Ester stattgefunden haben könnte.

Baeyer¹⁾ und Nothnagel²⁾ hatten durch Einwirkenlassen von Acetylchlorid auf Cholinchlorid den Essigsäureester des Cholins dargestellt und sein Platin-Doppelsalz analysiert. Trotzdem nun dieser Verbindung eine erhebliche therapeutische Bedeutung zukommt, und im Laufe der letzten 30 Jahre eine Fülle Veröffentlichungen über diesen Gegenstand erschienen sind, war erst Renshaw³⁾ imstande, das reine Acetylcholinbromid vom Schmp. 134° dar-

¹⁾ s. hierzu Arndt u. Martius, A. 499, 275 [1932], Fußnote.

²⁾ Das neue Verfahren bildet den Gegenstand mehrerer in- und ausländischer Patentanmeldungen. ¹⁾ A. 142, 325 [1867].

²⁾ Arch. Pharmaz. 232, 265 [1894].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 48, 1726 [1926].