

Über disubstituierte Acetessig- und Malonsäureester

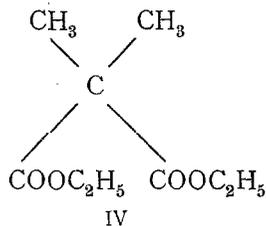
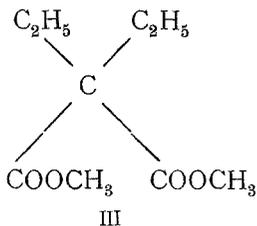
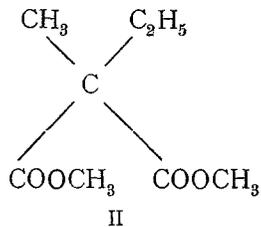
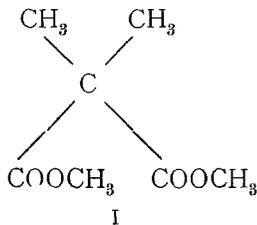
von

Hans Meyer.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Juli 1906.)

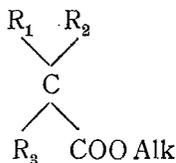
Beim Studium der Einwirkung von Ammoniak auf dialkylierte Malonsäureester hatte ich gefunden¹, daß während Dimethylmalonsäuredimethylester (I) und Methyläthylmalon-



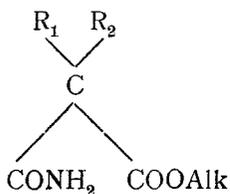
säuremethylester (II) durch wässriges Ammoniak leicht in die entsprechenden Diamide übergeführt werden können, der Diäthylmalonsäuremethylester (III) ebensowenig wie der Dimethylmalonsäureäthylester (IV) angegriffen wird.

¹ Monatshefte für Chemie, 27, p. 31 (1906); Berl., Ber. 39, p. 198 (1906).

Diese interessanten und überraschenden Beobachtungen wurden nach verschiedenen Richtungen in der Absicht weitergeführt, näheren Einblick in die Stabilitätsverhältnisse derartigen Systeme vom Typus:



zu gewinnen. Denn daß auch Substanzen, bei denen R_3 nicht wie bei den Malonsäurederivaten die Gruppe $COOAlk$ bedeutet, sich analog verhalten werden, war aus der Beobachtung zu erschließen, daß als Zwischenstufen der Reaktion die Amidosäureester



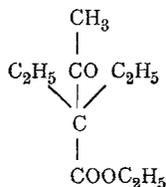
beobachtet wurden.

Es wurde daher zuerst die

I. Einwirkung von Ammoniak auf Dialkylacetessigester studiert.

Daß

Diäthylacetessigester



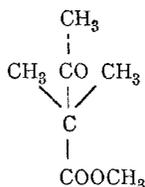
durch Ammoniak nicht umgewandelt wird, ist schon lange bekannt¹ und auch von mir wieder konstatiert worden. Der Ester

¹ Conrad und Epstein, Ber. 20, 3056 (1887). — Peters, Ann. 257, 352 (1890).

wird auch bei wochenlangem Schütteln mit konzentriertem Ammoniak nicht merklich gelöst, nur ein geringer Teil wird zum unbeständigen Ammonsalze verseift.

Vollkommen anders verhält sich der

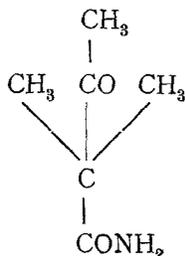
Dimethylacetessigsäuremethylester



Derselbe löst sich in viel Ammoniak in wenigen Sekunden beim Umschütteln vollkommen auf. Dampft man nach 12 Stunden ein, so erstarrt der Rückstand zu einer farblosen Kristallmasse. Aus heißem Benzol umkristallisiert bildet das Produkt ein bei 117° bis 119° schmelzendes Pulver, das aus heißem Methylalkohol und nochmals aus Wasser umkristallisiert schöne Kristalle von konstantem Schmelzpunkt 120/121° bildet.

Sehr leicht löslich in warmem, mäßig in kaltem Wasser, schwer löslich in kaltem 96prozentigem Alkohol oder Benzol.

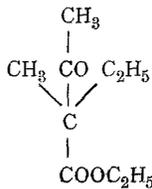
Eine Stickstoffbestimmung bewies das erwartete Vorliegen des Dimethylacetessigsäureamids



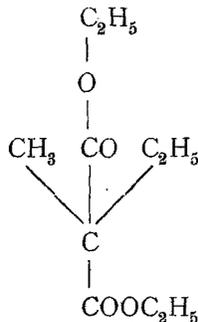
0.2104 g gaben 21.2 cm³ N bei 740.5 mm b und t = 18°.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
N.....	10.9	11.2

Methyläthylacetessigsäureäthylester

Die Untersuchung des Verhaltens dieses Esters gegen Ammoniak erschien besonders wichtig, da nicht vorauszusehen war, ob diese Substanz sich dem Methyläthylmalonsäureester



der nicht mit Ammoniak reagiert, entsprechend verhalten werde. Der Versuch lehrte, daß die Gruppe $\text{CH}_3\text{---CO---}$ der Amidbildung weniger hinderlich ist, als die Gruppe $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}$, denn der Ester könnte durch andauerndes Schütteln mit Ammoniak zum größten Teile in Amid verwandelt werden.

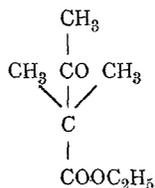
Dampft man die klar gewordene Lösung auf ein kleines Volum ein, so scheidet die Flüssigkeit, welche unangenehm nach Fettsäuren riecht, schöne Kristalle ab, die in kaltem Wasser schwer, in heißem sehr leicht löslich sind und auch von Äther und Chloroform leicht aufgenommen werden. Aus verdünnten wässrigen Lösungen erhält man geruchlose, kompakte Kristalle vom Schmelzpunkt $123/124^\circ$.

0.2930 g gaben $25 \text{ cm}^3 \text{ N}$ bei $t = 14.5^\circ$ und 742 mm b .

In 100 Teilen:

	Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	Gefunden
N.....	9.8	9.8

Dimethylacetessigsäureäthylester



Nach vorstehendem war zu erwarten, daß dieser Ester auch das Amid geben werde, was auch, wie gleich betont sei, wirklich der Fall ist.

Unerwartete Schwierigkeiten bereitete indessen die Darstellung des Esters selbst.

Bekanntlich haben verschiedene Forscher, am eingehendsten Peters,¹ gezeigt, daß bei der Einwirkung von Alkoholen auf Ester, zumal bei Gegenwart von Alkali (Natriumalkoholat), wechselseitige Verdrängung von Alkylgruppen stattfinden kann. So hat denn auch Brühl,² als er vom Acetessigester ausgehend, den Dimethylacetessigsäureäthylester darstellen wollte, ausschließlich den Methylester erhalten. Brühl scheint überhaupt nicht im stande gewesen zu sein, diesen Ester, den Frankland und Duppa³ erstmalig nach ihrem umständlichen Verfahren gewonnen haben, zu bereiten, denn in seiner Untersuchung wird nur der eine verunglückte Darstellungsversuch erwähnt und unter den von ihm in derselben Arbeit in Bezug auf ihr optisches Verhalten untersuchten Substanzen fehlt der Äthylester.

Dagegen begegnen wir in der Literatur wiederholt Angaben, wonach mit Dimethylacetessigester ausgeführte Reaktionen besprochen werden. Die entsprechenden Versuche wurden wohl stets — wie dies zum Teile aus den Arbeiten der betreffenden Autoren selbst hervorgeht — mit einem von der Firma Kahlbaum in den Handel gebrachten Präparate ausgeführt, das trotz der irreführenden Bezeichnung »Dimethylacetessigester« fast reinen Methylester darstellt.

¹ Ann. 257, 353 (1890).

² J. pr. [2]50, 130 (1894).

³ Ann. 138, 328 (1866).

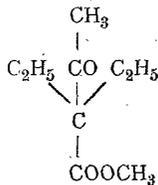
Es wäre dementsprechend angebracht, die einschlägigen Versuche zu revidieren.

Die Darstellung des wirklichen Dimethylacetessigesters muß in zwei Etappen vorgenommen werden. Erst wird Acetessigester in absolut äthylalkoholischer Lösung mit einem Moleküle Natriumäthylat und Jodmethyl behandelt und der so erhaltene Methylacetessigester sorgfältig fraktioniert.

Dann trägt man den Monomethylacetessigester in einen großen Überschuß von Äthylalkohol ein, bringt die berechnete Menge verdünnten Äthylates unter Abkühlen hinzu und setzt langsam eine Mischung von etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl mit absolutem Äthylalkohol hinzu, wobei die Reaktionswärme den Siedepunkt des Jodmethyls nicht erreichen soll, was durch Kühlen mit Wasser leicht erreicht wird. Ist alles Jodmethyl eingetragen, so läßt man noch 12 Stunden stehen, fügt, falls die Flüssigkeit noch nicht neutral geworden ist, noch etwas Jodmethyl hinzu, läßt noch einige Stunden stehen und destilliert alsbald die Hauptmenge des Alkohols und das Jodmethyl ab; dabei wird die Umsetzung vollendet und der nunmehr mittels Wasser abgeschiedene Ester hat sofort den richtigen Siedepunkt 180° bis 184° des Dimethylacetessigsäureäthylesters. Nach nochmaligem Fraktionieren erhält man ein fast ganz reines, bei 182° bis 183° destillierendes Produkt.

In Ammoniak löst sich der Ester rasch auf und liefert dasselbe bei $120/121^{\circ}$ schmelzende Amid, das der Methyl ester gegeben hatte (Mischungsschmelzpunkt).

Diäthylacetessigsäuremethyl ester

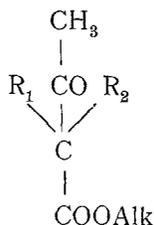


Der Ester wurde nach der Peters'schen Methode durch Stehenlassen von Diäthylacetessigestern mit Methylalkohol

geringen Mengen Alkoholat gewonnen und als konstant bei 207° siedendes Öl erhalten

Er löst sich auch bei andauerndem Schütteln nur teilweise in Ammoniak. Nach 14tägiger Digestion ergab das eingedampfte Reaktionsprodukt nur einen geringen harzigen Rückstand, der auf Kalizusatz schon in der Kälte Ammoniak entwickelte. Es war also keine Amidbildung, sondern nur partielle Verseifung eingetreten.

Faßt man die mit den substituierten Acetessigestern gemachten Versuche zusammen, so kommt man zu dem Ergebnisse, daß das System



dann Amid liefert, wenn mindestens eine Methylgruppe im Kern vorhanden ist; dabei ist es für die Reaktion gleichgültig, ob ein Äthyl- oder Methylester vorliegt.

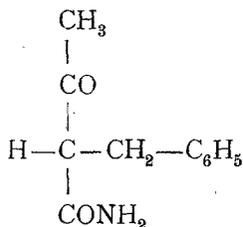
Noch leichter erfolgt natürlich die Umsetzung, wenn eines der Radikale Wasserstoff ist.

Monoäthylacetessigester und Monoäthylacetessigsäuremethylester lösen sich in viel Ammoniak nahezu sofort auf; man erhält, wenn man nach einigen Stunden eindampft, einen kristallinen Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Benzol lange, farblose, feine Nadeln bildet, die, nochmals aus Alkohol gereinigt, konstant bei 95° bis 96° schmelzen. Leicht löslich in Methylalkohol, schwerer in Äthylalkohol, sehr schwer in kaltem, leicht in heißem Benzol.

Immerhin läßt sich zwischen Methyl- und Äthylester ein Unterschied konstatieren, indem, wenn man weniger Ammoniak (etwa das zehnfache Volumen) nimmt, im ersteren Falle gar keine, dagegen beim Äthylester namhafte Mengen von Aminoäthylkrotonsäure entstehen.

Auch wenn das substituierende Radikal bedeutend größer ist, gelingt die Amidbildung außerordentlich leicht.

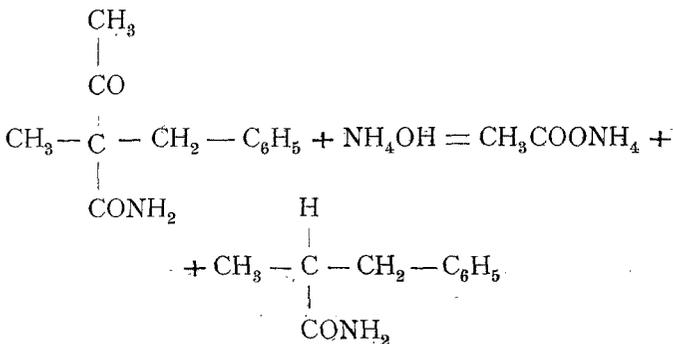
So konnte Benzylacetessigester innerhalb zweier Tage vollständig in das bei 150° bis 151° schmelzende Amid



übergeführt werden.

Benzylmethylacetessigester dagegen, für den ich den korrigierten Siedepunkt 291° bis 293° fand, war nach zwei Tagen noch nicht umgesetzt. Nach sechs Tagen war indessen auch dieser Ester vollkommen in Lösung gegangen. Der eingedampfte Rückstand erwies sich als zum Teile aus Ammonsalz, zum größeren Teile als aus einer schönkristallisierenden Substanz bestehend, die erst in der Hitze Ammoniak abspaltet und zuerst als das Methylbenzylacetessigsäureamid angesehen wurde.

Eine Stickstoffbestimmung indes, die einen viel zu hohen Wert (8·5 %) lieferte und der auffallend niedere Schmelzpunkt — 109° — der aus wenig heißem Wasser in schönen Nadeln erhaltenen Substanz ließen vermuten, daß das hypothetische Acetessigsäurederivat unter dem Einflusse des Ammoniaks nach der Gleichung



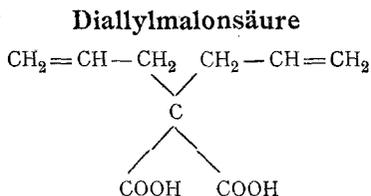
in das entsprechende Essigsäurederivat übergegangen sei. Es wurde daher Methylbenzylacetessigester verseift, die entstehende Methylbenzylelessigsäure fraktioniert — wobei der

Siedepunkt 275° bis 277° beobachtet wurde — und daraus mittels Thionylchlorids das schon auf anderem Wege erhaltene Methylbenzylacetamid als bei 109° schmelzende Substanz erhalten, die durch direkten Vergleich, Löslichkeitsverhältnisse und Mischungsschmelzpunkt, sich mit obiger Substanz als völlig identisch erwies.

Die hier konstatierte leichte Abspaltbarkeit des Acetylrestes ist sehr bemerkenswert, zumal wenn man bedenkt, daß Dimethyl- und Methyläthylacetessigester¹ im wesentlichen in die entsprechenden Amide verwandelbar sind. Es wird dieser Erscheinung noch näher nachgegangen werden.

II. Einwirkung von Ammoniak auf höher substituierte Malonsäureester.

Zunächst gelangte die negativ substituierte



zur Untersuchung.

Der Diäthylester reagierte auch nach wochenlangem Schütteln nicht mit Ammoniak.

Der noch nicht beschriebene Dimethylester würde durch mehrstündiges Kochen der Säure mit Methylalkohol und Schwefelsäure als schwach birnenartig riechendes Öl vom Siedepunkt 235° (korr.) erhalten.

Er löst sich langsam in Ammoniak. Nach fünftägigem Schütteln wurde eingedampft und die langsam ausfallenden Kristalle von der zähen Mutterlauge abgesaugt. Das sirupöse Filtrat gab nach weiterer Einwirkung von Ammoniak noch reichliche Mengen von Kristallen. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Wasser schmolzen letztere bei 201° bis 202°, gaben die Biuretreaktion und entfärbten Sodapermanganatlösung

¹ Der weiter oben erwähnte Fettsäuregeruch deutet darauf hin, daß auch dort als Nebenreaktion die »Säurespaltung« stattfindet.

momentan. Dadurch sowie durch eine Stickstoffbestimmung wurde die Substanz als Diallylmalonsäureamid charakterisiert.

0.168 g gaben bei $t = 21^\circ$ und $740 \text{ mm } b \text{ } 23.3 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
N.....	15.4	15.6

Die Mutterlauge vom Amid gab mit Kali versetzt schon in der Kälte Ammoniakreaktion; somit geht neben der Amidbildung gleichzeitig Verseifung einher.

Methylpropylmalonsäureester und Ammoniak.

Der Äthylester reagierte, wie vorauszusehen war, nicht.

Die Darstellung des noch nicht beschriebenen Dimethylesters erfolgte ebenso wie bei der Diallylverbindung angegeben. Der Ester siedet bei 206° bis 209° (Therm. i. D.), er riecht, je reiner er ist um so schwächer, etwa wie *Ruta graveolens*.

Mit Ammoniak geschüttelt löst er sich nach einigen Stunden. Das Reaktionsprodukt, aus siedendem Wasser wiederholt umkristallisiert, schmilzt bei 182° . Das eingedampfte Filtrat enthielt neben unverändertem Neuträlester und Ammonsalz ein bei 67° schmelzendes sublimierbares Produkt, offenbar Amidosäureester.

Die Analyse des Methylpropylmalonsäurediamids lieferte den erwarteten Zahlenwert.

0.2080 g gaben bei $t = 19^\circ$ und $749 \text{ mm } b \text{ } 32.5 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
N.....	17.7	17.7

Benzylmalonsäurediäthylester

reagiert sehr rasch. Schon nach mehrstündigem Schütteln war das Öl, ohne in Lösung zu gehen, in einen Kristallbrei ver-

wandelt. Nach zwei Tagen wurde das Amid abgesaugt; Schmelzpunkt: 225°.

Methylbenzylmalonsäurediäthylester

konnte dagegen nicht zur Umsetzung gebracht werden. Nach 14 Tagen gab die eingeeengte Flüssigkeit noch keine Biuretreaktion.

Methylbenzylmalonsäuredimethylester.

Diese, bisher noch unbekannte, Substanz ist durch eminente Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnet.

Die Darstellung erfolgte in üblicher Weise mittels Schwefelsäure und Methylalkohol.

Der Ester bildet, aus Äther umkristallisiert, große Tafeln vom Schmelzpunkt 63° und angenehmem Geruche.

Durch Lösen in Alkohol und Eingießen in viel Ammoniak wurde der Körper zur feinen Verteilung gebracht. Nach mehrstündigem intensiven Schütteln trat klare Lösung ein. Nach weiteren 48 Stunden wurde konzentriert. Beim Stehenlassen schieden sich nunmehr langsam matte, weiße, büschelig gruppierte Nadeln aus, die, einmal ausgefallen, in Wasser schwer löslich sind.

Nach dem Umkristallisieren aus Wasser bildet das Methylbenzylmalonsäurediamid feine, büschelförmig vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 202/203°. Das Filtrat enthält noch weitere Mengen des Diamids (Biuretreaktion) und daneben verseiften Ester (Ammoniakreaktion).

III. Untersuchung weiterer Ester auf ihre Reaktionsfähigkeit mit Ammoniak.

Cetylmalonsäureester.

Reine Cetylmalonsäure¹ wurde in Methylalkohol gelöst und mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Beim Kochen

¹ 0·2288 g gaben 0·2265 g Wasser und 0·584 g CO₂.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
C.	69·5	69·6
H.	11·0	11·0

scheidet sich der in Alkohol schwer lösliche Ester als aufschwimmendes Öl ab, das leicht zum Erstarren gebracht und aus Äther umkristallisiert werden kann. Schmelzpunkt 44° . $0\cdot210\text{ g}$ gaben $0\cdot269\text{ g}$ Jodsilber.

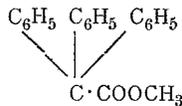
In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	17·4	16·9

In üblicher Weise mit Ammoniak digeriert, blieb der Ester wochenlang unverändert; die Flüssigkeit zeigte auch keine Biuretreaktion.

Somit ist durch den Eintritt des großen Cetylradikals die Reaktionsfähigkeit des Malonsäureesters schon bei einfacher Substitution aufgehoben.

Triphenylessigsäuremethylester



Diese Substanz hat bereits V. Meyer unter den Händen gehabt, aber nicht beschrieben.

Der Ester, dessen Bildung durch saure Esterifizierung partiell behindert ist, kann mit quantitativer Ausbeute durch Einwirkenlassen von ätherischer Diazomethanlösung auf in Methylalkohol suspendierte Triphenylessigsäure erhalten werden. Da Ester und Säure in Äther schwer löslich sind, ist dabei intensives Rühren der Flüssigkeit und Anwendung von überschüssigem Diazomethan notwendig.

Der Ester sieht der freien Säure sehr ähnlich. Aus Methylalkohol umkristallisiert schmilzt er bei 182° .

$0\cdot188\text{ g}$ gaben $0\cdot142\text{ g}$ Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	10·3	10·0

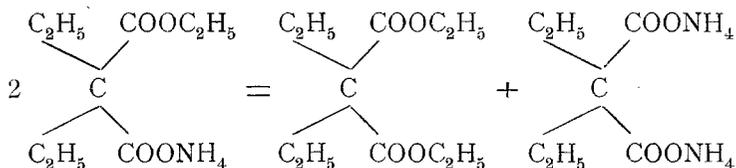
Wegen seiner Schwerlöslichkeit wurde der Ester im Einschlußrohre mit wässrigem Ammoniak erhitzt. Sechzehnständiges Erhitzen auf 120° war ohne Einwirkung. Bei 180° trat Explosion ein.

Prolongierte Einwirkung von Ammoniak auf Diäthylmalonsäurediäthylester.

Läßt man Diäthylmalonsäurediäthylester während mehrerer Monate mit konzentriertem Ammoniak in Berührung, so geht er endlich in Lösung. Dampft man die klare Flüssigkeit ein, so beobachtet man indessen, daß sich wieder Öltröpfchen abscheiden, die sich mit den Wasserdämpfen verflüchtigen.

Schließlich bleibt ein sirupöser Rückstand, der beim Trocknen Diäthylester abgibt und schließlich fast vollkommen in diäthylmalonsaures Ammon übergeht.

Dieses merkwürdige Verhalten der Substanz erklärt sich aus der Labilität der asymmetrischen Derivate der Malonsäuren. Das Ammonsalz des sauren Esters geht beim Erwärmen nach der Gleichung



in ein Gemisch gleicher Moleküle Neutralester und Neutralsalz über.

Diese mangelnde Stabilität habe ich bei zahlreichen Versuchen, saure Ester der substituierten Malonsäuren darzustellen, kennen gelernt. So ist es mir nicht gelungen, aus den Kali- oder Ammonsalzen ein saures Silbersalz oder aus den Alkalisalzen mit Jodalkyl oder Dimethylsulfat dergleichen Derivate zu erhalten; stets bildet sich ein Gemisch von Neutralester und freier Säure. Ebenso vergeblich waren bisher meine Bemühungen, durch partielle Verseifung saure Ester der Dimethyl- oder Diäthylmalonsäure in irgend beträchtlicher Menge zu erhalten, was mit den eben publizierten Beobachtungen Crichton's¹ übereinstimmt, welcher angibt, daß die Halbverseifung des Dipropylmalonsäurediäthylesters leicht gelinge »thus differing from the dimethyl and diäthyl compounds«.

¹ Soc. 89, 929 (1906).

Es wird indessen doch notwendig sein, um vorliegende Untersuchungen fortzuführen, die einschlägigen Versuche wieder aufzugreifen.

Anhang: Über die Verseifungskonstante des Dimethylacetessigesters.

Wie weiter oben ausgeführt, ergibt sich die Notwendigkeit, jene Arbeiten, bei denen käuflicher Dimethylacetessigestester verwendet wurde, nachzuprüfen, da dieses Produkt fast ausschließlich aus Methyl ester besteht.

Um dies zu erhärten, wurde aus reinem Acetessigsäuremethyl ester mittels Jodmethyl und Natriummethylatlösung reiner Dimethylacetessigsäuremethyl ester bereitet und dessen Verseifungsgeschwindigkeit bestimmt.¹ Die so erhaltene Geschwindigkeitskonstante $K=2.25$ entspricht der von H. Goldschmidt und Oslan² mit einem von Kahlbaum bezogenen Präparate für »Dimethylacetessigsäureäthylester« gefundenen Werte $K=2.85$ so ziemlich. Der wahre Äthylester hat, wie Herr Wagner fand, eine viel kleinere Konstante, ungefähr $K=0.76$; die entsprechenden Versuche werden mit noch sorgfältiger gereinigtem Ester wiederholt werden.

Die für meinen Dimethylacetessigsäuremethyl ester gefundenen Daten sind die folgenden:

Konzentration des Natrons: $b=0.01183$.

Konzentration des Esters: $a=0.00930$.

$T=25.0^\circ$.

t	$b-x$	x	$a-x$	K
5'08"	0.01065	0.00118	0.00812	2.35
11'34"	0.00951	232	698	2.34
21'14"	0.00846	337	593	2.14
35'21"	0.00713	470	460	2.21
63'56"	0.00570	613	317	2.14
102'09"	0.00447	736	194	2.30
			Mittel. . . .	2.25

¹ Die angegebenen Messungen hatte Herr Prof. Dr. V. Rothmund die Güte in seinem Institute durch Herrn Karl Wagner ausführen zu lassen. Beiden Herren danke ich hiefür aufs beste.

² Ber. 33, 1151 (1900).