

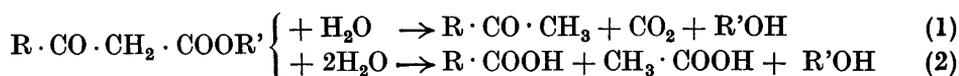
Über eine Methode zur Abspaltung von Carboxalkyl aus β -Keto- und β -Dicarbonsäureestern

N. J. TOIVONEN,

unter Mitarbeit von SALLI NIININEN (TOMMILA), SALLI ESKOLA,
PERTTU V. LAAKSO und PENTTI LAUKKANEN

Chemisches Institut der Universität Helsinki, Finland

Die Ketonspaltung (1) von β -Ketocarbonsäureestern

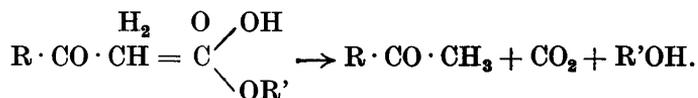


wird, wie bekannt, gewöhnlich mittels Erhitzen derselben mit verdünnten Alkalien oder Säuren ausgeführt. Erhitzen mit konzentrierten Alkalien verursacht dagegen die Säurespaltung (2).

Schon seit längerer Zeit liegen aber Beobachtungen vor, dass die Ketonspaltung auch durch alleiniges Erhitzen mit Wasser erzielt wird. Nach Bonné¹ wird α -Benzoylacetessigester durch siedendes Wasser unter lebhafter Entwicklung von Kohlendioxyd zersetzt. Etwas später wurde gefunden², dass dabei auch Benzoylacetone gebildet wird. Ähnliche Beobachtungen haben auch andere Forscher gemacht, z. B. beim Kochen von Benzoylessigester mit Wasser Bildung von Acetophenon³; beim Erhitzen von α -Acetonylacetessigester mit Wasser im zugeschmolzenen Rohr bei 160° Bildung von Acetonylacetone⁴. Das Erhitzen mit Wasser im Rohr bei 140—150° haben Bouveault und Bongert⁵ als eine allgemeine Methode zur Darstellung von Acylacetonen aus C-Acylacetessigestern benutzt; die Acylacetone werden dabei nicht, wie bei Anwendung von verdünnten Alkalien oder Säuren, weiter gespalten.

Meerwein⁶ hat gezeigt, dass die durch Erhitzen mit Wasser erfolgende Ketonspaltung von β -Ketosäureestern einer noch allgemeineren Anwendung

fähig ist. Er hat verschiedene β -Ketosäureester mit dem halben bis gleichen Volumen Wasser im zugeschmolzenen Rohr kurze Zeit auf 200° bzw. 250° erhitzt und festgestellt, dass unter diesen Bedingungen nur die enolisierungsfähigen β -Ketosäureester der Ketonspaltung unterliegen, während die nicht enolisierbaren Verbindungen oder Gruppierungen vom Typus der Dialkylacetessigester unverändert bleiben. Die Ketonspaltung erfolgt umso leichter, je grösser die Enolisierungstendenz bzw. die Acidität des β -Ketosäureesters ist. So unterliegen der Ketonspaltung am leichtesten die cyclischen, schwerer die nicht alkylierten acyclischen, am schwersten die substituierten acyclischen β -Ketosäureester. Die Säurespaltung (2) wurde in den Meerweinschen Versuchen nur bei den acyclischen β -Ketosäureestern, und zwar in nur sehr geringem Grade (0,4—1,5 %), beobachtet. — Was den Verlauf der Ketonspaltungsreaktion betrifft, ist Meerwein der Ansicht, dass es sich hier nicht um eine einfache Verseifung und darauffolgende CO_2 -Abspaltung handelt; nach ihm ist die Annahme am besten begründet, dass der Hydrolyse diejenige Enolform des β -Ketosäureesters anheimfällt, in der der Ester nach der Carboxalkylgruppe hin enolisiert worden ist:



Als eine Ergänzung zu der obigen Untersuchung sei die Feststellung von Connor und Adkins ⁷ erwähnt, dass auch der Dimethylacetessigester, obwohl sehr langsam, der Ketonspaltung durch Wasser unterliegt. Nach 12-stündigem Erhitzen mit 10 Mol. Wasser in einem besonders konstruierten Apparat bei 250° waren aus diesem Ester 50 % Methylisopropylketon gebildet worden (keine Säurespaltung). Dagegen wurde der Diäthylacetessigester unter etwa denselben Bedingungen nicht gespalten, was nach diesen Autoren auf der grösseren sterischen Hinderung beruht.

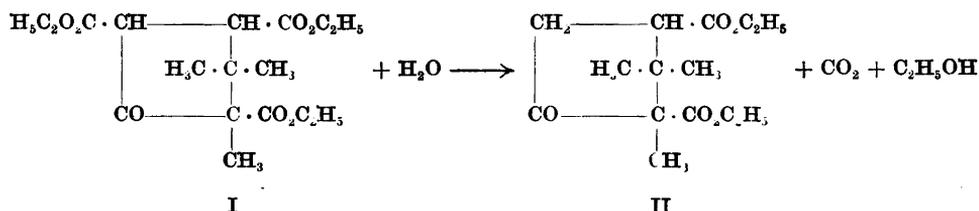
Das Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefässen ist jedoch ein ziemlich unbequemes Verfahren zur Abspaltung des Carboxalkyls, besonders bei Behandlung grösserer Substanzmengen oder wenn man den Verlauf der Reaktion näher verfolgen will. Ich beabsichtigte deshalb, ein Verfahren zu entwickeln, mittels dessen man die Reaktion der β -Ketoester mit Wasser in offenen Gefässen ausführen könnte. Am zweckmässigsten schien es, das Erhitzen zusammen mit einer solchen Substanz auszuführen, die noch bei ziemlich hohen Temperaturen etwas Wasser zurückhält. Die Erwägung führte zu Glycerin, das bei den in Frage kommenden Temperaturen folgende Mengen Wasser zurückhält ⁸:

Siedepunkt _{760mm} :	290°	244°	225°	196°	179°	168°	161°	156°	145,5°	137,5°	126,8°
Wassergehalt (%):	0	0,5	1	2	3	4	5	6	8	10	15

Es war auch anzunehmen, dass die wenigstens partielle Auflösung der zu behandelnden Ester in dem heissen Glycerin das Reagieren derselben mit Wasser seinerseits befördere. Die jedesmal erforderliche Quantität des Glycerins würde davon abhängig sein, welche Temperatur zur Zersetzung des Esters mit mässiger Geschwindigkeit erforderlich wäre und wieviel Wasser das bei dieser Temperatur siedende Glycerin enthält. Es musste auch möglich werden, den Verlauf der Reaktion durch Auffangen des Kohlendioxyds in einem Messrohr zu verfolgen.

Das oben skizzierte Verfahren wurde für präparative Zwecke im Zusammenhang mit meiner Camphersäuresynthese ausgebildet. Darüber wie auch über die Synthese im ganzen wurde seinerzeit nur kurz berichtet⁹, weshalb Anlass vorliegt, das Verfahren etwas vollständiger zu beschreiben.

Um den 4-Carbäthoxy-5-Ketocamphersäurediäthylester (I) in 5-Ketocamphersäurediäthylester (II) überzuführen



wurde folgendermassen verfahren.

In einem langhalsigen Rundkolben (500 ml), der mit einem Thermometer, mit einem etwa 20 cm hohen Steigrohr und mit einem mit dem letzteren verbundenen Kühler versehen war, wurde aus 300 g Glycerin (spez. Gew. 1,23; Siedep. 127°) so viel Wasser abdestilliert, dass der Siedepunkt (Thermometer in der Flüssigkeit) bis auf 160° stieg (Wassergehalt dann etwa 5 %). Jetzt wurden 171 g der Verbindung I zugefügt und mit dem Erhitzen fortgesetzt. Der Ester löste sich nicht wahrnehmbar in dem Glycerin, sondern bildete eine Schicht oberhalb desselben. Bei etwa 170° war eine deutliche Reaktion bemerkbar; es entwich Kohlendioxyd, und Alkohol samt etwas Wasser destillierten ab. Während einer Stunde wurde die Temperatur allmählich bis auf 200° gesteigert. — War die Ferrichloridreaktion des Esters noch nicht völlig verschwunden, liess man etwas erkalten, setzte einige ml Wasser hinzu und erhitzte von neuem wie oben. Gewöhnlich war dies nicht erforderlich, sondern die in dem Glycerin enthaltene Menge Wasser (13,5 g oder 1,5 Mol. auf 1 Mol. Ester) war genügend, um die Reaktion vollständig zu machen.

Als das Glycerin nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt wurde, war die Lösung nur sehr schwach sauer. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, mit

verdünnter Sodalösung gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Durch Destillation des Ätherrückstandes im Vacuum wurde der Ketocamphersäureester (II, ein Gemisch von beiden Stereoisomeren) in guter Ausbeute erhalten. Eine kleine Vorfraction bestand aus Ketomonocarbonsäureester, der durch Abspaltung auch der an dem tertiären Kohlenstoffatom haftenden Carbäthoxylgruppe entstanden war. Saure (sodalösliche) Reaktionsprodukte waren nur in sehr kleiner Menge gebildet worden. Die entstandenen Mengen Alkohol und Kohlendioxyd stimmten ziemlich genau mit den berechneten überein.

Das selbe Verfahren wurde später bei der Synthese der 1-Methylnor-Camphersäure¹⁰ zur Abspaltung der Carbäthoxylgruppe aus dem 4-Carbäthoxy-5-keto-1-methylnorcamphersäurediäthylester benutzt und ist auch zu anderen präparativen Zwecken benutzt worden.

Später ist das Verfahren bezüglich der Apparatur so modifiziert worden, dass man es zur quantitativen Verfolgung der Ketonspaltungsreaktion benutzen kann. Zu diesem Zweck haben wir die folgende Apparatur (Fig. 1) benutzt.

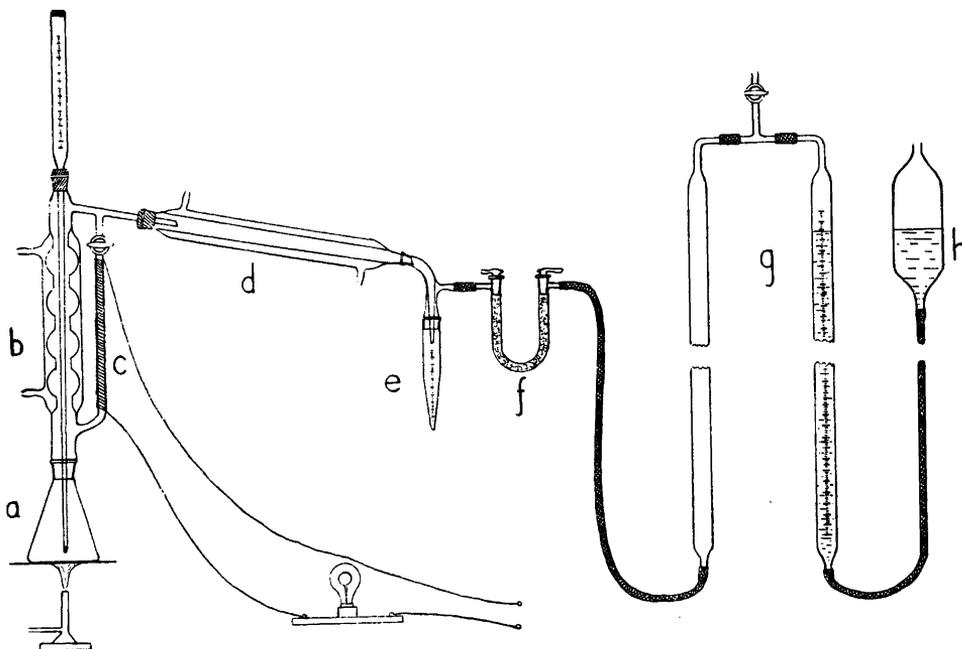


Fig. 1. Apparatur zur quantitativen Verfolgung der Ketonspaltungsreaktion.

Ein Gemisch von dem zu untersuchenden Ester und wasserhaltigem Glycerin wird in einem Kolben (a) erhitzt. Der Kolben, dessen Inhalt zweckmässig 50 oder 100 ml beträgt, ist mit einem Rückflusskühler (b) und einem Thermometer versehen. Mit dem

Rückflusskühler ist ein seitliches Hahnrohr (c) verschmolzen; durch umgewickelten Widerstandsdraht kann dessen Temperatur bei 70—80° gehalten werden. Durch dieses Rohr kann man den Alkohol und andere niedrig siedende Stoffe, die sonst den Siedepunkt des Glycerins herabsetzen würden, direkt zum Kühler (d) und Messrohr (e) austreten lassen. Auf diese Weise kann die Temperatur des Reaktionsgemisches leicht mit einer Genauigkeit von etwa 1° geregelt werden.

Das gebildete Kohlendioxyd wird durch vorher mit Kohlendioxyd gesättigtes Calciumchlorid (f) geleitet. Seine Menge wird in einem Messapparat (g) bestimmt. Das zweite, mit einer Messkala (0—500 ml) versehene Rohr dieses Apparats ist durch einen Gummischlauch mit einem beweglichen Flüssigkeitsbehälter (h) verbunden. Als Sperrflüssigkeit dient z. B. Diäthylphthalat, das nur wenig Kohlendioxyd absorbiert. Vor der Benutzung wird es mit Kohlendioxyd gesättigt und nach jeder Operation wird das Kohlendioxyd in dem Messapparat zurückgelassen, bis es kurz vor dem Beginn einer neuen Operation abgelassen wird.

Bei einem Versuch (s. Tabelle 1) wurden angewandt: 2,416 g (18,58 Millimole) Acetessigester und 67,605 g Glycerin, Siedep. 190°, Wassergehalt 2,25 %. Also Wasser 1,521 g (84,5 Millimole oder 4,55 Mole auf 1 Mol Acetessigester).

Bei Beginn der Operation liest man den Barometerstand und die Zimmertemperatur ab. Die Sperrflüssigkeit wird auf den Nullstrich eingestellt und der bewegliche Behälter in dem Masse gesenkt, wie das Volumen des Kohlendioxyds in dem Messrohr zunimmt. Nach dem Abstellen der Heizung lässt man die Apparatur erkalten und liest darauf den derzeitigen Stand der Sperrflüssigkeit ab. Die Differenz zwischen diesem und dem beim Abschluss des Erhitzens abgelesenen wird von allen während der Operation abgelesenen Werten abgezogen. Auch die Temperatur und der Barometerstand werden von neuem abgelesen.

Bisher haben wir mehrere genaue Bestimmungen nach dieser Methode in der Hauptsache nur mit Acetessigester als Untersuchungsobjekt ausgeführt. Er wurde in Glycerin-Wasser-Gemischen, deren Siedepunkte 190°, 200°, 210° und 220° betragen, erhitzt. Diese wurden durch Zusatz von entsprechenden Mengen Wasser zu reinem, wasserfreiem Glycerin hergestellt. Die Menge des Wassers betrug etwa 3,5—4,5 Mol. auf 1 Mol. Ester. Die Erhitzungstemperatur wurde etwa 10° unterhalb des Siedepunktes des Glycerins gehalten.

Für die Reaktion wurde auch die Geschwindigkeitskonstante nach der üblichen Gleichung für bimolekulare Reaktionen berechnet (s. Tabelle). Die Konzentrationen sind dabei in Molen pro 1000 g wasserfreies Glycerin und die Zeit in Sekunden berechnet. Im folgenden seien diese Konstanten für einige bei verschiedenen Temperaturen ausgeführten Reaktionen wiedergegeben:

$$\begin{aligned}k_{179^\circ} \cdot 10^3 &= 0,82 \\k_{182^\circ} \cdot 10^3 &= 1,05 \\k_{193^\circ} \cdot 10^3 &= 2,50\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}k_{197^\circ} \cdot 10^3 &= 3,12 \\k_{205-206^\circ} \cdot 10^3 &= 4,79 \\k_{208^\circ} \cdot 10^3 &= 5,49\end{aligned}$$

Tabelle 1. Quantitative Verfolgung der Ketonspaltung des Acetessigesters.

	Zeit Min.	Temp. °C	Volumen ml	Kohlendioxyd		$k \cdot 10^3$
				ml	% d. Th.	
Der Ester löste sich bei 180° (5,35 Min.), Beginn der Reaktion.	0	22	0	—	—	
	3	105	30	—	—	
	6	184	79	—	—	
	8	182	137	55	12,1	
	10	181	191	109	24,1	0,98
	12,5	182	251	169	37,2	1,03
	15	182	299	217	47,8	1,04
	17,5	182	339	257	56,6	1,04
	20	182	371	289	63,6	1,05
	25	182	419	337	74,3	1,05
	30	182	454	372	82,0	1,06
Nach dem Er- kalten	35	183	478	396	87,3	1,07
	40	184	493	411	90,5	1,05
		21	411			

$$\left. \begin{array}{l} 1,05 \\ 1,05 \\ 1,06 \end{array} \right\} \begin{array}{l} k_{182^\circ} \cdot 10^3 \\ = 1,05 \\ (\text{im Mittel}) \end{array}$$

Barometerstand 750,0 mm. Kohlendioxyd theor. 454 ml (unter den Versuchsbedingungen).

Auf die obenbeschriebene Weise haben wir das Verhalten einer Vielzahl verschiedener, sowohl acyclischer wie cyclischer β -Ketocarbonsäureester und auch β -Dicarbonsäureester beim Erhitzen in Glycerin-Wasser-Gemischen untersucht. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen sei hier nur erwähnt, dass sie in der Hauptsache mit den Versuchsergebnissen von Meerwein⁶ sowie von Connor und Adkins⁷ übereinstimmen. Die Unterschiede in der Zersetzungsgeschwindigkeit verschiedener Verbindungen sind aber mittels unserer Methode viel schärfer zum Vorschein zu bringen als nach den früheren Methoden. Unserer Erfahrung gemäss bietet diese Methode eine Möglichkeit für die Lösung mehrerer interessanter Fragen; so z. B. den Verlauf dieser Ketonspaltungsreaktion. Die obenerwähnte Annahme von Meerwein über den Verlauf lässt sich ja nicht mit der Spaltung der α -dialkylierten β -Ketosäureester vereinbaren.

Da jedoch u. a. die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für mehrere Verbindungen noch nicht unter hinreichend übereinstimmenden Bedingungen (Temperatur, Wassergehalt) bestimmt worden sind, wollen wir die bisher

gewonnenen Resultate erst später näher beschreiben. Die kinetischen Untersuchungen mittels dieser Methode möchten wir uns für einige Zeit vorbehalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Methode beschrieben, mit deren Hilfe man aus β -Ketocarbonsäureestern und β -Dicarbonsäureestern durch Erhitzen mit wasserhaltigem Glycerin in offenen Gefäßen eine Carboxalkylgruppe hydrolytisch abspalten kann. Die Methode kann sowohl zu präparativen als auch, durch Anwendung einer Apparatur zur Messung des gebildeten Kohlendioxyds, zu kinetischen Zwecken benutzt werden.

LITERATUR

1. Bonné, J. *Ann.* **187** (1877) 9.
2. (a) Fischer, E., und Kuzel, H. *Ber.* **16** (1883) 2239; (b) Fischer, E., und Bülow, C. *Ber.* **18** (1885) 2132.
3. Baeyer, A., und Perkin, W. H. (jun.) *Ber.* **16** (1883) 2129.
4. Paal, C. *Ber.* **18** (1885) 59.
5. Bouveault, L., und Bongert, A. *Bull. soc. chim.* [3] **27** (1902) 1084.
6. Meerwein, H. *Ann.* **398** (1913) 242.
7. Connor, R., und Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **54** (1932) 3420.
8. (a) Grün, A., und Wirth, Th. *Z. angew. Chem.* **32** (1919) 61; (b) Lewis, E. *J. Soc. Chem. Ind.* **41** (1922) T. 99; Beilsteins Handbuch d. org. Chem., IV. Aufl., 2. Ergänzungswerk B. I (1941) S. 578.
9. Toivonen, N. J. (mit S. Nieminen und S. Eskola) *Ann. Acad. Sci. Fennicae* **A29**, No. 20 (1927) 8; *Chem. Zentr.* (1927 II) 1248.
10. Toivonen, N. J. (mit A. John, E. Sainio und T. Kuusinen) *Suomen Kemistilehti* **8B** (1935), 46; *Chem. Zentr.* (1936, I) 4013.

Eingegangen am 10. März 1947.