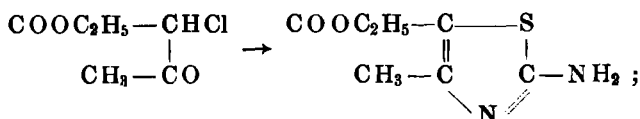


108. A. Hantzsch und Heinrich Schiffer: Zur Constitution des Chloracetessigäthers.

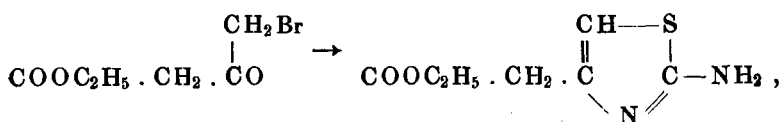
(Eingegangen am 25. Februar.)

Nach den Untersuchungen von A. Hantzsch ¹⁾ und M. Steude ²⁾ über den Eintritt der Halogene in das Molekül des Acetessigäthers schien diese vielfach discutirte Frage erledigt zu sein: Danach wirken, gemäss der älteren, bereits von M. Conrad vertretenen Auffassung die beiden Halogen verschieden; bei directer Chlorirung entsteht α -Chloracetessigäther, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, bei directer Bromirung γ -Bromacetessigäther, $\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$; das Chlor tritt also in das Methylen, das Brom in das Methyl substituierend ein.

Nach Hantzsch und Steude wird dies durch eine Thiazolsynthese bewiesen: gewöhnlicher Chloracetessigäther condensirt sich mit Thioharnstoff zu Amidomethylthiazolcarbonsäureäther, gewöhnlicher Bromacetessigäther unter gleichen Umständen zu dem isomeren Amidothiazylessigäther — Vorgänge, welche sich nur mit den obigen Formeln für die beiden Halogenacetessigäther vereinbaren lassen:



Amidomethylthiazolcarbonsäureäther.



Amidothiazylessigäther.

Zu anderen Resultaten betr. des Chloracetessigäthers sind indessen bekanntlich die Herren A. Haller und Held ³⁾ durch ihre sehr sorgfältigen und umfassenden Untersuchungen über die Einwirkung von Chloracetessigäther auf Cyankalium gelangt. Hierbei entsteht unter allen Umständen ein Gemisch von α - und γ -Cyanacetessigäther, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ und $\text{CH}_2(\text{CN}) \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ -Verbindungen, an deren Formeln auf Grund der Versuche der genannten Herren ebenfalls nicht gezweifelt werden kann. Sie schlossen daraus, dass der gewöhnliche Chloracetessigäther nicht das reine α -Derivat, sondern vielmehr ein Gemisch von α - und γ -Derivat darstelle.

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 2399.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 261, 29.

Diese merkwürdige Erscheinung hat uns veranlasst, die Einwirkung des Chlors auf Acetessigäther unter den verschiedensten Bedingungen und die Condensation der so erhaltenen Monochlorderivate mit Thioharnstoff nochmals auch quantitativ genau zu studiren. Die betr. Versuchsergebnisse sind bereits vor mehr als Jahresfrist erhalten, aber deshalb erst jetzt veröffentlicht worden, weil sie den HHrn. Haller und Held mitgetheilt und inzwischen auch von ihnen, nur in viel grösserem Maasstabe, wiederholt worden sind. Die betr. Resultate werden etwa gleichzeitig im »Bulletin de la société chimique« bekannt gegeben werden; wir theilen deshalb unsere Versuche nur in knapper Form mit, um so mehr, als sie betr. des Chloracetessigäthers von Haller und Held völlig bestätigt worden sind.

Wenn der Chloracetessigäther sich also gegen Thioharnstoff wie ein Gemisch verhielte, so hätte er hierbei neben Amidomethylthiazolcarbonsäureäther auch Amidothiazylessigäther liefern sollen. Vorversuche lehrten zunächst, dass sich diese beiden Substanzen, wenn gleichzeitig vorhanden, leicht neben einander nachweisen lassen. Aus der salzsauren Lösung wird der erstere durch Ammoniak sofort und so gut wie völlig ausgefällt, während der letztere unter gleichen Bedingungen selbst in concentrirter Lösung kaum gefällt wird; dem entsprechend lassen sich auch beide isomere Thiazolderivate, aus einem Gemisch von gewöhnlichem Chloracetessigäther und gewöhnlichem Bromacetessigäther erzeugt, bequem durch ihre verschiedene Wasserlöslichkeit von einander trennen.

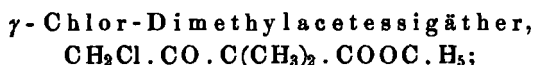
Chloracetessigäther, nach Haller und Held durch Chlorirung erhalten, ergab aber für sich allein, mit der erforderlichen Menge Thioharnstoff condensirt, nach mehreren quantitativ durchgeführten Versuchen durch Fällung des direct gebildeten salzsauren Salzes mit Ammoniak über 95 pCt. der theoretisch geforderten Menge an Amidomethylthiazolcarbonsäureäther; derselbe schmolz, ohne vorherige Umkrystallisation, bereits scharf bei 175° , ebenso wie nach dem Umkrystallisiren, war also auch nicht spurenweise durch den isomeren Amidothiazylessigäther verunreinigt. Eine minimale Menge von Condensationsproduct konnte der ammoniakalischen Lösung noch durch Aether entzogen werden, aber dieselbe bestand ebenfalls nur aus dem ersteren Amidoester. Auch die höher siedenden Fractionen des Chloracetessigäthers lieferten einzig Amidomethylthiazolcarbonsäureäther, wobei die Ausbeute nur durch die Anwesenheit höher chlorirter, gegenüber Thioharnstoff reactionsloser Producte in zunehmendem Maasse beeinträchtigt wird. Beispielsweise ergab die von $195\text{--}198^{\circ}$ siedende Fraction immer noch fast 80 pCt. des Esters vom directen Schmp. 175° , und im Rückstande nur eine bestimmte Menge nicht condensirbaren Oeles, also wohl Dichloracetessigäther

Aber auch bei der Chlorirung des Acetessigäthers unter den verschiedensten Bedingungen, z. B. in der Hitze, theils direct durch Chlor, theils durch Sulfurylchlorid, entstand immer nur ein und derselbe Chloracetessigäther, welcher mit Thioharnstoff so gut wie quantitativ in Amidomethylthiazolcarbonsäureäther übergeht, also hiernach unzweifelhaft das α -Derivat darstellt. Nachweisbare Menge von γ -Chloracetessigäther sind nie erhalten worden.

Zufolge der Thiazolynthese tritt also das Chlor ausschliesslich in die Methylengruppe des Acetessigäthers ein.

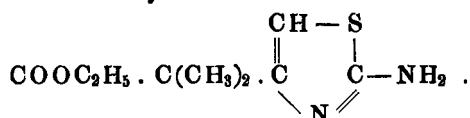
Bei dieser Gelegenheit wurde auf demselben Wege auch nachgewiesen, dass das Chlor erst dann γ -Chlorderivate erzeugt, wenn die Methylenwasserstoffatome durch Alkyle vertreten sind, nämlich durch das Verhalten des Dimethylacetessigäthers.

Dimethylacetessigäther wird durch Sulfurylchlorid schon bei gewöhnlicher Temperatur in ein von $210-215^\circ$ unter schwacher Zersetzung siedendes Monochlorderivat übergeführt. Dieses ist nun



denn beim Erwärmen mit Thioharnstoff in wässrig-alkoholischer Lösung condensirt es sich zu einem Thiazolderivat:

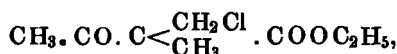
Amidothiazylisobuttersäureäther:



Dieser Ester wurde aus der salzsauren, durch Filtriren von etwas nicht condensirtem Chlorirungsproduct befreiten Lösung durch Ammoniak gefällt und aus heissem Wasser in feinen weissen Nadeln vom Schmp. 137° erhalten, die sich in den üblichen Mitteln leicht auflösen.

Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_2$	Gefunden
N 13.08	13.13 pCt.
S 14.95	15.12 »

Aus der Bildung dieses Esters ergibt sich, dass das Chlor in dem chlorirten Dimethylacetessigäther die γ -Stelle inne hat; denn das isomere Chlorderivat von der Formel



hätte aller Analogie nach gar kein Condensationsproduct mit Thioharnstoff liefern können. In diesem Falle wirkt nun natürlich das

Brom genau wie das Chlor; denn das durch Bromirung von Dimethylacetessigäther durch Brom in Schwefelkohlenstofflösung erhaltene gelbe, zu Thränen reizende Oel ergab als γ -Bromderivat mit Thioharnstoff denselben Amidothiazylisobuttersäureäther, wie das Chlorderivat.

Um schliesslich auf den Chloracetessigäther nochmals zurückzukommen, so ist durch unsere Versuche nach unserer Meinung unzweifelhaft bestätigt worden, dass er ausschliesslich das α -Chlorderivat darstellt. Damit scheint freilich der Widerspruch zwischen seinem Verhalten gegen Thioharnstoff und gegen Cyankalium bestehen zu bleiben. Unter diesen Umständen darf man aber wohl bezweifeln, ob die Cyankalium-Reaction zur Entscheidung der Frage nach der Stellung des Chlors mit gleichem Rechte herangezogen werden darf, wie die Thiazolcondensation.

In diesem Sinne ist zunächst zu betonen, dass die Condensation mit Thioharnstoff schon bei gewöhnlicher Temperatur, vor Allem aber, soweit man dies überhaupt von organischen Processen sagen darf, quantitativ verläuft. Von der Reaction mit Cyankalium lässt sich dies, gerade auch nach den überaus exacten Versuchen der HHrn. Haller und Held, nicht behaupten. Zufolge ihrer uns freundlichst gemachten Privatmittheilungen liefert Chloracetessigäther unter den günstigsten Bedingungen 20—30 pCt. α - und ebenso 20—30 pCt. γ -Cyanacetessigäther, — also ausserdem noch fast 50 pCt. Nebenproducte. Danach verläuft die Cyankaliumreaction doch ziemlich complicirt. Zu ihrer Erklärung dürfte man die Annahme schwerlich umgehen können, dass das Cyankalium nur zum Theil substituierend wirke, dass es vielmehr auch z. Theil, ähnlich wie alkoholisches Kali oder Alkalien überhaupt, Halogenwasserstoff abspalte: danach würde aus α -Chloracetessigäther zuerst der Rest, $\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$,

gebildet werden, den man sich vielleicht lieber als Trimethylenderivat denken könnte; die entstandene Salzsäure würde eine entsprechende Menge Blausäure freimachen und diese durch Anlagerung an das Zwischenproduct ebenso wohl γ - wie α -Cyanacetessigäther erzeugen können.

Das Gezwungene dieser Anschauung wird übrigens sehr erheblich gemildert, wenn man sich erinnert, dass auch sonst Cyankalium und alkalische Substanzen bisweilen abnorm reagiren: so z. B. bei der bekannten Umwandlung des Chlorals in Dichloressigsäure, und dass der Uebergang von Bromacetessigäther in Succinylbernsteinäther und von methylyrtem Bromacetessigäther in Tetrinsäure ebenfalls auf einer — theils direct, theils durch Alkali oder gerade auch durch Cyankalium veranlassten — Abspaltung von Halogen-

wasserstoff beruht. Selbstverständlich soll mit derartigen Betrachtungen nur unter Vorbehalt angedeutet werden, auf welchem Wege man vielleicht das abnorme Verhalten des Chloracetessigäthers gegen Cyankalium erklären könnte. Sicher erscheint uns allerdings, — und das ist das Wesentlichste, dass die Einwirkung von Cyankalium auf Chloracetessigäther ziemlich verwickelt und jedenfalls nicht in einem einzigen Sinne verläuft, dass diese Reaction somit zur Entscheidung der Frage nach der Constitution des Chloracetessigäthers nicht geeignet ist, besonders wenn ihre Resultate nicht vereinbar sind mit einer völlig quantitativ sich vollziehenden Reaction, wie sie in der Umwandlung des Chloracetessigäthers zu Amidomethylthiazolcarbonsäureäthers vorliegt.

Uebrigens betonen auch die Herren Haller und Held in ihrer neuesten Abhandlung nur, dass sich der Chloracetessigäther gegen Cyankalium so verhält, als ob er aus einem Gemisch von α - und γ -Derivat bestünde; sie schliessen nicht mehr, dass er dieses Gemisch wirklich darstelle.

Bei dieser Gelegenheit sei auch von dem Einen von uns vorgehend bemerkt, dass für den durch directe Bromirung erhaltenen gewöhnlichen Bromacetessigäther durch sein quantitativ genau untersuchtes Verhalten gegen Thioharnstoff (ausschliesslichen Uebergang in Amidothiazylessigäther, ohne Spuren von Amidomethylthiazolcarbonsäureäther) die Formel des γ -Derivates ebenso sicher im Sinne meiner ursprünglichen Auffassung bestätigt worden ist — im Gegensatze zu den Ansichten und Versuchen von J. U. Nef¹⁾, welcher diesen Bromacetessigäther, ohne die Ergebnisse der Steude'schen Arbeit zu berücksichtigen, für ein Gemisch von α - und γ -Derivat erklärt. Da indess gleichzeitig die Frage nach der Zusammensetzung des nach Schönbrodt aus Kupferacetessigäther und Brom entstehenden Esters endgültig erledigt werden soll, so wird auch die experimentelle Widerlegung der Behauptung von Nef, bes. die Interpretation seiner Versuche, erst später erfolgen.

Zürich, im Februar 1892.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 266, 77 ff.