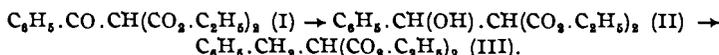


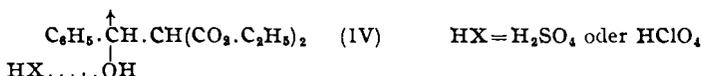
**196. Karl Kindler und Lisl Blaas: Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, VIII. Mittel.: Die Bedeutung von Molekülverbindungen bei katalytischen Hydrierungen, IV. Mittel.: Über die Hydrierung von Benzoylmalonester und Benzoylessigester.**

(Eingegangen aus Innsbruck am 25. Oktober 1943.)

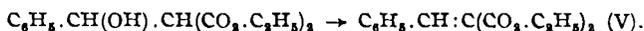
Wie wir in einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> bewiesen haben, läßt sich die Hydrierung des Benzoylameisensäureesters durch Bildung von Molekülverbindungen so lenken, daß mit gutem Ergebnis Mandelsäureester, Phenylessigester oder Cyclohexylessigester erhalten wird. Eine ähnliche Lenkung gelingt bei der Hydrierung des Benzoylmalonesters (I): Während seine Hydrierung in eisessigsaurer Lösung nach dem Verbrauch von 1 Mol. Wasserstoff und der Bildung von Oxybenzylmalonester (II) zum Stillstand kommt, geht sie in eisessig-schwefelsaurer und in eisessig-überchlorsaurer Lösung weiter bis zur Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff, und es entsteht Benzylmalonester (III):



Dieser Unterschied kann durch die Annahme erklärt werden, daß bei Anwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure nicht der Oxybenzylmalonester (II), sondern dessen reaktionstüchtige Molekülverbindung IV mit Schwefelsäure oder Überchlorsäure hydriert wird.



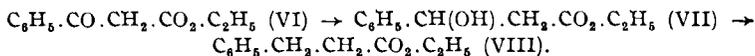
Außer durch Bildung von Molekülverbindungen kann die Hydrierung des Oxybenzylmalonesters bei Anwesenheit von Schwefelsäure auch durch Abspaltung von 1 Mol. Wasser<sup>2)</sup> beschleunigt werden. Denn dadurch wird jener Ester umgewandelt in den leicht hydrierbaren Benzalmalonester (V):



Viel leichter als beim Benzoylmalonester gelang es uns beim Benzoylessigester (VI), den Sauerstoff der Ketogruppe durch katalytisch angeregten Wasserstoff zu ersetzen, wobei 80—90%  $\beta$ -Phenyl-propionsäureester (VIII) erhalten wurden. Dieser Austausch, bei dem 2 Mol. Wasserstoff verbraucht werden und  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-propionsäureester (VII) als Zwischenprodukt entsteht, erfolgte rasch<sup>3)</sup> auch in Abwesenheit von Schwefelsäure und Überchlorsäure, wenn Methanol, Äthanol, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Essigester als Lösungsmittel dienten:

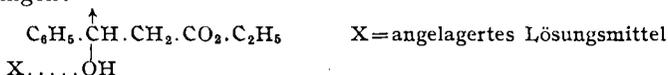
<sup>1)</sup> Kindler u. Kwok, A. 554, 9 [1942].

<sup>2)</sup> Eine Förderung der Hydrierungsgeschwindigkeit durch Abspaltung von Wasser haben wir bisher nur bei der Hydrierung von Estern der  $\beta$ -Oxysäuren in Gegenwart von konz. Schwefelsäure als möglich angenommen (s. Arch. Pharmaz. 1933, 431). In allen anderen Fällen haben wir die reaktionsfördernde Wirkung der Schwefelsäure auf die Bildung von reaktionstüchtigen Molekülverbindungen zurückgeführt. Das geschah auch bei der Reaktionsförderung durch andere Säuren, die wie die Überchlorsäure und Zinkchlorwasserstoffsäure zur Bildung von Molekülverbindungen neigen. Wir sehen uns zu diesen Bemerkungen veranlaßt, weil Rosenmunds Stellungnahme (s. B. 75, 1853 [1942]) zu unseren Vorstellungen über die Mitwirkung der Schwefelsäure bei katalytischen Hydrierungen zu Irrtümern Anlaß geben kann.



Im Gegensatz zu den Hydrierungen in den genannten organischen Sauerstoffverbindungen wurde bei Hydrierungen in Kohlenwasserstoffen wie Benzol und Toluol nur 1 Mol. Wasserstoff verbraucht<sup>3)</sup>.

Diesen Unterschied deuten wir durch die Annahme, daß die erwähnten organischen Sauerstoffverbindungen sich im Gegensatz zu den Kohlenwasserstoffen an die Hydroxylgruppe des  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-propionsäureesters locker anzulagern vermögen, unter Bildung von leicht hydrierbaren Molekülverbindungen:



Für unsere Annahme spricht folgende von uns aufgefundene Tatsache: Setzt man bei der Hydrierung des Benzoylessigesters in Alkohol oder in Eisessig dem Reaktionsgemisch etwa 30% Wasser zu, so kommt die Hydrierung zum Stillstand nach der Bildung von  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-propionsäureester. Dieser Ester wird nicht weiter hydriert, weil seine Molekülverbindung mit Alkohol bzw. mit Eisessig durch das zugesetzte Wasser gespalten wird.

Während durch Wasser die Weiterhydrierung des  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-propionsäureesters in alkohol. oder in eisessigsaurer Lösung gehemmt wird, wird sie durch Zusatz von Schwefelsäure oder Überchlorsäure gefördert, weil bei ihrer Anwesenheit jener Ester nicht nur mit den Molekülen des Lösungsmittels, sondern auch mit den Molekülen der zugesetzten Säuren Molekülverbindungen eingeht. Allerdings ist, wie die Zahlen der Tafel 1 zeigen, die Förderung der Hydrierungsgeschwindigkeit relativ gering:

Tafel 1.

Lösungsmittel und Zusätze	Dauer der Hydrierung in Min.
Eisessig.....	180
Eisessig und Schwefelsäure .....	75
Eisessig und Überchlorsäure .....	60
Methanol .....	180
Methanol und Schwefelsäure .....	120

Bei allen bisherigen Hydrierungen wurde bei Zimmertemperatur gearbeitet. Hydriert man Benzoylmalonester bzw. Benzoylessigester in Eisessig bei erhöhter Temperatur (etwa 100°), so wird auch in Abwesenheit von Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure Wasserstoff rasch aufgenommen, und die Hydrierung kommt erst zum Stillstand, nachdem je Mol. Ester 5 Mol. Wasserstoff verbraucht worden sind. Als Produkte dieser Hydrierungen erhält man mit gutem Erfolg Hexahydrobenzylmalonester bzw.  $\beta$ -Cyclohexyl-propionsäureester.

Wie beim Benzoylessigester kann man, wie wir fanden, auch bei seinen Derivaten,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{R}) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{R}_2) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , in denen R einen Kohlenwasserstoffrest darstellt, die Hydrierung so lenken, daß entweder nur der Ketonsauerstoff durch Wasserstoff ersetzt oder außerdem der Benzolrest in einen hydroaromatischen Rest umgewandelt wird.

<sup>3)</sup> S. die Messungen des Versuchsteils.

Da die Alkylierungsprodukte des Benzoylessigesters leicht zugänglich sind, ergibt sich dadurch ein bequemer und ergiebiger Weg zur Bereitung von  $\alpha$ -alkylierten  $\beta$ -Phenyl-propionsäureestern und  $\alpha$ -alkylierten  $\beta$ -Cyclohexyl-propionsäureestern. Das ist wichtig, weil manche  $\alpha$ -Monoalkyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionsäuren, ähnlich wie die Chaulmoograsäure, für Tuberkel- und Leprabazillen sehr giftig sind. Über die Darstellung solcher Derivate der  $\beta$ -Cyclohexyl-propionsäure veröffentlichen wir später.

### Beschreibung der Versuche.

Hydrierung von Benzoylmalonester bei Zimmertemperatur.

a) In Eisessig: Eine Lösung von 13.2 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Benzoylmalonester in 70 ccm Eisessig wurde mit 1 g Palladium-Mohr bei Zimmertemp. und 3.5 atü hydriert. Die für die Absättigung der Carbonylgruppe ber. Menge Wasserstoff wurde in etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. aufgenommen. Ein weiterer Verbrauch von Wasserstoff trat nicht ein. Aus dem Filtrat vom Katalysator wurde der Eisessig im Vak. entfernt und der Rückstand bei 15 mm destilliert, wobei ein Gemisch von Benzaldehyd und Malonester erhalten wurde. Zur Trennung dieser Produkte, die sich durch thermische Spaltung des Oxybenzylmalonesters gebildet hatten, führten wir den Benzaldehyd in die Natriumbisulfidverbindung über. Bei deren Zerlegung wurden 2 g (38%) Benzaldehyd erhalten. An Malonester wurden 4.5 g (56%) erhalten. Da sich bei der Spaltung des Oxybenzylmalonesters stets 1 Mol. Malonester und 1 Mol. Benzaldehyd bilden, so waren auch von diesem Aldehyd 56% zu erwarten. Die geringere Ausbeute erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß beim Abdestillieren des Eisessigs im Vak. ein Teil des Benzaldehyds mit übergegangen war.

b) In Eisessig-Schwefelsäure: Wir hydrierten  $\frac{1}{20}$  Mol Ester wie bei a), aber unter Zusatz von 5.0 g konz. Schwefelsäure. Das erste  $\frac{1}{20}$  Mol Wasserstoff wurde in 5 Min., das zweite in etwa 5 Stdn. aufgenommen. Danach kam die Hydrierung zum Stillstand. Das Filtrat vom Katalysator wurde mit wasserfreier Soda neutralisiert und der Eisessig abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ccm gesättigter alkohol. Chlorwasserstoffsäure gelöst 24 Stdn. stehengelassen. Dadurch wurde die durch Umesterung u. U. gebildete Benzylmalonsäure wieder verestert. Aus der alkohol.-salzsauren Lösung wurde der Benzylmalonester in der üblichen Weise isoliert. Erhalten 10.3 g (83%) reiner Ester vom Sdp. 183<sup>o</sup>/20 mm.

Ein analoger Versuch wurde unter Zusatz von 6 g 80-proz. Schwefelsäure durchgeführt. Er verlief wesentlich träger. Das erste  $\frac{1}{20}$  Mol Wasserstoff wurde in 40 Min., das zweite erst in 12 Stdn. aufgenommen.

c) In Eisessig-Überchlorsäure: Hydrierung wie bei b), jedoch statt mit Schwefelsäure mit 10 g 70-proz. Überchlorsäure. Die Hydrierung war nach etwa 5 $\frac{1}{2}$  Stdn. beendet. Verbraucht  $\frac{2}{20}$  Mol Wasserstoff. Im Filtrat vom Katalysator neutralisierten wir die Überchlorsäure mit der ber. Menge Soda, destillierten den Eisessig im Vak. ab, extrahierten den Rückstand mit Äther und wuschen die äther. Lösung nacheinander mehrfach mit Bicarbonat- und Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat gab die äther. Lösung beim Eindunsten einen Rückstand, dessen Destillation im Vak. 6 g (48%) reinen Benzylmalonester ergab.

Ein Teil des gebildeten Benzylmalonesters hatte sich durch Umesterung in Benzylmalonsäure umgewandelt. Sie konnte aus der Bicarbonatwäsche

durch Salzsäure abgeschieden werden. Bevor sie in Äther gesammelt wurde, reduzierte man die Überchlorsäure mit Zink. Die mit Natriumsulfat getrocknete äther. Lösung wurde eingedunstet und die verbliebene Benzylmalonsäure durch Erhitzen auf 180° in Hydrozimtsäure (1.3 g entsprechend 2.2 g Benzylmalonester) umgewandelt. Ausb. mithin insgesamt 66% Benzylmalonester

#### Hydrierung von Benzoylmalonester zu Benzylmalonester in Eisessig bei 60°.

Eine Lösung von 13.2 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Benzoylmalonester in 70 ccm Eisessig wurde bei Anwesenheit von 1 g Palladium-Mohr bei 60° und 3.5 atü hydriert, wobei innerhalb von  $2\frac{1}{2}$  Stdn.  $\frac{2}{20}$  Mol Wasserstoff verbraucht wurden. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedunstet und die äther. Lösung des Rückstandes wie bei b) weiter verarbeitet. Erhalten 8.1 g (65%) Benzylmalonester und 0.4 g (8%) Benzaldehyd. Im abdestillierten Eisessig wurde, nach dem Verdünnen mit Wasser und nach dem Neutralisieren mit Natronlauge, Toluol durch den Geruch festgestellt. Noch weit rascher als bei 60° — in 1 Stde. — verlief die Hydrierung bei 100°, mit einem ähnlichen Ergebnis wie bei 60°.

#### Hydrierung von Benzoylmalonester zu Hexahydrobenzylmalonester in Eisessig bei 100°.

Die Hydrierung erfolgte wie beim vorangehenden Versuch. Jedoch wurde sie erst nach dem Verbrauch von  $\frac{5}{20}$  Mol Wasserstoff unterbrochen. Erhalten reiner Hexahydrobenzylmalonester, der bei 160°/15 mm<sup>4)</sup> konstant überging.

#### Messung der Hydrierungsgeschwindigkeit des Benzoylessigesters bei Abwesenheit von starken Säuren.

Wir lösten  $\frac{1}{20}$  Mol Benzoylessigester in 50 ccm Lösungsmittel und hydrierten mit 0.3 g Palladium-Mohr bei Zimmertemp. und 3.5 atü<sup>5)</sup>. Bei Verwendung von Benzol oder Toluol kam die Hydrierung bereits nach dem Verbrauch von  $\frac{1}{20}$  Mol Wasserstoff zum Stillstand. In allen übrigen Fällen wurden  $\frac{2}{20}$  Mol Wasserstoff verbraucht und 80—90%  $\beta$ -Phenyl-propionsäureester gebildet. Zu seiner Isolierung wurde das Filtrat vom Katalysator

Tafel 2.

Lösungsmittel	Zeit in Min. bis z. Verbr. v. $\frac{2}{20}$ Mol Wasserstoff
Methanol .....	200
Äthanol .....	250
Ameisensäure (100-proz.) .....	130
Essigsäure (99—100-proz.) .....	180
Propionsäure (100-proz.) .....	90
Essigester .....	240

<sup>4)</sup> N. Zelinsky, B. 41, 2676 [1908], gibt Sdp.<sub>12</sub> 145—155° an.

<sup>5)</sup> Auch bei gewöhnl. Druck erhält man in Eisessig 90%  $\beta$ -Phenyl-propionsäureester, wenn man bei etwa 80° hydriert. Reaktionsdauer  $1\frac{1}{2}$  Stdn.

vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand, falls das Lösungsmittel eine Säure war, in Äther gelöst und die äther. Lösung nacheinander mit Bicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die Reinigung des rohen  $\beta$ -Phenylpropionsäureesters geschah durch fraktionierte Destillation (Sdp. 115—118°/15 mm). Über die Dauer der einzelnen Hydrierungen gibt die Tafel 2 Aufschluß.

#### Messung der Hydrierungsgeschwindigkeit des Benzoylessigesters bei Anwesenheit von starken Säuren.

Bei diesen Messungen wurde ganz ähnlich wie oben verfahren. An starken Säuren wurden zugesetzt je  $\frac{1}{20}$  Mol Benzoylessigester 5 g konz. Schwefelsäure bzw. 10 g 70-proz. Überchlorsäure. Durch diese Zusätze wird die Geschwindigkeit der Hydrierung sowohl in methylalkohol. als auch in eisessigsaurer Lösung gesteigert, wie aus den Zahlen der Tafel 1 hervorgeht.

Bei der Aufarbeitung dieser Versuche wurde im Filtrat des Katalysators die Säure durch die ber. Menge Soda neutralisiert, das Lösungsmittel im Vak. abgedunstet, der Rückstand mit Äther und Wasser behandelt und die äther. Lösung nacheinander mit Bicarbonat- und Kochsalzlösung geschüttelt. Nach dem Abdunsten des Äthers ergab der Rückstand bei der Destillation etwa 70%  $\beta$ -Phenylpropionsäureester vom Sdp.<sup>15</sup> 115—118°. Außer diesem Ester konnten wir aus der Bicarbonatwäsche in der üblichen Weise kleine Mengen durch Umesterung gebildeter  $\beta$ -Phenylpropionsäure isolieren.

#### Hydrierung von Benzoylessigester in Alkohol bzw. Eisessig unter Zusatz von Wasser.

Eine Lösung von  $\frac{1}{20}$  Mol Benzoylessigester in 35 ccm Eisessig bzw. 35 ccm Äthanol wurde nach Zugabe von 15 ccm Wasser und 0.3 g Palladiummohr bei Zimmertemp. und 3.5 atü hydriert. Hierbei wurde nur  $\frac{1}{20}$  Mol Wasserstoff verbraucht und  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäureester gebildet. Da dieser Ester sich bei der Destillation teilweise zersetzt, wurde er durch Wasserabspaltung in  $\beta$ -Phenylacrylsäureester umgewandelt. Zu dem Zweck wurde das Filtrat vom Katalysator im Vak. eingedunstet, der Rückstand in 14 g Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht. Hierauf wurden das überschüss. Essigsäureanhydrid und die gebildete Essigsäure abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst und die äther. Lösung nacheinander mit Bicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Abdunsten des Äthers wurden durch fraktionierte Destillation 7.5 g  $\beta$ -Phenylacrylsäureester erhalten. Dieser Ester wurde zu  $\beta$ -Phenylacrylsäure verseift, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser den geforderten Schmelzpunkt (133°) zeigte.

#### Hydrierung

von Benzoylessigester zum  $\beta$ -Cyclohexylpropionsäureester.

$\frac{1}{20}$  Mol Benzoylessigester wurde in 50 ccm Eisessig mit 1 g Palladiummohr bei 100° und 3.5 atü hydriert. Nachdem insgesamt  $\frac{5}{20}$  Mol Wasserstoff verbraucht worden waren, wurde aus dem Filtrat vom Katalysator der Eisessig entfernt und der Rückstand in äther. Lösung durch Schütteln mit Bicarbonat von den letzten Spuren Eisessig befreit. Erhalten 97%  $\beta$ -Cyclohexylpropionsäureester vom Sdp.<sub>11</sub> 110°.