

25 g rohes β -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthylamin werden mit 30 cm 40-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und dazu eine Lösung von 23.7 g Brom in 50 cm 40-proz. Bromwasserstoffsäure gegeben. Man erhitzt die Lösung, in der das Brom zunächst nicht ganz entfärbt ist, 6 Stdn. unter Rückfluß und kühlt dann mit Eis. Dabei werden nach dem Absaugen 30 g gelblicher Kristalle erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 285° (Zers.); Ausb. nach dem Umkristallisieren etwa 50% d. Theorie.

$C_8H_9ONFBr \cdot HBr$ (315.0) Ber. C 30.50 H 3.17 Br 50.74 N 4.45
Gef. C 30.49 H 3.24 Br 50.77 N 4.53

25. Bernd Eistert, Fritz Arndt, Lotte Loewe und Ertugrul Ayça: Zur Kenntnis der Enolformen von β -Dicarbonylverbindungen und der Katalyse von Diazomethan-Methylierungen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt und dem Institut für Allgemeine Chemie der Universität Istanbul]

(Eingegangen am 6. September 1950)

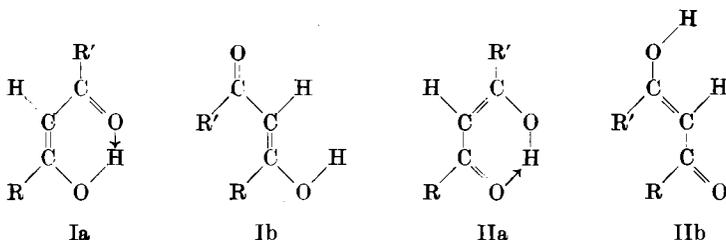
Ätherische Lösungen von Acetylaceton reagieren mit Diazomethan bei Abwesenheit von Hydroxylverbindungen nur sehr langsam und unvollständig unter Bildung von *cis*-Enoläther. Siedesteinchen oder Zusatz von wenig Methanol katalysieren die Umsetzung, wobei ebenfalls *cis*-Enoläther entsteht. Methanolische Lösungen von Acetylaceton verbrauchen Diazomethan rasch, wobei nebeneinander *cis*- und *trans*-Enoläther und „Polymethylene“ entstehen. Der Chemismus dieser Katalysen sowie die Beziehungen zwischen den verschiedenen Molekelarten β -Diketon, *cis*-Enol-Chelat, *cis*- und *trans*-Enol-Solvaten und Halbacetalen werden erörtert.

Die vorliegende Untersuchung schließt einerseits an experimentelle Beobachtungen an, die der eine von uns (B. E.) im vorigen Jahre im Laboratorium von Prof. von Euler in Stockholm gemacht hat¹⁾, und andererseits an Istanbulen Arbeiten aus den Jahren 1938–1946. Es hatte sich u. a. gezeigt¹⁾, daß Acetylaceton mit absol.-ätherischen Lösungen von Diazomethan nicht merklich reagiert, während nach Zugabe von Methanol lebhaftes N_2 -Entwicklung einsetzte, wobei „Enoläther bzw. ein Gemisch von stereomeren Enoläthern“ entstand. Um die aus diesen und den früheren Istanbulen Befunden zu ziehenden Folgerungen zu stützen und zu ergänzen, wurden weitere Versuche vereinbart, die in Istanbul ausgeführt wurden. Über diese und über das Bild, das sich nun über den Zustand tautomeriefähiger β -Dicarbonylverbindungen in verschiedenen Solvenzien und über ihre Umsetzung mit Diazomethan ergibt, wird im folgenden berichtet.

Jede Enolform einer offenkettigen β -Dicarbonylverbindung kann grundsätzlich in einer *cis*-Form (Ia) und einer *trans*-Form (Ib) auftreten, während bei solchen β Dicarbonylverbindungen, in denen die Gruppe $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ in einen nicht zu großen Ring eingebaut ist, nur *trans*-Enolformen möglich sind. Sind die Enolisierungstendenzen der beiden Carbonylgruppen von vergleichbarer Größenordnung und außerdem die Gruppen R und R' verschieden,

¹⁾ B. Eistert, Arkiv för Kemi [2] 6, 131 [1950].

wie das bei unsymmetrischen β -Diketonen der Fall ist, so sind außerdem zwei konstitutionell verschiedene Enole I und II möglich, von denen in der offenkettigen Reihe wieder jedes in einer *cis*- und einer *trans*-Form auftreten kann:



Es sind dann also formal vier Enolformen möglich, nämlich die beiden *cis*-Enole Ia und IIa und die beiden *trans*-Enole Ib und IIb. Bei symmetrischen β -Diketonen wie Acetylaceton ($R = R' = \text{CH}_3$) entfällt der Unterschied zwischen I und II, und es gibt hier nur je ein *cis*- und ein *trans*-Enol. Das gleiche gilt praktisch auch für β -Ketonsäureester wie Acetessigester ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{OC}_2\text{H}_5$), weil die Enolisierungstendenz des Ester-Carbonyls wesentlich kleiner als die des Keto-Carbonyls ist.

Nach allgemein angenommener Auffassung²⁾ sind die isolierten Molekeln von *cis*-Enolen chelatisiert, d. h. das Proton des Enol-Hydroxyls bildet eine innermolekulare Protonbrücke zum Sauerstoffatom der Carbonylgruppe. Das wurde in den Formeln Ia und IIa in üblicher Weise durch Pfeilstriche symbolisiert. Bei unsymmetrischen β -Diketonen verschwindet hierdurch der Unterschied zwischen Ia und IIa, da in Chelatringen ein ähnlicher allgemeiner Ausgleich zwischen Doppel- und Einfachbindungen möglich ist wie im Benzol. Ultrarot.³⁾ und Raman.⁴⁾Befunde stützen diese Auffassung.

Danach entsprechen also die Formeln Ia und IIa nicht zwei verschiedenen *cis*-Enolformen im Gleichgewicht, sondern sie sind Grenzformeln einer eigenartigen, durch das „chelatierte“ Proton vermittelten Mesomerie $\text{Ia} \leftrightarrow \text{IIa}$. Die Frage, ob es sich dabei nur um eine Allelotropie mit sehr kleiner Aktivierungsenergie der gegenseitigen Umlagerung oder um eine einheitliche Molekelart handelt, ist wohl ein Scheinproblem, da das chelatierte Proton ja infolge der Wärmestöße auf jeden Fall gewisse Oszillationen zwischen den beiden O-Atomen ausführt. Die Hypothese von C. Laar, der Tautomerie allgemein auf die Oszillation eines H-Atoms in einer einheitlichen Molekel zurückführen wollte, lebt also hier für die Pentade der *cis*-Enolformen Ia und IIa wieder auf⁵⁾, während sie bekanntlich für die eigentliche Keto-Enol-Tautomerie zugunsten der Vorstellung stofflicher Gleichgewichte zwischen verschiedenen Molekelarten aufgegeben werden mußte.

Welche der beiden Grenzformeln Ia und IIa das größere „Gewicht“ im Chelat hat, und welchem Sauerstoffatom demnach das Proton vorwiegend zugeordnet ist, hängt im wesentlichen vom elektromeren Effekt der beiden Carbonylgruppen ab. Bei den chelatisierten *cis*-Enolen von β -Ketonsäureestern dominiert deshalb diejenige Grenzformel, welche

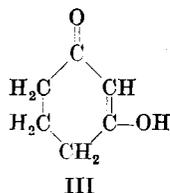
²⁾ N. V. Sidgwick, Journ. chem. Soc. London **127**, 907 [1925].

³⁾ R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff u. R. R. Brattain, Journ. Amer. chem. Soc. **71**, 1068 [1949]. ⁴⁾ K. W. F. Kohlrausch u. W. Pongratz, B. **67**, 1473 [1934].

⁵⁾ B. Eistert, Angew. Chem. **62**, 344 [1950]. — Die Möglichkeit, daß die Chelate als Allelotropie-Gleichgewichte mit sehr kleiner Aktivierungsenergie aufgefaßt werden können, hat Hr. Eugen Müller in die Diskussion geworfen.

die Keto-Carbonylgruppe als enolisiert zeigt; das Brücken-Proton ist also dem aus der Ketogruppe stammenden Sauerstoffatom zuzuordnen und wird dementsprechend von Diazomethan nur dort durch Methyl ersetzt. Bei unsymmetrischen β -Diketonen wie Benzoylacetone ($R = CH_3$, $R' = C_6H_5$) dagegen ist die Zuordnung des Protons nicht mehr eindeutig, so daß hier alle vier formal möglichen Methyläther herstellbar sein könnten; Versuche hierüber sind im Gange.

Die Rolle der Chelatisierung beim Keto-Enol-Gleichgewicht wurde häufig diskutiert. Zweifellos bewirkt die Chelatisierung, weil sie eine Art von Mesomerie ermöglicht, eine gewisse Stabilisierung der *cis*-Enolform. Daß sie aber für die stoffeigene (vom Lösungsmittel unabhängige) Enolisierungstendenz keine wesentliche Rolle spielt, erkennt man u. a. daran⁶⁾, daß cyclische β -Diketone wie Dihydroresorcin in wäßriger oder alkoholischer Lösung fast vollständig



in der Enolform III vorliegen, obwohl diese als *trans*-Form nicht chelatisiert ist. G. Schwarzenbach⁷⁾ zeigte, daß für die stoffeigene Enolisierungstendenz ein anderer Faktor viel wesentlicher ist als die Chelatisierung: Die Herstellung der C=C-Doppelbindung bei der Enolisierung bedeutet ein Starrerwerden der Molekel; dieser „sterische Effekt“, für den der eine von uns⁸⁾ die Bezeichnung „Mobilitäts-

faktor“ vorgeschlagen hat, wirkt der Enolisierung offenkettiger β -Diketone stärker entgegen als der von cyclischen, die von vornherein weniger in sich beweglich sind. Bei offenkettigen Verbindungen ist jedenfalls die enolisierungshemmende Wirkung des Mobilitätsfaktors viel größer als die enolisierungsfördernde Wirkung der Chelatisierung.

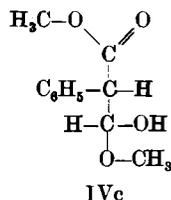
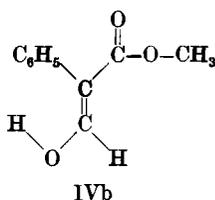
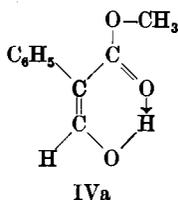
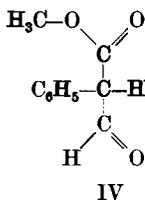
Dagegen besteht kein Zweifel über die Rolle, welche die Chelation des *cis*-Enols für die Abhängigkeit des Enolgehalts vom Lösungsmittel, oder allgemeiner vom Medium, spielt. Im *cis*-Enol-Chelat betätigen sich die hydrophilen Solvatationskräfte innermolekular, so daß für zwischenmolekulare Wechselwirkungen im wesentlichen nur die schwächer wirksamen, mehr oder weniger hydrophoben Molekel-Kräfte übrig bleiben. So erklärt man²⁾, daß die Enolformen offenkettiger β -Dicarbonylverbindungen tiefer siedeln als die Ketoformen, und daß hydrophobe Solvenzien wie Hexan oder auch Äther für die Enolformen bessere Lösungsmittel sind als für die Ketoformen, so daß sie das Keto-Enol-Gleichgewicht zugunsten der Enolformen verschieben; hydrophobe Solvation wandelt sozusagen mehr Substanz in *cis*-Enol-Chelat um. Dementsprechend ist bei unverdünnt-flüssigen alleotropen Gemischen der Enolgehalt bei gleicher stoffeigener Enolisierungstendenz um so größer, je mehr in den Molekeln selbst die hydrophoben Gruppen überwiegen. Unverdünnter Acetessigsäure-octyl-(2)-ester hat einen höheren Enolgehalt (15.3%) als der Methyl ester (5.3%), eine Erscheinung, die man als Einfluß der „Eigen-Solvatation“⁸⁾ deuten muß.

⁶⁾ F. Arndt, L. Loewe u. R. Ginkök, „Enolisation, Solvation, Chelation“, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul [A] 11, 147–167 [1946].

⁷⁾ G. Schwarzenbach u. E. Felder, Helv. chim. Acta 27, 1706–1707 [1944].

⁸⁾ B. Eistert in Vorträgen über „Altes und Neues vom Tautomerie-Gleichgewicht“, vergl. Referat Chem.-Ztg. 74, 147 [1950].

Danach wäre zu erwarten, daß beim Wechsel des Mediums auch die Stereo-merie der Enole sich ändern kann: Geht man von einem hydrophoben zu einem hydrophilen Solvens über, so sollte sich das *cis*-Enol in *trans*-Enol umlagern, denn letzteres ist nicht chelatisiert, so daß sowohl sein Enol-Hydroxyl wie auch seine Ketogruppe mit den Hydroxylgruppen des Solvens unter Vermittlung von zwischenmolekularen Protonbrücken Solvate bilden können. Ein Beispiel hierfür ist bereits seit langem bekannt: Der Formyl-phenylessigester (IV), der wegen der großen Enolisierungstendenz des Aldehyd-Carbonyls fast ausschließlich als Enol („Oxymethylenverbindung“) auftritt, kristallisiert aus wäßriger Lösung als *trans*-Enol (IVb) aus und wandelt sich in hydrophoben Solvenzien wie Hexan oder Schwefelkohlenstoff vollständig in das bei gewöhnl. Temperatur flüssige *cis*-Enol-Chelat (IVa) um⁹⁾. Daß auch in Methanol und Äthanol nur *trans*-Enol (IVb) vorliegt, folgt daraus, daß diese Lösungen keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid geben⁹⁾. Vom stabilen *trans*-Enol aus kann sich das farbige Eisen(III)-Chelat nicht bilden; auf diese Weise kann man *trans*-Enole von *cis*-Enolen unterscheiden¹⁰⁾.



Dieser Aldehydester IV ist u. W. bisher der einzige Fall, in welchem die Stereo-merie der Enolform in Abhängigkeit vom Solvens diskutiert wurde; bei den Erörterungen über die Tautomerie der β -Diketone und β -Ketonsäureester hat man dagegen im allgemeinen nur das Gleichgewicht zwischen „Enol“ schlechthin und „Keton“ schlechthin betrachtet. Hier ergibt sich aus der Chelat-Theorie zwar eine Erklärung für die Bevorzugung des *cis*-Enol-Chelats in hydrophoben Medien, dagegen keine Antwort auf die weitere Frage, warum eigentlich hydrophile Mittel wie Wasser oder Methanol den Gesamtgehalt an Enol herabsetzen, statt lediglich *cis*-Enol in *trans*-Enol umzuwandeln, welches doch auf Grund seiner freien OH-Gruppe hydrophiler sein müßte als die Ketoform.

Eine Antwort auf diese Frage ergibt sich, wenn man annimmt⁶⁾, daß OH-gruppenhaltige Solvenzien wie Wasser oder niedere Alkohole sich allgemein an desmotrope Carbonylverbindungen reversibel anlagern können unter Bildung von Hydraten bzw. Alkoholaten (Halbacetalen), die noch hydrophiler sein müssen als die zugehörigen *trans*-Enolformen. Solche Anlagerungsverbindungen von Wasser bzw. Alkoholen an Carbonylverbindungen sind ja vom Formaldehyd, vom Chloral und von halogenierten Ketonen, bei denen sie besonders stabil sind, bekannt. Im Falle des Formyl-phenylessigesters (IV) wurde solche Halbacetalbildung in alkoholischer Lösung bereits von W. Dieckmann¹¹⁾ ver-

⁹⁾ W. Dieckmann, B. 50, 1375 [1917]; dort früheres Schrifttum.

¹⁰⁾ Siehe hierzu F. Arndt u. C. Martius, A. 499, 232 [1932]. ¹¹⁾ B. 49, 2243 [1916].

mutet. Aus der methanolischen Lösung konnte tatsächlich das Methylalkoholat IVc isoliert werden; es verliert bereits beim Lösen, auch in Methanol, wieder einen Teil des angelagerten Methanols¹²⁾.

Der mit Brom (bei der Titration nach K. H. Meyer) nicht momentan reagierende Anteil einer in Wasser oder Alkoholen gelösten β -Dicarbonylverbindung, der bisher insgesamt als „Ketoform“ gebucht wurde, kann danach zu einem mehr oder weniger beträchtlichen Teil aus Hydrat bzw. Alkoholat (Halbacetal) bestehen, welches sich sowohl aus den Enolformen durch Anlagerung an die C=C-Doppelbindung wie auch aus der Ketoform durch Anlagerung an die C=O-Gruppe bilden kann. Diese Anlagerung steht zur Enolisierung im gleichen Antagonismus wie die Ketisierung, denn in beiden Fällen wird ein Proton an den Kohlenstoff gebunden und dadurch die Konjugation aufgehoben und, vor allem bei offenkettigen Verbindungen, die Mobilität erhöht. Die Menge Enolform, die durch solche Anlagerung eines Alkohols ROH verschwindet, nimmt (nach dem Prinzip der „Eigen-Solvatation“, s. oben) mit wachsender Kettenlänge bzw. Hydrophobität der Alkylgruppe R ab. So wird verständlich⁶⁾, daß das Cyanacetophenon, dessen Enolform (V) wegen des gestreckten Baus der Gruppe $-C=N$ nicht chelatisieren kann, gleichwohl im hydrophoberen Äthanol mehr Enol (12%) enthält als im hydrophileren Methanol (7%).

Auf die weitere Frage, ob und inwieweit das auch in Wasser oder Methanol noch vorhandene Enol aus der *cis*-Enol-Chelatform in die hydrophilere *trans*-Form umgewandelt wird, geben die weiter unten zu besprechenden Versuche Auskunft.

Zunächst ist aber noch auf eine weitere Erscheinung einzugehen, die man auf die Chelatisierung von *cis*-Enolen zurückführt, und die für den einen von uns¹⁾ den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit gab: Der Einbau des Hydroxyl-Protons in den Chelating bewirkt eine Verminderung seines Reaktionsvermögens mit Diazomethan¹³⁾. Sind die acidifizierenden Faktoren im Enol an sich gering, so kann in absol. Äther, wo neben der Ketoform *cis*-Enol-Chelat vorliegt, die Umsetzung mit Diazomethan ganz ausbleiben. Dies wurde früher¹⁴⁾ z. B. für *C*-Methyl-acetessigester gezeigt; auch Acetessigester selbst reagiert bei Ausschluß von Hydroxylverbindungen nur äußerst langsam¹⁵⁾. Der stärker saure Benzoylessigester dagegen reagiert auch unter diesen Bedingungen rasch¹⁶⁾, der noch saurere Trichlor-acet-

¹²⁾ J. Wislicenus, A. 413, 211 [1916].

¹³⁾ Auch gegen andere nucleophile Reagenzien sind chelatisierte Enole in Abwesenheit von Katalysatoren sehr viel reaktionsträger als *trans*-fixierte Enole. So reagieren offenkettige β -Diketone und β -Ketoester nicht mit Phenylisocyanat (W. Dieckmann u. Mitarb., B. 37, 4628 [1904]), oder Essigsäureanhydrid (dieselben, B. 37, 3371 [1904]), während Dihydroresorcin glatt das Phenylurethan bzw. den Essigsäureester des Enols III gibt. Die beiden stereomeren Formen des Formylphenylessigesters IVa und IVb ließen sich durch ihr Verhalten gegen Phenylisocyanat charakterisieren (J. Wislicenus, A. 291, 199 [1896]; W. Dieckmann, B. 37, 4630 [1904]).

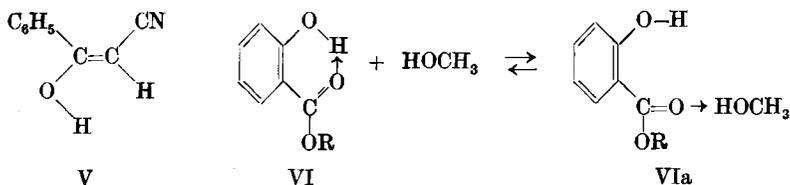
¹⁴⁾ F. Arndt, L. Loewe u. B. Beyer, B. 74, 1460 [1941].

¹⁵⁾ F. Arndt, L. Loewe, T. Sevrige u. I. Türegün, B. 71, 1642 [1938].

¹⁶⁾ F. Arndt u. L. Loewe, B. 71, 1639 [1938].

essigester sogar stürmisch¹⁷⁾ mit Diazomethan. Trans-fixierte Enole wie Dihydroresorcin-Enol (III) werden von absol. ätherischer Diazomethanlösung ebenfalls rasch methyliert⁶⁾. Durch Zusatz von Methanol wird auch bei Acetessigester und bei seinem C-Methyl-Derivat rasche Umsetzung mit Diazomethan erreicht^{14, 15)}. Auf den Chemismus dieser Katalyse wurde damals nicht eingegangen.

Inzwischen hat A. Schönberg¹⁸⁾ gefunden, daß in Ortho-Stellung durch ein Carbonyl substituierte Phenole, z. B. der Salicylsäureester (VI), ebenfalls von absol.-ätherischem Diazomethan nicht, oder nur sehr langsam methyliert werden, während nach Methanol-Zusatz glatt Reaktion erfolgt.



Schönberg macht in der dritten der zitierten Abhandlungen für die aktivierende Wirkung des Methanols zwei Faktoren verantwortlich: Das Methanol soll einmal an der zu methylierenden Verbindung angreifen, indem es als Protondonator in Konkurrenz zum phenolischen Hydroxyl tritt, mit der Carbonylgruppe ein Solvat VIa bildet und so die vorher im Chelatring VI eingebaute phenolische OH-Gruppe für den Angriff des Diazomethans freilegt. Da aber, wie Schönberg hinzufügt, auch andere Verbindungen, die gar keine Chelate bilden können, in Gegenwart von Methanol oder Wasser rascher mit Diazomethan reagieren als in absol. Äther¹⁹⁾, kann dieser Effekt als Erklärung nicht ausreichen, und er nimmt deshalb auch eine „Aktivierung“ des Diazomethans durch Methanol an²⁰⁾. Der hierfür von ihm vorgeschlagene Chemismus scheint uns jedoch den Verhältnissen weniger gerecht zu werden als der, den wir unten erörtern werden²¹⁾.

Bei den von Schönberg untersuchten Phenol-Derivaten handelt es sich um „cis-fixierte“ β -Carbonyl-Enole, bei denen auch nach Öffnung des Chelatringes die cis-Konfiguration von OH- und CO-Gruppe zwangsläufig er-

¹⁷⁾ F. Arndt, L. Loewe u. L. Capuano, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul (A) 8, 135 [1943].

¹⁸⁾ A. Schönberg u. A. Mustafa, Journ. chem. Soc. London 1944, 366, 1946, 746, 1948, 606.

¹⁹⁾ Auf die methylierungs-fördernde Wirkung von geringen Mengen Wasser haben (bei der Umsetzung von Glykokoll mit Diazomethan) erstmals H. Biltz u. H. Pätzold, B. 55, 1066 [1922], aufmerksam gemacht. Hier ist der Chemismus aber komplizierter; vergl. R. Kuhn u. H. W. Ruelius, B. 83, 420 [1950].

²⁰⁾ Eine Aktivierung des Diazomethans durch Methanol bzw. Wasser wurde auch von M. Bergmann, B. 63, 2581 [1930], für die Reaktion mit Monoketonen angenommen; vergl. dazu die Einwände von H. Meerwein, B. 75, 1615, Fußn. 11) [1942].

²¹⁾ Über experimentelle Einwände gegen den von Schönberg vorgeschlagenen Chemismus s. S. M. Gerber u. D. Y. Curtin, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 1499 [1949].

halten bleibt. Demgegenüber ist bei den Enolen offenkettiger β -Dicarbonylverbindungen die Frage ihrer Reaktion mit Diazomethan und deren Aktivierung dadurch kompliziert, daß sie mit der oben behandelten Frage ihrer *cis*- oder *trans*-Konfiguration in den verschiedenen Lösungsmitteln verknüpft ist. Beruht die Aktivierung durch Methanol auf einer „Entchelatisierung“ entsprechend VIa, so erhebt sich die Frage, ob dieses Solvat im Falle offenkettiger Enole in der *cis*-Konfiguration verharret oder, nach Aufhebung der Chelatisierung, in die hydrophilere *trans*-Form umgewandelt wird.

Um hierauf antworten zu können, muß man zunächst wissen, ob und wie sich die Konfiguration des unter den jeweiligen Bedingungen vorhandenen Enols aus den Eigenschaften der jeweils mit Diazomethan entstehenden Methyläther erkennen läßt. Dazu liefern die früheren Versuche von F. Arndt und L. Loewe²²⁾ folgende Beiträge:

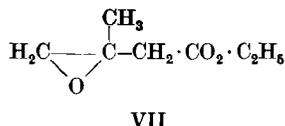
ω -Cyan-acetophenon reagiert zwar mit Brom, gibt aber, im Gegensatz zum 1-Phenyl-1-cyan-aceton, mit Eisen-(III)-chlorid keine Farbreaktion; sein Enol tritt also ausschließlich in der *trans*-Form V auf. Mit Diazomethan erfolgt auch ohne Zusatz von Hydroxylverbindungen lebhaftere Umsetzung unter Bildung des reinen, festen *trans*-Äthers. Dieser läßt sich über das Cyanacetophenon-dimethylacetal in den reinen *cis*-Äther umwandeln, der 20° höher als der *trans*-Äther siedet. Ganz allgemein siedet bei Enoläthern, die außer dem Methoxyl nur eine weitere polare Gruppe (CO oder CN) enthalten, die *cis*-Form höher als die *trans*-Form. Die Enoläther teilen diese Eigenschaft, die auf der vektoriellen Überlagerung der Dipolmomente beruht, mit vielen anderen Stereoisomerenpaaren; so siedet z. B. der Maleinsäureester bekanntlich höher als der Fumarsäureester.

Benzoylessigsäure-methylester reagiert bei Abwesenheit von Hydroxylverbindungen, also aus dem *cis*-Enol-Chelat Ia ($R = \text{Phenyl}$, $R' = \text{OCH}_3$) heraus, mit Diazomethan unter Bildung des reinen *cis*-Äthers. Dieser ließ sich, wieder über das Dimethylacetal, teilweise zu einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Äther umlagern, das gleitend und tiefer siedete als der reine *cis*-Äther. Spontane, rein thermische Umlagerungen wurden in dieser Reihe nicht beobachtet. Bei der Methylierung mit Diazomethan ist also die sterische Konfiguration des entstehenden Enoläthers die gleiche wie die des reagierenden Enols²³⁾.

²²⁾ B. 71, 1628, 1631, 1637/38, 1639/40 [1938].

²³⁾ Cyan-acetessigester-Enol kann nur zwischen dem Enolhydroxyl und der Ester-Carbonylgruppe einen Chelatring bilden, nicht zwischen Enolhydroxyl und der Cyan-Gruppe, weil letztere sich wegen ihres gestreckten Baues nicht in einen Proton-Chelatring einbauen läßt. Man sollte daher nach obigem erwarten, daß in äther. Lösung mit Diazomethan nur der *cis*-Enoläther (bezüglich OH und C=O) entsteht; in Wirklichkeit erhält man gleiche Mengen *cis*- und *trans*-Äther nebeneinander, von denen der eine sich in den anderen thermisch umlagern läßt (F. Arndt, H. Scholz u. H. Frobel, A. 521, 108 [1935]). Daß sich hier in der äther. Lösung neben *cis*-Enolchelat auch *trans*-Enol befindet, läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß zwischen Enolhydroxyl und der ausgesprochen polaren Cyan-Gruppe (mit ihrem protonaffinen Stickstoff) zwischenmolekulare Protonbrücken ebenso begünstigt sind wie innermolekulare mit dem (weniger protonaffinen) Ester-Carbonyl.

Bei allen diesen Versuchen handelte es sich um Methylierungen in Abwesenheit von Hydroxyilverbindungen. Bei denjenigen Versuchen, die Methanol-Zusatz erforderten, lieferte Acetessigester als Nebenprodukt 10–20% Epoxyd VII¹⁵⁾, *C*-Methyl-acetessigester sogar als Hauptprodukt das entsprechende Epoxyd¹⁴⁾. Da zwar diese Epoxyde, nicht aber die gleichzeitig entstandenen Enoläther rein isoliert werden konnten, bringen jene Versuche keinen Aufschluß für die hier erörterte Frage.



Vor unseren Versuchen mit Acetylaceton war nur ein Enol-methyläther dieses β -Diketons bekannt, den L. Claisen²⁴⁾ mittels salzsauren Formimidoäthers hergestellt und an v. Auwers zur spektrometrischen Untersuchung gesandt hatte; letzterer gab Sdp.₁₀ 58–59° an²⁵⁾. Dies ist der reine *trans*-Äther, denn der von uns mit Diazomethan primär erhaltene, ebenfalls konstant siedende isomere Enolmethyläther (s. unten) hat den Sdp.₁₀ 84–86°. Aus dieser Lage der Siedepunkte ergibt sich für unseren Methyläther die *cis*-, für den Claisen-v. Auwersschen die *trans*-Konfiguration. Wie unten gezeigt wird, lagert sich der instabile *cis*-Äther schon bei gewöhnlicher Temperatur in einer Woche vollständig in den stabilen *trans*-Äther um; selbst wenn Claisen ursprünglich den *cis*-Äther in Händen gehabt haben sollte, hätte dieser sich auf dem Wege vom Claisenschen Laboratorium zu dem von v. Auwers in den *trans*-Äther umgelagert. Wahrscheinlich entsteht aber bei der Claisenschen Methode unmittelbar der *trans*-Äther²⁶⁾.

Unsere Versuche ergaben nun folgendes: In absol.-ätherischer Lösung reagiert Acetylaceton bei 20–25° mit Diazomethan nicht unter sichtbarer N₂-Entwicklung¹⁾; nach 18 Stdn. war nur ein sehr kleiner Bruchteil umgesetzt, und zwar zu reinem *cis*-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86°. Nach 4 tägiger Einwirkung war der größere Teil umgesetzt, wobei sich aber der primär entstandene *cis*-Äther bereits weitgehend zur *trans*-Form isomerisiert hatte. Für eine flotte, sichtbare Reaktion ist also, ähnlich wie beim Acetessigester, eine „Aktivierung“ erforderlich.

Gibt man zur ätherischen Lösung von Acetylaceton etwas Methanol und dann sofort Diazomethan, oder fügt man zur ätherischen Diazomethanlösung erst Acetylaceton und dann etwas Methanol¹⁾, so beobachtet man bei 25° stetige N₂-Entwicklung. Nach 15 Stdn. ist der größte Teil umgesetzt; das Methylierungsprodukt ist reiner *cis*-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86°. Löst man dagegen Acetylaceton in Methanol und fügt am nächsten Tage eine ätherische Diazomethanlösung hinzu, so wird bei 25° in lebhafter Reaktion ein Mehrfaches der zur Methyläther-Bildung erforderlichen Diazomethanmenge verbraucht. Das nach wenigen Stunden destillierte Reaktionsgemisch besteht aus *trans*- und überwiegend *cis*-Äther neben großen Mengen von polymethylenartigen Pro-

²⁴⁾ s. Beilsteins Handb. d. Organ. Chemie, 4. Aufl., 1. Ergw., Bd. I, S. 426.

²⁵⁾ A. 415, 225 [1918].

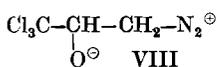
²⁶⁾ Über die *trans*-Konfiguration des auf dieselbe Weise aus Acetessigester hergestellten Enol-äthyläthers s. F. Arndt, L. Loewe u. M. Ozansoy, B. 73, 779 [1940].

dukten. Epoxyde analog VII entstehen dabei nicht in nachweisbaren Mengen; dieser Unterschied gegenüber den Acetessigestern ist verständlich, da ja das Acetylaceton viel mehr Enol enthält als jene.

Der *cis*-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86° lagert sich, wie bereits erwähnt, spontan in den *trans*-Äther vom Sdp.₁₀ 58–59° um. Bei 25° ist die Umlagerung nach 8 Tagen vollständig, und zwar auch in ätherischer Lösung, da sie als monomolekulare Reaktion von der Konzentration unabhängig ist. Bei 100° ist schon nach 3 Stdn. alles umgelagert, bei 0° nach 3 Tagen noch keine merkliche Menge.

Überraschenderweise läßt sich die Reaktion zwischen Acetylaceton und Diazomethan in absol.-ätherischer Lösung auch durch Zusatz von Siedesteinchen (getrocknete Tonscherbchen) erreichen. Man wird kaum annehmen dürfen, daß die Siedesteinchen eine Wirkung auf den Chelatring des *cis*-Enols haben; damit scheint erwiesen, daß es auch eine am Diazomethan angreifende Aktivierung gibt*).

Daß Siedesteinchen die N₂-Abspaltung aus aliphatischen Diazogruppen katalysieren, war bereits für die Selbstersetzung des Diazomethans in ätherischer Lösung sowie für die Zersetzung des aus Chloral und Diazomethan primär entstehenden Diazonium-Zwitter-Ions VIII bekannt²⁷⁾; eine Katalyse von normalen Methylierungen von OH-Gruppen mit Diazomethan durch Siedesteinchen dagegen ist u. W. bisher noch nicht beschrieben worden. Man



nimmt wohl mit Recht an, daß der „Siedesteinchen-Effekt“ in einer Erleichterung der Bildung von Gasbläschen besteht, hier also an der Diazogruppe angreift. Dadurch wird aus dem Diazomethan N₂ abgespalten, worauf sich das verbleibende Methylen CH₂, mangels anderer Möglichkeiten, mit seinesgleichen zu Polymethylenen vereinigt. Worauf dieser „Siedesteinchen-Effekt“ letzten Endes beruht, läßt sich vorerst nicht sagen^{27a)}. Bei Bestrahlung mit Licht reagieren die CH₂-Reste z. Tl. mit dem Solvens, z. B. Äther, unter Bildung von Methyl- und höheren Alkyl-Derivaten²⁸⁾.

Methanolische Lösungen von Diazomethan sind bekanntlich nur kurze Zeit haltbar und zersetzen sich unter N₂-Entwicklung, wobei ebenfalls höhermole-

*) Zusatz bei der Korrektur (22. 11. 1950): Anlässlich eines Vortrags von B. E. am 14. 11. 1950 in Marburg wurde von den Herren H. Meerwein und Hünig zur Diskussion gestellt, ob nicht der „Siedesteinchen-Effekt“ doch am Chelat-Ring angreifen könne, indem sich die Aluminiumsilikate der Tonscherben als „Ansolvosäuren“ an die Sauerstoffatome des Chelats anlagerten und auf diese Weise das chelatisierte Proton acidifizierten. Eine „Aktivierung“ des Diazomethans liefe in allen bisher studierten Fällen auf die Bildung von „Polymethylen“ hinaus. Inzwischen wurde in Istanbul festgestellt, daß Acetophenon in absol.-äther. Lösung durch Diazomethan auch i. Ggw. von Siedesteinchen nicht verändert wird. Eine Wirkung von Siedesteinchen auf den Carbonyl-Sauerstoff findet hier also jedenfalls nicht statt.

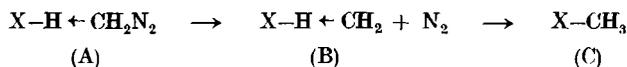
²⁷⁾ F. Arndt, J. Amende u. W. Ender, Monatsh. Chem. 59, 218 [1932].

^{27a)} Man begegnet diesem „Effekt“ bereits, wenn man Kristalle einer zu methylierenden Verbindung, z. B. eines Phenols oder einer Carbonsäure, ohne sie zuvor zu lösen, in ätherische Diazomethanlösung einträgt. Es entwickelt sich dann mehr Stickstoff (und „Polymethylen“), als wenn man die Kristalle zuvor löst. Es sei auch daran erinnert, daß Diazomethan-Dämpfe häufig an rauen Glas-Oberflächen explosionsartigen Zerfall erleiden. ²⁸⁾ H. Meerwein, H. Rathjen u. H. Werner, B. 75, 1610 [1942].

kulare, polymethylenartige Produkte entstehen. Methanol in größerer Konzentration hat also auf Diazomethan eine ähnliche Wirkung wie Siedesteinchen in Abwesenheit von Hydroxylverbindungen.

Um diese Wirkung des Methanols zu verstehen, muß man sich ein Bild davon machen, wie Proton-Donatoren X-H überhaupt mit Diazomethan in Wechselwirkung treten können.

Man hat bisher meistens angenommen, daß sich aus X-H und CH₂N₂ über ein Protonbrücken-Addukt (A) hinweg zunächst das Methyl Diazoniumsalz H₃C-N₂⁺X⁻ bilde, das dann in einer Art Sandmeyer-Reaktion unter N₂-Abspaltung das Methyl-Derivat H₃C-X bilde²⁹⁾. Gegen diese „Diazonium“-Hypothese spricht u.a., daß bei der Reaktion von Diazomethan mit Phenolen oder Enolen keine Azoverbindungen entstehen, sondern Methyl-Derivate; sie erklärt auch nicht die aus vielen Versuchen resultierende Erfahrung, daß in tautomeren Systemen jede desmochrome Form „ihr“ Methyl-Derivat bildet, d.h. daß das Proton dort, wo es sitzt, durch CH₃ ersetzt wird. Wir schlagen deshalb an Stelle des „Diazonium“-Chemismus den folgenden vor:



Danach erleidet das primär gebildete Protonbrücken-Addukt (A) keine Dissoziation in Ionen, sondern unmittelbar N₂-Abspaltung. Diese erfolgt um so rascher, je saurer X-H, d.h. je „beweglicher“ das Proton ist; denn um so mehr tendiert dieses Proton nach dem CH₂ und um so mehr verschiebt sich das Elektronensystem des Addukts (A) zugunsten der Grenzordnung -N=N|, die der des molekularen Stickstoffs entspricht. Siedesteinchen erleichtern die N₂-Abspaltung und „katalysieren“ somit den Zerfall von (A) in analoger Weise wie den des Zwitter-Ions VIII.

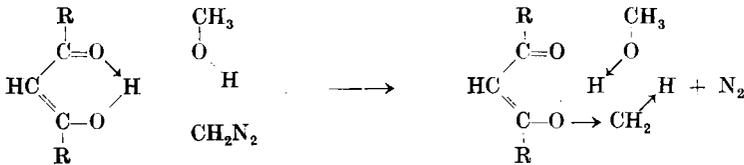
Um das Prinzip „Methylbildung am ursprünglichen Bindungsort des Protons“ zu verstehen, muß man sich nun vorstellen, daß das nach der N₂-Abspaltung verbleibende Gebilde (B) zum Methyl-Derivat (C) „umklappt“, ohne daß es zuvor in die Ionen H₃C⁺ und X⁻ dissoziiert. Denn wenn freie H₃C⁺-Ionen aufträten, so könnten diese sich ja bei tautomerie-fähigen Systemen X-H auch an eine andere nucleophile Stelle des Anions X⁻ begeben, wie das z. B. bei der Methylierung mit Methyljodid oder Dimethylsulfat in alkalischem Medium der Fall ist. Wir nehmen also an, daß (B) sich in einem kontinuierlich-adiabatischen Vorgang in (C) umwandelt; das dritte Wasserstoffatom der entstehenden CH₃-Gruppe stammt dabei jedenfalls aus der Verbindung X-H, und das CH₂ des Diazomethans schiebt sich gleichsam zwischen X und H ein.

Im Falle X-H = CH₃OH (Methanol) ist das Proton nur wenig beweglich (p_k ≈ 17); deshalb bildet sich hier das Addukt (A) erst bei größeren Methanol-Konzentrationen in merklichen Mengen, wobei aber das Proton im wesentlichen beim Sauerstoff bleibt und (A) lediglich in CH₃OH, N₂ und CH₂ zerfällt und letzteres sich größtenteils mit seinesgleichen zu „Polymethylen“ vereinigt. Im Falle X-H = HOH (Wasser) genügt dessen Protonbeweglichkeit (p_k ≈ 14) bereits, um teilweise den Chemismus (A) → (B) → (C) in Gang zu bringen, wobei aus den oben genannten Gründen im wesentlichen nur Methanol entsteht. Ist X-H ein *cis*-Enol-Chelat, so kann dessen Protonbeweglichkeit infolge der „entacidifizierenden“ Wirkung der Chelatisierung ebenfalls so weit verringert sein, daß in absol.-ätherischer Lösung der Methylierungs-Chemismus nur sehr langsam abläuft; hier wirken Siedesteinchen aktivierend, indem sie die N₂-Abspaltung aus (A) erleichtern, wobei wieder der Methyläther (C) entsteht.

Daß Methanol in einer zur Zersetzung des Diazomethans nach dem obigen Schema nicht ausreichenden Konzentration und auch in Fällen, wo kein Chelatring geöffnet zu werden braucht, die Bildung von Methyl-Derivat X-CH₃ katalysiert, führen wir auf ein

²⁹⁾ B. Eistert, Angew. Chem. 54, 100 [1941].

Ineinanderspiel der Chemismen zwischen Methanol und Diazomethan einerseits, und zwischen Chelat bzw. einem anderen X-H und Diazomethan andererseits, zurück. Man kann sich z. B. vorstellen (Ansicht Arndt), daß die N₂-Abspaltung aus einem Assoziat H₃C-O-H ← CH₂N₂ leichter erfolgt, wenn das CH₂, anstatt sich mit seinesgleichen finden zu müssen, vom saureren X-H (z. B. dem Chelat) unter Bildung von X-CH₃ (Methyläther) abgegangen wird; hierbei bliebe das oben erwähnte Prinzip erhalten, daß das dritte Wasserstoffatom der entstehenden CH₃-Gruppe aus dem X-H stammt. Man könnte sich aber auch vorstellen (Ansicht Eistert), daß das lockere Addukt aus Chelat und Diazomethan durch die Annäherung einer Methanol-Molekel gemäß folgendem Reaktionsknäuel-Bild zerfällt³⁰⁾:



In diesem Falle würde das dritte Wasserstoffatom der entstehenden CH₃-Gruppe aus dem „Katalysator“ (Methanol) stammen. Solche „Dreierstoß-Chemismen“ sind ja in der Chemie weit verbreitet³¹⁾. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wird sich schwer erbringen lassen. Beide werden durch die Laarschen Oszillationen des Protons im Chelat (s. oben S. 157) begünstigt und unterliegen dem Massenwirkungsgesetz. Jedenfalls wäre eine dieser Möglichkeiten die von Schönberg gesuchte zweite Wirkungsweise des Methanols und anderer Alkohole auf die Reaktion zwischen Chelaten und Diazoalkanen.

Über den Zustand des Acetylaceton in ätherischer bzw. methanolischer Lösung ergibt sich aus unseren Versuchen folgendes Bild:

In absol.-ätherischer Lösung liegt, neben etwa 5% Ketoform, nur *cis*-Enol vor, im wesentlichen als Chelat. Auch in Gegenwart von wenig Methanol in der ätherischen Lösung liegt immer noch alles Enol in der *cis*-Konfiguration vor; ob dieses *cis*-Enol nur Chelat oder teilweise ein entchelatisiertes *cis*-Enol-Solvat vom Typus VIa ist, läßt sich vorerst nicht entscheiden, da die aktivierende Wirkung solchen Methanol-Zusatzes auf die Bildung von Enoläther mit Diazomethan ja auch, wie gezeigt, an letzterem angreifen kann. In methanolischer Lösung liegen nebeneinander *cis*-Enol (wohl teilweise als *cis*-Enol-Solvat neben -Chelat), *trans*-Enol-Solvat, Ketoform und Halbacetale (ebenfalls als Solvate) vor; namentlich durch die letztgenannten wird der mit Brom titrierbare Enolgehalt in Methanol-Lösung auf etwa 72% (statt 95% in Äther) vermindert.

³⁰⁾ In den Formeln bedeutet ein Pfeilstich an Stelle eines Bindestriches zwischen je zwei Atomen ein bei der Reaktion anteilig-werdendes Elektronenpaar, das ursprünglich demjenigen Atom angehörte, von dem der Pfeilkopf hinweggerichtet ist.

³¹⁾ Beispiele für solche, auch als „push-and-pull“- oder „Lowry“-Chemismen bezeichnete Reaktionen s. bei B. Eistert: „Chemismus und Konstitution“, Bd. I, S. 232/33, 292, 297, 303 u. a. (Stuttgart 1950). Ein besonders einfaches Beispiel ist die Bildung von Alkylhalogenid aus Diazomethan und wäbr. Alkalimetallhalogenid-Lösungen, wie sie von F. C. Palazzo (Gazz. chim. Ital. 79, 13–24 [1949]) und kürzlich von R. Kuhn u. H. W. Ruelius (B. 83, 425/26 [1950]) mitgeteilt wurde: Hier verdrängt das Halogen-Anion die N₂-Gruppe aus der Diazomethan-Molekel, weil die CH₂-Gruppe der letzteren gleichzeitig aus der Hydrat-Hülle des Halogen-Anions ein Proton aufnehmen kann. Das Diazomethan erweist sich dabei als äußerst starke Base, indem es gleichsam aus den Alkalimetallhalogeniden Alkalilauge freimacht.

Daß beim Acetylaceton und bei anderen offenkettigen β -Diketonen und β -Ketonsäureestern, im Gegensatz zum Formylphenylessigester IV, auch in Alkoholen und sogar in Wasser ein Teil des vorhandenen Enols in der *cis*-Konfiguration vorliegt, erkennt man daran, daß alle diese Lösungen mit Eisen(III)-chlorid sofort Farbreaktionen geben. In Alkoholen kann sich das Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Enol sowohl von der *cis*- wie auch von der *trans*-Seite her einstellen, wie sich aus folgenden Versuchen ergibt:

Reine Proben des *cis*- und des *trans*-Enoläthers des Acetylacetons geben in Methanol-Lösung mit Eisen(III)-chlorid zunächst keine Farbreaktion; eine solche tritt aber, und zwar auch wenn man vom *trans*-Äther ausgeht, nach einiger Zeit infolge Verseifung auf, wie das auch bei anderen Enoläthern festgestellt wurde^{15,16}). Das bei der Verseifung des *trans*-Äthers zunächst entstehende *trans*-Enol kann als solches in Methanol keine farbigen Eisen(III)-Komplexe bilden¹⁰); es lagert sich also ins *cis*-Enol um, wahrscheinlich über die Ketoform bzw. deren Halbacetal. Das Auftreten der Farbe dauert beim *trans*-Äther länger als beim *cis*-Äther, was wir zunächst auf die für die Umlagerung benötigte Zeit zurückführten. Da aber ein besonderer Versuch zeigte, daß der *trans*-Äther (allerdings mit Alkali) schwerer verseifbar ist als der *cis*-Äther, ist es wahrscheinlicher, daß die Verseifung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, und daß die Umlagerung viel rascher erfolgt.

Beschreibung der Versuche

Technisches Acetylaceton³²) wurde über die Kupfer-Komplexverbindung gereinigt und destilliert: Sdp.₁₆₅ 139°, Sdp.₁₀ 34°.

Umsetzungen mit Diazomethan in Äther ohne Katalyse

a) 3 g reines Acetylaceton wurden in 10 ccm absol. Äther gelöst. Nach 5 Stdn. wurde äther. Diazomethan-Lösung, die 5 Stdn. über Kaliumhydroxyd getrocknet war, zugegeben; es trat keine sichtbare N₂-Entwicklung ein. Nach Stehenlassen über Nacht und Verjagen des Äthers ging bei 10 Torr fast alles bei 34° über (unverändertes Acetylaceton); bei den letzten Tropfen stieg der Siedepunkt plötzlich auf 85°, d.h. den des reinen *cis*-Methyläthers (s. unten).

b) 3 g Acetylaceton wurden wie bei a) umgesetzt, aber erst nach 4 tägiger Einwirkung des Diazomethans bei 20–25° wie oben aufgearbeitet. Man erhielt 2 g Methylierungsprodukt vom Sdp.₁₀ 58–60°, d.h. *trans*-Äther; erst zum Schluß stieg der Siedepunkt auf 79°. In den 4 Tagen war also der größte Teil umgesetzt, aber gleichzeitig hatte sich der *cis*-Äther größtenteils in den *trans*-Äther umgelagert.

c) 3 g Acetylaceton wurden wie bei b) umgesetzt, aber ohne daß die Diazomethan-Lösung besonders getrocknet war; auch hier trat keine sichtbare N₂-Entwicklung auf; nach 4 Tagen wurde das gleiche Ergebnis erhalten wie bei b).

Die nach a–c erhaltenen Methylierungsprodukte wurden vereinigt, nach 8 Tagen in Äther gelöst, die Lösung 2mal mit kalter 2-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und nach Verjagen des Äthers destilliert: der reine *trans*-Enolmethyläther ging, übereinstimmend mit den Angaben von v. Auwers²⁵), bei 58–59° 10 Torr über.

C₆H₁₀O₂ (114.1) Ber. OCH₃ 27.2 Gef. OCH₃ 27.5

³²) Das Acetylaceton wurde uns durch freundliche Vermittlung von Hrn. H. He-necka von den Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld, zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

Katalyse der Methylierung in Äther durch Siedesteinchen

d) Zu einer Lösung von 3 g Acetylaceton in 10 ccm absol. Äther wurden 10 ccm äther. Diazomethan-Lösung (aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) gegeben: Es trat keine sichtbare N_2 -Entwicklung auf. Nach Eintragen einiger getrockneter Tonscherbchen erfolgte aus diesen heraus sofort lebhaftes N_2 -Entwicklung, die längere Zeit anhielt. Nach Stehenlassen über Nacht bei 20–25° wurde von den Siedesteinchen und Polymethylenflocken abfiltriert, der Äther verjagt und der Rückstand destilliert: 0.67 g vom Sdp.₁₀ 65–80° und 2.21 g vom Sdp.₁₀ 84–86°. Es war also über Nacht fast alles umgesetzt und nur *cis*-Äther entstanden.

e) Ansatz wie bei d), jedoch nach 7 stdg. Stehenlassen der absol. äther. Lösung des Acetylacetons und 7 stdg. Trocknen der Diazomethan-Lösung über Kaliumhydroxyd. Nach einem Vorlauf von nichtumgesetztem Acetylaceton und 0.35 g Zwischenlauf vom Sdp.₁₀ 45–60° gingen 1.73 g *cis*-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86° über. Bei völligem Ausschluß von Wasserspuren war also die durch Siedesteinchen katalysierte Umsetzung des Acetylacetons etwas weniger vollständig als bei d).

Katalyse der Methylierung in Äther durch Methanol

f) Eine Lösung von 3 g Acetylaceton in 10 ccm Äther wurde nach 4 stdg. Stehenlassen mit äther. Diazomethan-Lösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff vermischt: es trat keine sichtbare Reaktion auf. Nach Zusatz von 2 ccm Methanol trat alsbald N_2 -Entwicklung ein, die nach 10 Min. lebhaft war. Nach Stehenlassen über Nacht bei 20–25° wurde wie oben aufgearbeitet. Nach einem Vorlauf, der sich nicht kondensierte, also im wesentlichen aus nichtumgesetztem Acetylaceton bestand, gingen bei 84–86°/10 Torr 2 g reiner *cis*-Enol-Methyläther über.



Umlagerungsversuche

cis-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86° war nach 8 tägigem Stehen bei gewöhnl. Temperatur in geschlossenem Gefäß in reinen *trans*-Äther vom Sdp.₁₀ 58–59° umgewandelt.

1.6 g *cis*-Äther wurden 8 Tage verschlossen bei 4–5° aufbewahrt. Beim Destillieren unter 10 Torr erhielt man 2 Tropfen vom Sdp. 59° (*trans*), 0.98 g vom Sdp. 64–80° (*cis-trans*-Gemisch) und 0.45 g vom Sdp. 84–86° (*cis*).

2 g *cis*-Äther wurden in verschlossenem Gefäß $\frac{1}{2}$ Stde. auf 100° erhitzt. Beim Destillieren unter 10 Torr gingen 2 Tropfen bei 60° über, worauf das Thermometer schnell auf 84–86° stieg. Das Destillat wurde nochmals im geschlossenen Gefäß, aber diesmal 3 Stdn., auf 100° erhitzt. Man erhielt 1.8 g vom Sdp.₁₀ 58–59°. Es war also vollständige Umlagerung erfolgt.

Aus diesen Umlagerungsversuchen ist zu schließen, daß bei den Methylierungsversuchen d, e und f, bei denen die Ansätze über Nacht stehen blieben, ein kleiner Bruchteil des primär entstandenen *cis*-Äthers sich bereits in *trans*-Äther umgewandelt hat, welcher in den bei diesen Versuchen angegebenen geringen Vorläufen enthalten ist (vergl. mit den Versuchen b und c!). Beim Schütteln der Enoläther in äther. Lösung mit verd. Natronlauge erfolgt zwar weitgehende Verseifung, jedoch wird der nichtverseifte *cis*-Äther dabei nicht umgelagert.

Methylierung in Methanol-Lösung

g) Eine Lösung von 3 g Acetylaceton in 10 ccm Methanol wurde 1 Stde. stehen gelassen und dann bei 0° mit einer äther. Lösung von Diazomethan aus 10 g Nitrosomethylharnstoff (= 2.8 g Diazomethan) anteilweise versetzt. Bei jedem Zusetzen erfolgte heftige N_2 -Entwicklung und zunächst rasche Entfärbung; der letzte Anteil Diazomethan-Lösung war erst nach 3 Stdn. entfärbt. Dann wurden alsbald der Äther und das Methanol verjagt und der Rückstand unter 10 Torr destilliert. Man erhielt 1.3 g vom Sdp. 65–78° (*cis-trans*-Gemisch) und 1.6 g vom Sdp. 78–84° (im wesentlichen *cis*-Äther). Im Kolben verblieb ein harzig-ölgiger Rückstand (polymethylenartige Stoffe). Da hier schon nach 3 Stdn. aufgearbeitet wurde, müssen die schätzungsweise 15–20% *trans*-Äther, die der gesamte Enoläther enthielt, primär aus *trans*-Enol(-Solvat) entstanden sein.

h) Eine Lösung von 3 g Acetylaceton in 10 cm Methanol wurde im Laufe von 4 Stdn. anteilweise mit äther. Diazomethan-Lösung aus 20 g Nitrosomethylharnstoff (= 5,6 g Diazomethan, also großem Überschuß) versetzt. Wiederum trat zunächst rasche Entfärbung jedes Anteils unter heftiger N_2 -Entwicklung ein; später blieb die gelbe Farbe wegen der durch die große Äthermenge zu stark verminderten Methanol-Konzentration bestehen. Es wurde sofort wie oben aufgearbeitet. Dabei ging alles gleitend bei 68–78° über; als Rückstand verblieben große Mengen polymethylenartiger Produkte.

Da bei den Versuchen g und h die bei 65–78° übergehenden Anteile größer waren als bei den vorhergehenden, wurde untersucht, ob sich in ihnen etwa auch Epoxyde verbargen. Da sich in diesen niedrig siedenden Fraktionen etwas unumgesetztes Acetylaceton befinden konnte, das den Methoxylwert ebenfalls verringern würde, wurde die äther. Lösung jener Fraktionen zunächst mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Hierdurch müßte das etwa vorhandene und zugleich das durch teilweise Verseifung der Methyläther entstandene Acetylaceton herausgelöst werden, während das Epoxyd im Äther gelöst bleiben und daher den Methoxylwert des nach Verjagen des Äthers verbleibenden Restproduktes stark herabsetzen müßte. Dieses Produkt gab aber den gleichen Methoxylwert wie die reinen Enoläther. Deshalb kann bei der Diazomethan-Einwirkung auf Acetylaceton keine nachweisbare Menge Epoxyd entstanden sein.

i) Daß u. U. auch andere, bisher unbekannte Umstände die Methylierung von *cis*-Enol-Chelaten beschleunigen können, zeigt folgender Versuch:

Eine Menge von 10 g eines im Einschmelzgefäß viele Jahre aufbewahrten Schering-Kahlbaum-Präparats von Acetylaceton wurde ohne weitere Reinigung bei 10 Torr destilliert und zeigte dabei den gleichen Sdp. 34° wie das für die Versuche a–h verwendete, konnte also keine wesentlichen Mengen Wasser oder Methanol enthalten. 3 g davon wurden in 10 cm absol. Äther gelöst und mit äther. Diazomethan-Lösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, die 4 Stdn. über Kaliumhydroxyd getrocknet war, allmählich versetzt. Dabei trat heftige Reaktion ein, die durch Kühlen gemäßigt wurde. Nach einigen Stdn. wurde wie oben aufgearbeitet. Man erhielt 0,7 g vom Sdp.₁₀ bis 50° und 1,9 g vom Sdp.₁₀ 82–84°, also *cis*-Äther.

Verseifung der Enoläther

Acetylaceton selbst gibt in methanol. Lösung mit einer ebensolchen Lösung von Eisen(III)-chlorid sofort die intensiv rote Farbe des *cis*-Enol-Eisen(III)-Komplexes.

Der *trans*- und noch mehr der *cis*-Enoläther enthalten nach einiger Berührung mit feuchter Sommerluft oder nach Ausschütteln ihrer äther. Lösungen mit Wasser bereits infolge beginnender Verseifung Spuren von freiem Acetylaceton, die sich durch die sofort eintretende Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid zu erkennen geben.

Je 1 g *cis*- und *trans*-Äther, die nach den obigen Angaben hergestellt und frisch destilliert waren, wurden in je 15 cm Äther von 0° gelöst und die Lösungen mit je 3 cm eiskalter 2-proz. Natronlauge je 1 Min. geschüttelt, dann (ohne Nachspülen mit Wasser) unter Nachspülen mit je 5 cm Äther von 0° über Nacht mit je 20 g Natriumsulfat stehen gelassen. Nach Verjagen des Äthers erhielt man 0,25 g *cis*-Äther vom Sdp.₁₀ 84–86° bzw. 0,72 g *trans*-Äther vom Sdp.₁₀ 58–59° zurück. Es waren also unter den gleichen Bedingungen 75% des *cis*-, aber nur 28% des *trans*-Äthers verseift worden.

Für die folgenden Versuche wurden Präparate der beiden Enoläther benutzt, die vorher durch ähnliche, aber kürzere Behandlung mit 2-proz. Natronlauge von Spuren von Acetylaceton befreit waren: Je ein Tropfen *cis*- und *trans*-Äther wurden mit der gleichen Menge Methanol verdünnt und die Lösungen mit je einem Tropfen 5-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Beide Lösungen blieben zunächst farblos. Beim *cis*-Äther begann nach 10 Sek. schwache Rotfärbung, nach 30 Sek. war sie endgültig; beim *trans*-Äther begann die Färbung erst nach 30 Sek. und war nach 2 Min. endgültig.