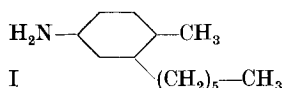


### 330. Zur Spaltung von $\beta$ -Ketodicarbonsäureestern

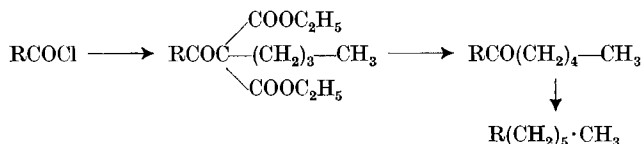
von M. E. Blumer und E. Sorkin.

(25. X. 49.)

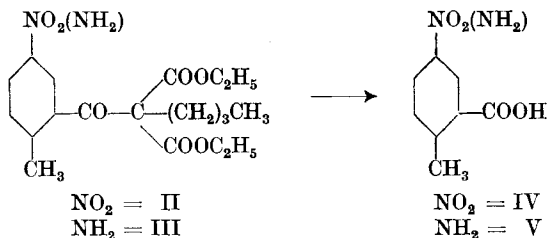
Im Zusammenhang mit Untersuchungen über tuberkulostatische Verbindungen, über die bereits früher berichtet wurde<sup>1)</sup>, stellten wir primäre aromatische Amine mit einer langen lipophilen Seitenkette her. Bei der Bereitung einer dieser Verbindungen, des 5-Amino-2-methyl-1-n-hexylbenzols (I),



das sich vom p-Toluidin ableitet, wurde versucht, diese Seitenkette mittels einer Malonester-Synthese



und anschliessender Reduktion des Ketons einzuführen. Durch Umsetzung von 2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid mit Natrium-butylmalonester wurde der 2-Methyl-5-nitrobenzoyl-n-butylmalonsäurediäthylester (II) hergestellt. Wurde diese Verbindung sowie das entsprechende Amin (III) der sauren, neutralen oder alkalischen Verseifung durch:



1. Kochen mit 80-proz. Schwefelsäure<sup>2)</sup>; 2. Kochen mit einer Mischung von konz. Schwefelsäure, Wasser und Eisessig im Volumverhältnis 2:1:6<sup>3)</sup>; 3. Kochen mit ca. 12-proz. Salzsäure; 4. Erhitzen mit Wasser

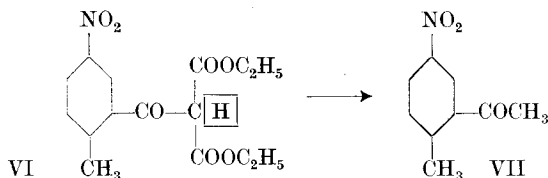
<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, M. E. Blumer, E. Sorkin, H. Bloch und E. Suter, Helv. **30**, 2063 (1947).

<sup>2)</sup> A. Giacalone, G. **65**, 113 (1935).

<sup>3)</sup> B. E. Hudson jr. und C. R. Hauser, Am. Soc. **63**, 3163 (1941).

im Rohr auf 250°<sup>1)</sup>; 5. Schütteln in der Kälte mit 0,3-n-Bariumhydroxydlösung<sup>2)</sup> unterworfen, so trat stets Säurespaltung zur 2-Methyl-5-nitro- (bzw. amino)benzoesäure (IV bzw. V) auf<sup>3)</sup>.

Als Modell zu weiteren Versuchen wurde hierauf statt des disubstituierten Malonesters II der entsprechende unsubstituierte  $\beta$ -Ketomalonester, d. h. der 2-Methyl-5-nitro-benzoyl-malonsäure-diäthylester (VI) hergestellt, der sich gegenüber den bisher beschriebenen Verbindungen durch ein enolisierbares Wasserstoffatom auszeichnet. Die Verseifung dieser Verbindung lieferte unter Ketonspaltung fast quantitativ das 2-Methyl-5-nitro-acetophenon (VII).



Diese Befunde stehen im Einklang mit einer Arbeit von *R. Meyer* und *H. Lüders*<sup>4)</sup>, welche bei Verseifung von Benzoyl-methyl-malonsäure-diäthylester Benzoesäure und i-Bernsteinsäure erhielten, hingegen kein Propiophenon. Ferner beobachtete *H. Meerwein*<sup>5)</sup> bei Ketonspaltungsversuchen an  $\beta$ -Ketoestern vom Typus des Acetessigesters, die mit Wasser bei 200—250° ausgeführt werden, dass die Verseifung zum Keton nur bei enolisierungsfähigen  $\beta$ -Ketoestern möglich ist, und ferner um so rascher verläuft, je grösser die Enolisierungstendenz ist.

Es scheinen demnach bei den  $\beta$ -Ketodicarbonsäureestern ähnliche Verhältnisse zu gelten wie bei den substituierten  $\beta$ -Ketoestern vom Typus des Acetessigesters. Ob indessen für den Verlauf der oben beschriebenen Spaltungen lediglich das enolisierungsfähige Wasserstoffatom verantwortlich zu machen ist, muss dahingestellt bleiben. Als Ursache der beobachteten Säurespaltungen könnte auch die bekannte Schwerverseifbarkeit der tertiären Estergruppen infolge sterischer Hinderung angenommen werden<sup>6)</sup>.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Erlenmeyer* für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat.

<sup>1)</sup> *H. Meerwein*, A. **398**, 242 (1913).

<sup>2)</sup> *R. Meyer* und *H. Lüders*, A. **415**, 45 (1918).

<sup>3)</sup> *R. E. Bowman*, Nature **163**, 95 (1949), berichtete kürzlich über die Darstellung eines Ketons aus dem entsprechenden substituierten  $\beta$ -Ketodicarbonsäurebenzylester. Das Keton wurde hierbei durch Hydrierung des Benzylesters und anschliessende Decarboxylierung der entstandenen Dicarbonsäure bereitet.

<sup>4)</sup> A. **415**, 34, 45 (1918).

<sup>5)</sup> A. **398**, 242 (1913).

<sup>6)</sup> Vgl. z. B. *E. Hjelt*, B. **31**, 1844 (1898).

**Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.****2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid<sup>2)</sup>.**

Das Säurechlorid wurde durch halbstündiges Erhitzen der Säure auf dem Wasserbad mit der dreifachen Menge Thionylchlorid hergestellt. Smp. 58—59°. Ausbeute 82% der Theorie.

**2-Methyl-5-nitrobenzoylmalonsäure-diäthylester (VI).**

8,5 g 2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden tropfenweise unter Rühren zu einer am vorherigen Tage bereiteten und über Nacht stehen gelassenen Suspension von Natriummalonester in Benzol (bereitet aus 10 cm<sup>3</sup> = 10,55 g Malonsäure-diäthylester und 2 g granuliertem Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol<sup>3)</sup>) zugegeben.

Unter leichter Selbsterwärmung verfärbte sich das Reaktionsgemisch rötlich. Es wurde unter gelegentlichem Umschütteln unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann mit Eiswasser durchgeschüttelt und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die Benzollösung wurde abgetrennt, und die saure wässrige Lösung noch dreimal mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Benzol-Ätherauszüge lieferten durch Ausschütteln mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung wenig 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure (0,3 g). Anschliessend wurde mit gesättigter Sodalösung ausgezogen, diese mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung gab durch Destillation im Hochvakuum 8,8 g (64% der Theorie) 2-Methyl-5-nitrobenzoylmalonsäure-diäthylester (VI) als zähflüssiges, fast farbloses Öl vom Sdp. 174<sup>0</sup>/0,02 mm.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals im Hochvakuum destilliert.

3,196 mg Subst. gaben 6,522 mg CO<sub>2</sub> und 1,594 mg H<sub>2</sub>O

9,044 mg Subst. gaben 0,332 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25<sup>0</sup>, 736 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N Ber. C 55,72 H 5,30 N 4,33%

(323,29) Gef. „ 55,69 „ 5,58 „ 4,07%

Die Verbindung gibt mit alkoholischer Ferrichloridlösung eine blutrote Färbung.

**2-Methyl-5-nitrobenzoyl-n-butylmalonsäure-diäthylester (II).**

5 g 2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden tropfenweise zu einer Lösung von Natrium-n-butylmalonsäureester, bereitete aus 10 g n-Butylmalonsäureester<sup>4)</sup> und 1,1 g granuliertem Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gegeben. Es wurde 2 Tage unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann mit Eiswasser versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden durch Destillation im Hochvakuum von 0,5 mm bei 198<sup>0</sup>—200<sup>0</sup> 5,0 g (53% der Theorie) zähflüssiges, fast farbloses Öl erhalten.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum nochmals destilliert.

3,915 mg Subst. gaben 8,651 mg CO<sub>2</sub> und 2,396 mg H<sub>2</sub>O

6,450 mg Subst. gaben 0,220 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>0</sup>, 742 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N Ber. C 60,15 H 6,64 N 3,69%

(379,39) Gef. „ 60,30 „ 6,85 „ 3,84%

<sup>1)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>2)</sup> B. B. Day und P. Lakshmi Kantam, J. Ind. chem. Soc. **14**, 149 (1937).

<sup>3)</sup> Über ähnliche Malonestersynthesen siehe z. B. C. A. Bischoff und C. Rach, B. **17**, 2796 (1884); L. Claisen, A. **291**, 72 (1896); C. L. Jackson und F. C. Whitmore, Am. Soc. **37**, 1929 (1915); S. Gabriel und A. Thieme, B. **52**, 1086 (1919); A. Giacalone, G. **65**, 1133 (1935).

<sup>4)</sup> n-Butylmalonsäure-diäthylester vgl. Org. Synth., Coll. Vol. **1**, 245 (1932).

## 2-Methyl-5-aminobenzoyl-n-butylmalonsäure-diäthylester (III).

15 g des Nitrokörpers II wurden in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff bei Zimmertemperatur reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung blieben nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum 12,5 g (90% der Theorie) eines fast farblosen, zähflüssigen Öls zurück, welches nach kurzer Zeit erstarrte. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden blendend weisse, strahlenförmig angeordnete Prismen vom Smp. 75—76° erhalten.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum von 0,1 mm bei 50° getrocknet.

4,460 mg Subst. gaben 10,772 mg CO<sub>2</sub> und 2,985 mg H<sub>2</sub>O

7,307 mg Subst. gaben 0,269 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 746 mm)

C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> O <sub>5</sub> N	Ber. C 65,34	H 7,79	N 4,01%
(349,42)	Gef. „ 65,60	„ 7,49	„ 4,18%

## Verseifung von 2-Methyl-5-nitrobenzoyl-n-butylmalonsäure-diäthylester.

a) Sauer mit Schwefelsäure-Wasser-Eisessig<sup>1)</sup>. 3 g des  $\beta$ -Ketodicarbonsäureesters II wurden mit 10 cm<sup>3</sup> einer Mischung aus konz. Schwefelsäure, Wasser und Eisessig im Volumenverhältnis 2:1:6 während 3 Stunden im Ölbad bei 105—110° erhitzt. Beim Erkalten schieden sich Krystalle aus. Nach dem Versetzen mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n-Sodalösung ausgezogen. Das Ansäuern mit konz. Salzsäure lieferte 1,3 g (91% der Theorie bezogen auf quantitative Säurespaltung) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure (IV) vom Smp. 174—175°, Mischprobe mit authentischer Säure ebenso. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess 0,5 g eines dicken, bräunlich gefärbten Öls, welches mit Hydroxylamin, Semicarbazid und 2,4-Dinitrophenylhydrazin keine krystallisierten Derivate lieferte.

b) Neutral mit Wasser bei 250°<sup>2)</sup>. 3 g des  $\beta$ -Ketodicarbonsäureesters II wurden mit 3 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser im Rohr während 1 Stunde auf 250° erhitzt<sup>3)</sup>. Nach dem Erkalten wurde das dunkle, saure Reaktionsgemisch mit Äther und Wasser aus dem Rohr gelöst. Die Ätherlösung wurde mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgezogen und ergab durch Ansäuern 1,1 g (78% der Theorie bezogen auf quantitative Säurespaltung) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure (IV) vom Smp. 174—175°. Die mit Natronlauge und Wasser geschüttelte und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte als Rückstand 0,6 g eines dicken, bräunlich gefärbten Öls, welches mit Ketonreagenzien keine krystallisierten Derivate gab.

c) Alkalisch<sup>4)</sup>. 1,5 g des  $\beta$ -Ketodicarbonsäureesters II wurden mit 200 cm<sup>3</sup> 0,3-n. Bariumhydroxydlösung 3 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die klare, etwas gelbliche Lösung, mit konz. Salzsäure angesäuert, lieferte 0,6 g (85% der Theorie bezogen auf quantitative Säurespaltung) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure (IV) vom Smp. 174—175°.

d) Weitere Versuche, die Ketonspaltung zu erzielen, wie Kochen mit 80-proz. Schwefelsäure oder mit 12-proz. Salzsäure, lieferten stets den obigen entsprechende Resultate.

## Verseifung von 2-Methyl-5-aminobenzoyl-n-butylmalonsäure-diäthylester.

Bei Anwendung der angegebenen sauren (a) und alkalischen (b) Verseifungsmethoden wurde stets nur 5-Amino-2-methylbenzoesäure (V) erhalten. Ketonbildung konnte mit Ketonreagenzien nicht nachgewiesen werden.

<sup>1)</sup> Vgl. *B. E. Hudson jr.* und *C. R. Hauser*, loc. cit.

<sup>2)</sup> *H. Meerwein*, A. **398**, 242 (1913).

<sup>3)</sup> Ein Versuch, die neutrale Verseifung mit Wasser nach der Methode von *N. J. Toivonen*, Acta chem. Scand. **1**, 135 (1947), zu erreichen, schlug fehl. Das Erhitzen von 2 g  $\beta$ -Ketodicarbonsäureester (II) mit Glycerin bei 200° während 2 Stunden lieferte das Ausgangsmaterial quantitativ unverändert zurück.

<sup>4)</sup> *R. Meyer* und *H. Lüders*, loc. cit.

## 2-Methyl-5-nitroacetophenon (VII) aus 2-Methyl-5-nitrobenzoylmalonsäure-diäthylester (VI).

3 g  $\beta$ -Ketodicarbonsäureester VI wurden in einem 50 cm<sup>3</sup>-Kölbchen mit Rückflusskühler mit 10 cm<sup>3</sup> eines Gemisches von konz. Schwefelsäure, Wasser und Eisessig im Volumverhältnis 2:1:6<sup>1)</sup> während 3 Stunden im Bad von 105–110° erhitzt. Dabei trat Kohlendioxydentwicklung auf. Nach dem Erkalten wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Das ölig ausfallende, alsbald erstarrende Produkt wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n. Sodalösung durchgeschüttelt. Die Sodalösung lieferte durch Ansäuern wenig (50 mg) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure (IV), Smp. 175–176°. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,6 g = 95% der Theorie) erstarrte rasch und stellte das erwartete 2-Methyl-5-nitroacetophenon (VII) dar. Durch Umkrystallisieren aus Petroläther wurden weisse Spicse vom Smp. 54–55° erhalten.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Petroläther umkrystallisiert und 6 Stunden im Hochvakuum von 0,05 mm bei Zimmertemperatur getrocknet.

4,809 mg Subst. gaben 10,660 mg CO<sub>2</sub> und 2,113 mg H<sub>2</sub>O

4,997 mg Subst. gaben 0,352 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 754 mm)

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 60,33	H 5,06	N 7,82%
(179,17)	Gef. „ 60,39	„ 5,03	„ 8,06%

2-Methyl-5-nitroacetophenon-semicarbazon. Das Keton wurde in methanolischer Lösung auf übliche Weise mit Semicarbazid umgesetzt. Die nach kurzer Zeit ausfallenden, weissen Blättchen wurden abgenutscht und mit Methanol gewaschen. Sie sind in den üblichen Lösungsmitteln, ausser Pyridin, selbst in der Wärme schwer löslich. Nach Lösen in warmem Pyridin und Zusatz weniger Tropfen konz. Salzsäure krystallisierte das Semicarbazon beim Erkalten in feinen Nadelchen aus. Smp. 222–223°.

Zur Analyse wurde zweimal aus Pyridin-Salzsäure umkrystallisiert und 8 Stunden im Hochvakuum von 0,1 mm bei 70° getrocknet.

3,985 mg Subst. gaben 7,442 mg CO<sub>2</sub> und 1,783 mg H<sub>2</sub>O

1,918 mg Subst. gaben 0,413 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 738 mm)

C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	Ber. C 50,84	H 5,12	N 23,73%
(236,23)	Gef. „ 50,96	„ 5,00	„ 23,57%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil dem Mikrolaboratorium der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen).

## Zusammenfassung.

Die Verseifung eines  $\beta$ -Ketodicarbonsäureesters führte bei einem nicht enolisierungsfähigen disubstituierten Malonester zur Säurespaltung, bei einem enolisierungsfähigen monosubstituierten Malonester zur Ketonspaltung.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

<sup>1)</sup> B. E. Hudson jr. und C. R. Hauser, loc. cit.