

## Zusammenfassung.

Bei schonender alkalischer Hydrolyse von Cevadin und von Veratridin wird als neues, kristallisiertes Alkamin das Cevagenin gebildet, das sich mit starker alkoholischer Kalilauge in das schon bekannte Cevin umlagern lässt. Der Vergleich der Infrarot-Spektren des Cevadins, des Cevagenins und des Cevins ergibt, dass das Cevagenin das genuine Alkamin der Esteralkohole darstellt. Cevin entsteht durch eine Umlagerung aus Cevagenin.

Demnach sind die Esteralkaloide Cevadin und Veratridin die Angelikasäure- bzw. Veratrumsäureester des Cevagenins.

Beim Hydrieren von Cevadin werden zwei Dihydro-cevadine (I und II) erhalten, denen das gleiche Alkamin zugrunde liegt, die sich indessen durch ihren Gehalt an L- $\alpha$ -Methylbuttersäure bzw. D- $\alpha$ -Methylbuttersäure unterscheiden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium  
Sandoz, Basel.

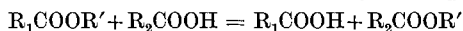
## 157. Sur l'acidolyse des esters

par Emile Cherbuliez et Maria Fuld.

(25 II 52)

*I. L'acidolyse des esters, phénomène distinct du processus de saponification-esterification.*

L'acidolyse des esters est représentée par l'équation:



On peut se demander si cette réaction s'effectue directement ou s'il y a participation d'eau — pratiquement toujours présente en traces — celle-ci provoquant d'abord une saponification en acide  $R_1\text{COOH}$  et en alcool, et l'alcool formé s'estérifiant ensuite avec l'acide  $R_2\text{COOH}$  avec régénération de l'eau, etc., ceci jusqu'à l'établissement de l'équilibre. Généralement, on constate que l'eau catalyse cette réaction, de sorte que ce mécanisme pourrait parfaitement être invoqué; on connaît toutefois des exceptions; c'est ainsi qu'*Oda*<sup>1)</sup> indique que l'acidolyse des glycérides par les acides acétique ou butyrique n'est pas catalysée par l'eau.

Dans l'acidolyse des esters, les vitesses de réaction ne dépendent pas de la force des acides: un acide aromatique tel que l'acide benzoïque (ou son ester) réagit beaucoup plus difficilement qu'un acide aliphatique simple (acides acétique, propionique, etc.) ou un de ses

<sup>1)</sup> C. 1934, I, 630.

esters. Dans le cas des esters de l'acide benzoïque, nous constatons que, dans les conditions où ni l'eau ni le gaz chlorhydrique n'accélèrent de manière sensible la réaction entre benzoate d'éthyle et acide acétique, l'acide sulfurique a un effet très marqué. Or, le gaz chlorhydrique, tout comme l'acide sulfurique, est un excellent catalyseur des réactions entre acides et alcools et entre esters et eau. Son inefficacité dans certains cas d'acidolyse nous semble montrer que cette dernière constitue bien un phénomène distinct du processus d'estérification-saponification. Ce dernier peut naturellement intervenir aussi (l'addition d'acide chlorhydrique concentré active la réaction entre benzoate d'éthyle et acide acétique d'une manière un peu plus marquée que ne le fait l'addition de la quantité correspondante d'eau), mais il ne joue qu'un rôle accessoire dans l'acidolyse des esters.

Voici quelques observations illustrant ce qui précède. En chauffant à reflux 1 g  $C_6H_5COOC_2H_5$  avec 4 g  $CH_3COOH$  (prop. mol. 1 : 10) pendant 14,5 h., on provoque une acidolyse de 3,3% de l'ester benzoïque (déterminée par distillation fractionnée, saponification de la fraction passant au-dessous de  $110^\circ$  et dosage de l'éthanol de cette fraction au dichromate-ac. sulf. conc. selon *Nicloux*<sup>1</sup>). Un mélange de 5 g  $C_6H_5COOC_2H_5$ , de 10 g  $CH_3COOH$  et de 0,5 g  $SO_4H_2$  (prop. mol. 1 : 5 : 0,15) fournit par contre, après 6 h. de chauffe à reflux, par dilution avec de l'eau une cristallisation directe d'une quantité d'acide benzoïque correspondant à une acidolyse de 74%. Lorsqu'on remplace dans ce dernier essai l'acide sulfurique par 2 cm<sup>3</sup> d'eau, l'acidolyse (ou la saponification) est trop faible pour donner lieu à une cristallisation d'acide benzoïque après dilution; en remplaçant l'acide sulfurique par 1 cm<sup>3</sup>  $ClH$  conc., on obtient après la même chauffe, seulement une très faible cristallisation d'acide benzoïque. Quant au gaz chlorhydrique, il s'est montré pratiquement dépourvu d'action catalytique sur l'acidolyse acétique du benzoate d'éthyle: une chauffe à reflux d'un mélange ester benzoïque + acide acétique avec barbotage de  $ClH$  gazeux ou une chauffe en tube scellé, à  $150^\circ$  pendant 3 h., de l'ester benzoïque avec  $CH_3COOH$  saturé à froid de gaz chlorhydrique n'ont pas provoqué d'acidolyse acétique appréciable.

## II. Etude cinétique de l'acidolyse des esters.

Pour étudier l'allure de l'acidolyse des esters, nous nous sommes adressés à l'ester acétylacétique. Ici, la réaction met en liberté l'acide acétylacétique, qui est instable et se décompose en gaz carbonique et acétone; dans ces conditions, l'acidolyse est irréversible et l'on peut suivre directement la progression de la réaction en mesurant le volume du gaz carbonique dégagé. Nous avons travaillé à  $129^\circ$ , température à laquelle l'ester acétylacétique est parfaitement stable.

*Ljunggren*<sup>2</sup>) a déterminé la vitesse de décomposition de l'acide acétylacétique en solution aqueuse. Il a trouvé une constante<sup>3</sup>)  $k = 0,002 \text{ min}^{-1}$  à  $37^\circ$ ; *Widmark*<sup>4</sup>) avait déjà constaté d'autre part que cette vitesse se composait de deux termes, l'un, le plus important, correspondant à la décomposition de la molécule non dissociée, et

<sup>1</sup>) *M. Nicloux*, Bl. [3] **35**, 330 (1906).

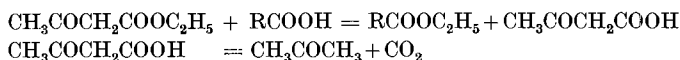
<sup>2</sup>) Diss. Lund, Gleeerupska Univ. 1925.

<sup>3</sup>) Toutes les constantes sont calculées en logarithmes de *Briggs*.

<sup>4</sup>) *Acta med. scand.* **53**, 393 (1920).

l'autre, environ 50 fois plus petit, représentant la décomposition de l'anion. La vitesse de décomposition de l'acide acétylacétique non ionisé est proportionnelle à la concentration des molécules non dissociées de l'acide, et à peu près indépendante du pH. On peut donc admettre qu'en milieu non aqueux la vitesse de décomposition de l'acide acétylacétique sera du même ordre de grandeur que celle de la molécule non dissociée dans l'eau. Nous avons travaillé à 129°. En extrapolant à cette température à l'aide de la formule indiquée par *Pedersen*<sup>1)</sup>, on trouve pour 129° k = 29,8 min<sup>-1</sup>. Comparé aux valeurs que nous trouvons pour nos constantes de réaction, ce chiffre est d'un ordre 10<sup>4</sup> fois plus grand.

Dans la succession de réactions:

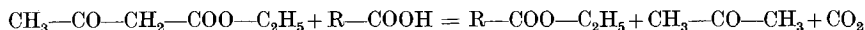


la seconde est donc beaucoup plus rapide que la première, si bien que celle-là impose son allure à la suite des transformations et que c'est bien la vitesse de l'acidolyse qu'on mesure.

*Mode opératoire.* Le mélange d'acide et d'ester est placé dans une éprouvette plongeant entièrement dans un ballon à trois cols, contenant de l'alcool amylique chauffé à reflux. L'éprouvette se termine par un tube ascendant, qui sert de réfrigérant et qui conduit le gaz dégagé dans un azotomètre rempli de mercure. Pour les opérations quantitatives, les poids mis en œuvre sont tels qu'une transformation intégrale conduirait au dégagement de 0,01 mole de gaz carbonique soit 224 cm<sup>3</sup> aux conditions normales. — Les volumes de CO<sub>2</sub> indiqués par la suite sont toujours ramenés à 0° et 760 mm de pression.

Ce dispositif extrêmement simplifié comporte un certain nombre de sources d'erreurs: inconstance du point d'ébullition du liquide de chauffe par suite de variations de la pression atmosphérique: entraînement d'un peu d'acétone avec le gaz carbonique qui se dégage du mélange<sup>2)</sup>. Mais, de toute façon, la composition du mélange réactionnel change considérablement et progressivement, et avec elle toute une série de facteurs physico-chimiques qui peuvent retentir sur la vitesse de réaction; il suffit, pour s'en rendre compte, de penser à l'équilibre palmitate de méthyle + acide acétique = acétate de méthyle + acide palmitique<sup>3)</sup>: en partant de quantités équimoléculaires, on arrive à l'équilibre lorsque la moitié à peu près de chaque acide est estérifiée, mais cet équilibre est atteint avec des vitesses variant dans le rapport de 1 : 5, selon qu'on part du système représenté par le premier ou par le second membre de l'équation. Dans ces conditions, il nous a semblé superflu, pour une première étude, de chercher à éliminer les causes d'erreurs mentionnées plus haut.

*Calcul des constantes de vitesse:* Dans la réaction globale:



seul le gaz carbonique se dégage, en première approximation, si bien que le nombre total des molécules qui forment le mélange réactionnel ne change pas: les fractions molaires des constituants qui entrent en réaction ne varient donc qu'en proportion de la disparition de ces derniers au cours de l'acidolyse; elles sont données dès lors à chaque instant, pour un constituant déterminé, par le rapport entre le nombre de moles du constituant, qui

<sup>1)</sup> Am. Soc. **58**, 240 (1936).

<sup>2)</sup> Les résultats des dosages gazométriques concordent toutefois en général bien avec ceux de la détermination acidimétrique par titrage. Pour absorber l'acétone entraînée, le mercure de l'azotomètre est surmonté d'une couche de 3 ou 4 cm d'ac. sulfurique conc.

<sup>3)</sup> *H. Gault & A. Chablay*, C. r. **203**, 779 (1936).

subsistent encore, et le nombre total de moles d'ester et d'acide mises en œuvre. C'est par ces fractions molaires que nous exprimons les concentrations pour le calcul des constantes de vitesse.

Pour la constante de vitesse d'une réaction monomoléculaire, le choix de l'unité de concentration ne joue pas de rôle, car  $k$  est fonction du rapport de deux concentrations et a la dimension temps<sup>-1</sup>.

Pour les réactions bimoléculaires,  $k$  a les dimensions temps<sup>-1</sup> x concentration<sup>-1</sup>. Si l'on voulait passer dans ce cas des constantes en fractions molaires à leur expression en concentrations en moles/litre, il faudrait connaître les densités des mélanges à la température de réaction, densités qui varient d'ailleurs en cours d'opération. Comme nos mesures sont entachées de quelque incertitude, nous nous sommes contentés du calcul basé sur l'expression des concentrations par les fractions molaires. Mais il est facile d'évaluer l'ordre de grandeur du facteur  $f$  par lequel il faudrait multiplier nos constantes de réaction pour les transformer en constantes basées sur les concentrations exprimées en moles/litre. Le rapport entre concentration d'un constituant en moles/litre et sa fraction molaire est évidemment égal au nombre total  $n$  de moles par litre du mélange. Donc  $f = 1/n$ ,  $n$  pouvant être calculé à l'aide des volumes molaires si l'on néglige les changements de volume qui peuvent intervenir du fait du mélange. Pour un mélange équimoléculaire d'acide acétique et d'ester acétylacétique par exemple, on trouve, pour la température ordinaire,  $n = 10,8$ , et, pour le mélange analogue acide butyrique-ester acétylacétique,  $n = 9,1$ . Ce facteur ne reste d'ailleurs pas constant pendant la réaction puisqu'il y a contraction au cours de l'acidolyse: le gaz carbonique se dégageant, on remplace chaque fois des quantités équimoléculaires d'acide libre et d'ester acétylacétique par un nombre égal de molécules d'acétone et d'ester éthylique de l'acide mis en œuvre. Pour les acides gras inférieurs, cette contraction (calculée toujours en admettant que le volume du mélange égale la somme des volumes des constituantes) se chiffre par environ 9%. Cet effet est maximum dans le cas d'un mélange équimoléculaire des deux corps en réaction.

L'expression de la concentration en fractions molaires fournit donc pour les constantes de réaction bimoléculaire des chiffres environ 10 fois plus grands que ceux qui résulteraient du mode de calcul habituel.

#### *Quelques résultats<sup>1)</sup>.*

Nous ne considérons ici que l'acidolyse de l'ester acétylacétique par les acides acétique et butyrique.

*Allure de la réaction.* Pris en proportions équimoléculaires, les composants réagissent à une allure qui — sauf une période initiale durant laquelle les constantes «bimoléculaires» calculées diminuent considérablement et sur laquelle nous reviendrons — correspond à une réaction bimoléculaire (v. tableau I, p. 1284).

C'est ainsi que, dans la réaction avec l'acide acétique p. ex. (partie gauche du tableau I), le calcul montre que  $K$  devient pratiquement constant lorsqu'on le calcule non à partir de 0 min., mais à partir de 50 min. ( $K'$  dans la 5<sup>e</sup> colonne, calculé entre les observations indiquées entre parenthèses).

Lorsqu'un des composants est en grand excès — nous avons choisi la proportion molaire de 1:5 — l'allure de la réaction tend à devenir nettement monomoléculaire (v. tableau II), abstraction faite d'une période initiale de «constante» décroissante.

<sup>1)</sup> Pour de plus amples détails, voir la thèse de Mlle *Maria Fuld*, Genève 1945.

Tableau I.

Ester acétylacétique — acide 1:1;  $k = \frac{x}{t \cdot a \cdot (a - x)}$ .

Observation N°	Acide acétique				k'	Acide butyrique		
	t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K			t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K
(1)	10	3,4	15,4 · 10 <sup>-2</sup>			11	2,9	11,9 · 10 <sup>-2</sup>
(2)	20	5,5	12,6			20	4,2	9,6
(3)	30	6,9	10,5			30	5,2	7,9
(4)	40	8,0	9,3			60	7,5	5,7
(5)	50	9,1	8,5			145	12,4	4,0
(6)	190	20,4	5,3	(5) à (12)	3,2 · 10 <sup>-2</sup>	1045	55,1	3,1
(7)	250	24,2	4,8	(6) à (12)	2,4	1105	57,0	3,1
(8)	317	28,0	4,5	(7) à (12)	2,2	1310	62,9	3,1
(9)	370	30,4	4,3	(8) à (12)	2,1	1355	64,8	3,1
(10)	445	33,5	4,0	(9) à (12)	2,1			
(11)	1230	56,2	2,7	(10) à (12)	2,1			
(12)	1330	58,4	2,7	(11) à (12)	2,0			

Tableau II.

Acidolyse de l'ester acétylacétique par les acides acétique et butyrique; proportions molaires ester-acide 5:1 et 1:5;

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$$

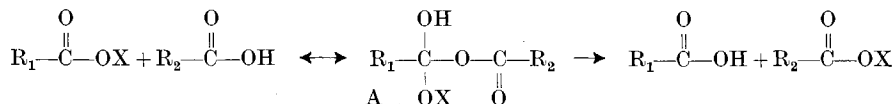
Ester — acide acétique						Ester — acide butyrique					
5:1			1:5			5:1			1:5		
t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K	t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K	t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K	t min	CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup>	K
60	3,6	1,2 · 10 <sup>-4</sup>	12	4,8	7,8 · 10 <sup>-4</sup>	15	5,0	7,4 · 10 <sup>-4</sup>	10	1,1	2,2 · 10 <sup>-4</sup>
180	9,7	1,1	70	26,5	7,8	25	7,1	5,6	1040	83,2	1,9
240	12,5	1,0	256	69,0	6,2	40	8,2	4,0	1070	84,2	1,9
360	14,9	1,0	395	89,5	5,6	111	11,9	2,1	2280	147,8	2,1
420	20,5	1,0	1105	149,6	4,4	190	15,3	1,6	2340	152,1	2,1
1290	56,7	1,0	1165	152,6	4,2	1080	44,6	0,9	2450	156,6	2,1
1440	62,6	1,0	1725	175,0	4,5	1141	46,8	0,9			2,1
1890	80,2	1,0				1201	48,5	0,9			
2730	116,3	1,2				1261	50,6	0,9			
4240	154,4	1,2				1441	55,9	0,9			

*Rôle de l'eau.* L'allure initiale décroissante des constantes de réaction, observée dans la plupart des cas, fait penser à la disparition d'un catalyseur, et l'on songera tout d'abord à l'eau. Les essais suivants rendent effectivement très probable l'intervention de l'eau comme catalyseur, cette eau disparaissant progressivement par suite de sa consommation par une réaction d'hydrolyse des esters présents, pour tendre vers un minimum.

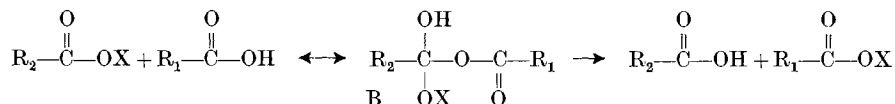
L'obtention d'acide butyrique exempt d'eau par simple fractionnement est plus facile que celle d'acide acétique anhydre. Dans l'essai ester-ac. butyrique 1 : 5, ce dernier avait été fractionné avec un soin particulier, et K est d'emblée constant. Avec un acide butyrique du commerce aussi bien qu'avec notre acide butyrique purifié, mais additionnée de 2 moles-% d'eau, nous enregistrons dans des essais ester-acide-eau 1 : 5 : 0,1 pour K, calculé à partir de 0 minute, des valeurs décroissant p. ex. de  $14 \cdot 10^{-4}$  (5 min.) à  $5 \cdot 10^{-4}$  (200 min.). D'autre part, nous avons ajouté à notre acide butyrique sec de l'éthanol absolu, en réalisant les proportions molaires ester-acide-alcool 1 : 5 : 0,1; on observe alors un accroissement régulier de K « monomoléculaire » de  $2,3 \cdot 10^{-4}$  (15 min.) à  $7,3 \cdot 10^{-4}$  (2407 min.); au cours de l'opération, l'alcool — inopérant comme catalyseur — est peu à peu estérifié avec l'acide présent, c'est-à-dire remplacé progressivement, jusqu'à un état d'équilibre, par de l'eau qui, elle, catalyse l'acidolyse.

Si, ici, l'eau exerce manifestement une action catalysatrice sur l'acidolyse, nous pensons toutefois que ce n'est pas par un effet de saponification suivie d'estérification. En effet, si la réaction d'acidolyse se décomposait en une saponification de l'ester acétylacétique avec production de  $\text{CO}_2$ , d'acétone et d'éthanol, suivie d'une estérification par l'acide acidolysant, le taux de réestérification de cet alcool serait toujours en retard sur celui de sa mise en liberté (mesurée par le dégagement de  $\text{CO}_2$ ). Or, le contrôle du degré d'acidolyse par titrage de l'acidité qui subsiste nous a toujours donné pratiquement les mêmes résultats que le contrôle volumétrique. Nous trouvons p. ex. dans l'essai ester-ac. butyrique 1:1 (tableau I) à la fin de l'essai un degré d'acidolyse de l'ester de 70% par mesure du  $\text{CO}_2$  dégagé, et de 71% par titrage de l'acidité qui subsiste.

*Sur le mécanisme de la réaction d'acidolyse.* L'allure bimoléculaire de l'acidolyse, avec passage à une allure monomoléculaire si l'un ou l'autre des composants, un ester  $\text{R}_1\text{COOX}$  et un acide  $\text{R}_2\text{COOH}$ , est en grand excès, tend à montrer que l'étape déterminant la vitesse de réaction est la formation d'un composé d'addition entre une molécule de chaque composant, et il nous semble possible que le proton de l'acide  $\text{R}_2\text{COOH}$  s'additionne sur l'oxygène hémipolaire de la fonction carboxyle estérifiée de  $\text{R}_1\text{COOX}$ : cette combinaison d'addition A pourra se dissocier en ses constituants primitifs (réaction réversible) ou en l'ester  $\text{R}_2\text{COOX}$  et l'acide  $\text{R}_1\text{COOH}$ , cette dernière réaction n'étant pas directement réversible:



En effet, dans l'acidolyse de l'ester  $\text{R}_2\text{COOX}$  par l'acide  $\text{R}_1\text{COOH}$ , le produit d'addition intermédiaire B, formé selon:



sera différent de A, tout en pouvant fournir par dissociation les composants à partir desquels A avait pris naissance. Cette conception permettrait de comprendre pourquoi, dans un système réversible tel que le système cité plus haut:<sup>1)</sup> acide palmitique-acétate de méthyle  $\rightleftharpoons$  acide acétique-palmitate de méthyle, les vitesses initiales d'acidolyse de gauche à droite et de droite à gauche sont très différentes, quoique l'équilibre à partir de proportions équimoléculaires soit atteint ici par une acidolyse d'environ 50 %.

## SUMMARY.

1. Acidolysis of esters appears to be a characteristic reaction, which is not identical with the sequence hydrolysis-esterification.

2. The kinetics of acidolysis of acetoacetic ester were studied at about 130° C. At this temperature the free acetoacetic acid is readily and irreversibly converted into acetone and carbon dioxide. The rate of acidolysis is therefore measured by the rate of evolution of CO<sub>2</sub>.

3. Acidolysis of acetoacetic ester by acetic or butyric acid is a bimolecular reaction whose rate is proportional to the product of the concentrations of each reactant. This may result from the slow production of an intermediate addition compound between ester and acid, which undergoes rapid dissociation.

Laboratoire de Chimie pharmaceutique  
de l'Université de Genève.

---

**158. Über die Decarboxylierung von 3β-Acetoxy-ätio-allocholansäure und von Triacetyl-cholansäure durch Bromabbau der Silbersalze**

von **Max Rottenberg.**

(19. III. 52.)

In einer Literatur-Übersicht wurde kürzlich der Mechanismus der Silbersalz-Brom-Reaktion diskutiert<sup>2)</sup>. Dabei kam man zur allgemeinen Auffassung, dass diese Substitutions-Reaktion keiner sterischen Hinderung unterworfen sei. Im Gegensatz dazu konnten jedoch *Koechlin & Reichstein*<sup>3)</sup> beim Silbersalz-Abbau der 3β-Acetoxy-ätio-allocholansäure nur Ausgangsmaterial, aber keine neutralen Abbauprodukte isolieren. Für die mechanistische Betrachtung, aber auch im Zusammenhang mit biochemischen Arbeiten, über die an anderer

<sup>1)</sup> *H. Gault & A. Chablay*, C. r. **203**, 729 (1936).

<sup>2)</sup> *M. Rottenberg*, Exper. **7**, 432 (1951).

<sup>3)</sup> *B. Koechlin & T. Reichstein*, Helv. **27**, 549 (1944).