

Zusammenfassung.

Die Alkoholyse von α -Aminosäuremethylestern ist zur Gewinnung von Aminosäureestern schwerflüchtiger Alkohole brauchbar. Bei Verwendung von Natriumalkoxyd als Umesterungskatalysator erfolgt am α -Kohlenstoffatom der Aminosäure ganz oder teilweise Racemisierung; die optische Aktivität bleibt dagegen erhalten, wenn als Katalysator ein Aluminiumalkoxyd verwendet wird. Die benötigten Aminosäuremethylester können, namentlich wenn sie in grösseren Mengen gebraucht werden, auf einfachste Weise mit Hilfe von Thionylchlorid hergestellt werden.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität
Basel.

138. Über die Silbersalz-Brom-Decarboxylierung. I. Die „Säure-Austausch-Reaktion“ der Acylhypobromite

von Max Rottenberg.

(2. VI. 53.)

Die Silbersalz-Brom-Abbaureaktion ist jetzt als praktische Laboratoriumsmethode allgemein anerkannt, vgl. z. B. ¹⁾. Ihre theoretische Deutung hat dagegen meines Wissens seit der im letzten Übersichts-Referat²⁾ geschilderten Situation³⁾ keine wesentlichen Fortschritte gemacht. Zur weiteren Aufklärung des Reaktionsverlaufs schien es zunächst von Interesse, das Verhalten der Acylhypobromite – der kritischen Zwischenprodukte beim Silbersalz-Brom-Abbau – in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen systematisch zu untersuchen. In dieser Arbeit sind die bisherigen Ergebnisse über die Silbersalz-Brom-Decarboxylierung in Gegenwart von freien aliphatischen Carbonsäuren anhand folgender 5 Versuche beschrieben und diskutiert.

Versuch (1). Behandelt man eine Mischung äquivalenter Mengen von Silberpalmitat und Palmitinsäure mit überschüssigem Brom in Tetrachlorkohlenstoff nach der üblichen Methode, so erhält man Pen-

¹⁾ C. F. H. Allen & C. V. Wilson, *Org. Synth.* **26**, 52 (1946).

²⁾ M. Rottenberg, *Exper.* **7**, 432 (1951).

³⁾ In jenem Referat wurden zur Stütze eines Argumentes u. a. auch Arbeiten von J. D. Roberts und Mitarb. zitiert. Dabei wurden gewisse Schlussfolgerungen gezogen, die mit denjenigen dieses Autors in wesentlichen Punkten nicht übereinstimmten. Für diese Richtigstellung bin ich Prof. Roberts zu grossem Dank verpflichtet, und ich möchte hiermit ausdrücklich erklären, dass die dort gegebene Interpretierung meine eigenen Ansichten und nicht diejenigen von Roberts darstellen.

tadecylbromid in 72-proz. Ausbeute in bezug auf eingesetztes Silbersalz, also etwa gleichviel wie ohne Zusatz von Palmitinsäure.

Versuch (2). Aus Silberacetat und Brom wird in der Kälte eine Lösung von Acetylhypobromit bereitet. Diese gibt mit überschüssiger Stearinsäure unter deutlicher Decarboxylierung ein Gemisch, aus dem nach Entfernung aller sauren und flüchtigen Bestandteile ein im Hochvakuum destillierbarer Neutralkörper (38 % Ausbeute, ber. als Heptadecylbromid und bezogen auf Silbersalz) isoliert wurde.

Versuch (3). Eine Mischung von Silberacetat und Silberpalmitat wird in Gegenwart von überschüssiger Essigsäure mit Brom behandelt. Dabei wird als schwerflüchtiges neutrales Abbauprodukt Pentadecylbromid in 44 % Ausbeute isoliert.

Versuch (4). Behandelt man Silberstearat mit Brom in Gegenwart von Trifluoressigsäure, so erhält man ein nichtflüchtiges, neutrales Halogenid in 65-proz. Ausbeute.

Versuch (5). Bei Behandlung von Palmitinsäure mit Brom und Silbertrifluoracetat erhält man Pentadecylbromid, zusammen mit anderen nicht flüchtigen Neutralprodukten, in 94-proz. Ausbeute.

Bei Versuch (2) und (5) enthielten die neutralen Abbauprodukte (beide waren aus der freien Säure entstanden) bis zu 20% zu wenig Brom. Die Aufklärung der Natur und der Bildungsweise der halogenfreien Nebenprodukte wird angestrebt.

Bei Versuch (4) dagegen enthielt das Heptadecylbromid zuviel Halogen. Unter der Wirkung von Trifluoressigsäure und Brom auf das reaktive gemischte Anhydrid der Stearinsäure hat hier vermutlich teilweise α -Bromierung stattgefunden (vgl. α -Bromierung von Säurechlorid in Gegenwart von Thionylchlorid¹); α -Bromierung von Ketonen durch Brom und Schwefelsäure²). Es könnte also auch hier etwas 1,1-Dibromid entstanden sein, nach



Diskussion. Diese Experimente zeigen:

1. Der Ablauf der Silbersalz-Brom-Decarboxylierung wird durch die Gegenwart freier Carbonsäuren grundsätzlich nicht verhindert.

2. Die freie Carbonsäure nimmt aber doch an der Reaktion teil.

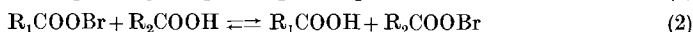
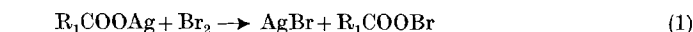
3. Diese Beteiligung besteht in einer Austausch-Reaktion zwischen dem Wasserstoffatom der freien Carbonsäure und dem Bromatom der als Acylhypobromit vorliegenden, Silbersalz“-Carbonsäure (durch Versuch (2) ist bewiesen, dass die freie Carbonsäure wirklich mit dem Acylhypobromit und nicht etwa mit dem Silbersalz reagiert).

4. Der Verlauf der Austauschreaktion ist in charakteristischer Weise abhängig von der relativen Stärke der beiden Carbonsäuren. Bezeichnen wir das eingesetzte Silbersalz mit R_1COOAg und die freie

¹) E. Schwenk & D. Papa, Am. Soc. **70**, 3626 (1948).

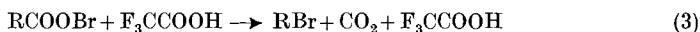
²) E. T. McBee & T. M. Burton, Am. Soc. **74**, 3902 (1952).

Säure mit $R_2\text{COOH}$, so erscheint die Austausch-Reaktion zunächst rein stöchiometrisch als



Sind $R_1\text{COOH}$ und $R_2\text{COOH}$ von vergleichbarer Stärke (z. B. Essigsäure und Palmitinsäure), so wird offenbar das Mengenverhältnis der gebildeten Decarboxylierungsprodukte $R_1\text{Br}$ zu $R_2\text{Br}$ in erster Linie durch die Überschuss-Konzentration an $R_2\text{COOH}$ (Massenwirkungsgesetz) beherrscht im Sinne der Gleichgewichtsreaktion (2). Ist jedoch $R_1\text{COOH}$ sehr viel stärker oder sehr viel schwächer als $R_2\text{COOH}$, so tritt bzw. vollständige Verdrängung oder aber gar kein Austausch ein. Dabei erscheint in den Endprodukten jedesmal die starke Säure in freier Carboxylform und die schwache Säure als bromiertes Abbauprodukt, unabhängig davon, ob die starke Säure ursprünglich als Silbersalz oder als Carbonsäure vorlag. Für diese Versuche wurde als schwache Säure Stearin- oder Palmitinsäure RCOOH und als starke Säure die Trifluoressigsäure $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ gewählt¹⁾.

Die Umsetzungen verliefen also hier im Sinne von Gl. (3) und (4).



Um zu verstehen, wie und warum diese Austausch-Reaktion zustande kommt, muss man in erster Linie daran denken, dass die starke Säure $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ definitionsgemäss mehr als die schwächere Säure RCOOH die Tendenz hat, im Sinne von $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH} \rightarrow \text{F}_3\text{C}-\text{COO}^-\text{H}^{\oplus}$ zu polarisieren. Bezeichnen wir diese Polarisations-tendenz mit A , so ist also:

$$A_{\text{F}_3\text{CCOOH}} > A_{\text{RCOOH}} \quad (5)$$

Infolgedessen liegt auch das Ionisationsbestreben der entsprechenden Acylhypobromite nach $\text{F}_3\text{CCOOBr} \rightarrow \text{F}_3\text{CCOO}^- + \text{Br}^+$ und $\text{RCOOBr} \rightarrow \text{RCOO}^- + \text{Br}^+$ ebenfalls in der Rangordnung

$$A_{\text{F}_3\text{CCOOBr}} > A_{\text{RCOOBr}} \quad (6)$$

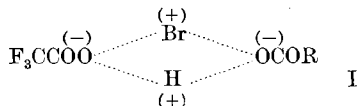
Da ausserdem Brom elektronegativer ist als Wasserstoff, so gelten bei jeder Säure die Ungleichungen (7) und (8):

$$A_{\text{RCOOH}} > A_{\text{RCOOBr}} \quad (7); \quad A_{\text{F}_3\text{CCOOH}} > A_{\text{F}_3\text{CCOOBr}} \quad (8)$$

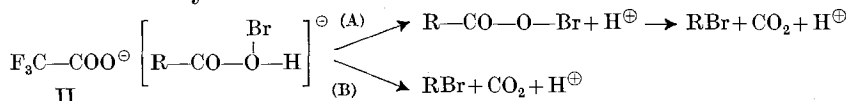
Zunächst folgt daraus, dass die Polaritäten günstig liegen für die

¹⁾ Es ist das grosse Verdienst des englischen Forschers *R. N. Haszeldine*, im Zusammenhang mit dem Silbersalz-Abbau auf die vielen unerforschten Möglichkeiten der Trifluoressigsäure hingewiesen zu haben. Vgl. besonders. *R. N. Haszeldine*, *Nature* **168**, 1028 (1951).

Ausbildung eines ersten Orientierungskomplexes in Richtung auf eine Quadrupol-Formel I

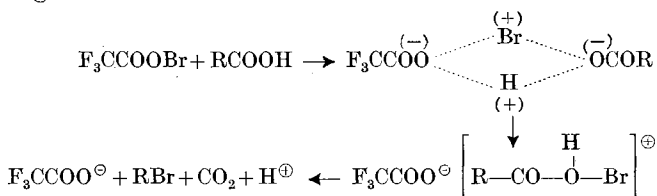


und daraus gelangt man durch einfache Elektronenverschiebung zum Oxoniumcarboxylat II.



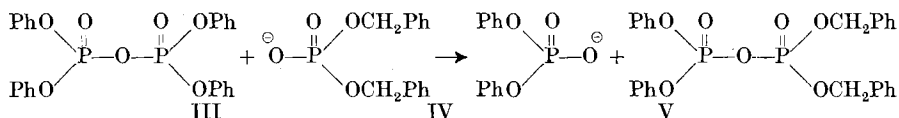
Damit ist der erste Schritt zur Stabilisierung des ganzen Systems nach Ungleichung (5) und (6) schon getan. Das Oxonium-Kation kann jetzt entweder ein Proton abspalten und ins Acylhypobromit der schwachen Säure übergehen (A), oder die bromierende Decarboxylierung kann direkt aus dem Oxoniumkomplex heraus erfolgen (B); dieser Weg scheint nach den bisherigen Beobachtungen bevorzugt (vgl. Versuche 2 und 3), weil bei Gegenwart von freier Carbonsäure die erste Gasentwicklung rascher und spontaner erfolgt als ohne Zusatz.

Die gesamte Austausch-Reaktion verläuft also schematisch nach



Der energieliefernde Vorgang für das Zustandekommen der Austausch-Reaktion ist also der Übergang der elektroaffinen Sauerstoffatome der starken Säure von dem weniger geladenen Anhydrid-Zustand in den stärker anionischen Carbonsäure-Zustand im Sinne der Ungleichungen (5) bis (8).

Bei der Suche in der Literatur nach analogen Fällen einer derartigen Verdrängungsreaktion zeigte es sich, dass bei ihren Untersuchungen über die Phosphorylierung von Nucleosiden *Corby, Kenner & Todd*¹⁾ auf eine sehr ähnliche Anhydrid-Austausch-Reaktion gestossen waren. Beispielsweise fanden sie, dass das Anhydrid Tetraphenyl-pyrophosphat (III) mit dem Triäthylammoniumsalz der Dibenzylphosphorsäure (IV) unter Bildung des gemischten Anhydrides V und dem Anion der Diphenylphosphorsäure reagierte:



¹⁾ *N. S. Corby, G. W. Kenner & A. R. Todd, Soc. 1952, 1234.*

Durch Leitfähigkeitsmessungen stellten die Forscher daraufhin fest, dass die Diphenylphosphorsäure bedeutend stärker ist als die Dibenzylphosphorsäure. Bei der Durchführung dieser Austauschreaktion mit anderen substituierten Phosphorsäuren zeigte sich, dass jeweils das Anion der schwächeren Säure die stärkere Säure aus dem Anhydrid verdrängte. Entsprechend dem eben angewandten Prinzip der Ionisationstendenz geht ja auch hier die stärkere Säure aus der ungeladenen Anhydridform in den anionischen Zustand über; derselbe Vorgang gibt also auch hier die „treibende Kraft“ für das Zustandekommen der Austausch-Reaktion.

Experimenteller Teil.

Die Elementar-Analyse wurde vom Mikroanalytischen Laboratorium des medizinisch-chemischen Institutes der Universität Uppsala und die Brombestimmungen von Frl. phil. cand. *Karin Pääbo*¹⁾ ausgeführt.

ABBAUVERSUCHE MIT BROM.

1. Silberpalmitat+Palmitinsäure. 19 g (50 Millimol) Silberpalmitat +13 g (50 Millimol) Palmitinsäure, zusammen über P_2O_5 bei 0,05 Torr getrocknet, wurden in trockenem CCl_4 suspendiert und bei 76° (Sdp. des CCl_4) innert 8 Min. mit 4,7 ml wasserfreiem Brom versetzt. Die braune Mischung wurde noch 10 Min. weitergekocht, dann filtriert, der Niederschlag mit viel Petroläther gewaschen, die Petrolätherlösung mit dem ersten Filtrat vereinigt und mit H_2O , KI-Lösung, Thiosulfat und H_2O gewaschen; dann wurde zur Entfernung freier Säure viermal mit KOH enthaltendem 50-proz. Äthanol, dann mit H_2O und schliesslich mit 2-n. Na_2CO_3 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Rückstand: 10,6 g farbloses Öl (72,8% Ausb.).

$C_{15}H_{31}Br$ Ber. Br 27,43% Gef. Br 27,0; 26,6%

2. Silberacetat in Äthylbromid; Zusatz von Stearinsäure. 8,2 g Silberacetat (50 Millimol), in 300 ml Äthylbromid suspendiert, wurden bei 0° langsam mit 2,4 ml Brom versetzt und kräftig geschüttelt. Nach 40 Min. bei 0° war die Farbe verschwunden. Es wurden noch 0,2 ml Brom (total 49 Millimol) zugesetzt, das Eisbad entfernt und die Mischung weitergeschüttelt, bis sie sich auf 16° erwärmt hatte. Dabei wurde keine Gasentwicklung beobachtet; die Mischung war immer noch deutlich braun gefärbt, und der ursprünglich feinpulvrige Niederschlag hat einen charakteristisch veränderten, grobflockigen Habitus angenommen.

Jetzt wurden bei 16° auf einmal 28 g (98,5 Millimol) reine, kristallisierte und gut über P_2O_5 getrocknete Stearinsäure unter Ausschluss von Feuchtigkeit in den Kolben gebracht. Nach kurzem Umschwenken trat stürmische Gasentwicklung unter deutlicher Erwärmung ein. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch 15 Min. unter Rückfluss gekocht (Sdp. 38°). Es wurde aufgearbeitet wie bei Versuch (1). Der Rückstand (6,2 g) war eine hellgelbe, halbflüssige Kristallmasse. 15,08 mg davon in Äthanol+Phenolphthalein gaben mit dem Bruchteil eines Tropfens n.-NaOH aus einer Mikrobürette sofort Farbumschlag nach rot.

$C_{17}H_{35}Br$ Ber. Br 25,02% Gef. Br 22,4; 20,3%

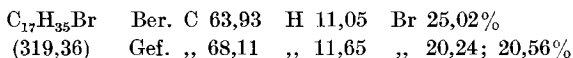
Die Ausbeute an nichtflüchtigem Neutralstoff, bezogen auf eingesetztes Silbersalz beträgt 38,8% unter der Annahme, dass die 6,2 g Neutralsubstanz ausschliesslich aus

¹⁾ *K. Pääbo & M. Rottenberg*, Acta Chem. Scand. 3, 1444 (1949).

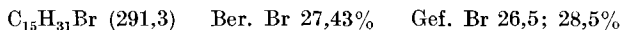
reinem Heptadecylbromid bestehen. Zur Reinigung wurde die Substanz bei 0,1 Torr und 210° Badtemperatur über eine Kolonne mit Vakuummantel destilliert.

Fraktion	1	2	3	4	5
Sdp. ° C	< 135	138—141	141—145	145	145
Gewicht g	0,40	1,03	2,43	2,07	0,10

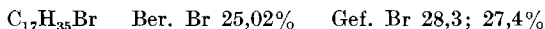
Frakt. 2—5 waren feste, wachsartige Kristallmassen. Fraktion 4 wurde analysiert.



3. Silberpalmitat + Silberacetat in Äthylbromid + Essigsäure. 18 g Silberpalmitat (49,6 Millimol) + 7,6 g Silberacetat (45,5 Millimol) wurden in 250 ml Äthylbromid suspendiert und mit 10 ml einer Mischung von Eisessig-Acetanhydrid — 30-proz. HBr in Eisessig (40:10:1) versetzt. Bei Zimmertemperatur wurden dann rasch 5,08 ml (95 Millimol) Brom eingetropft. Nach einer Induktionsperiode von 4 Min. erfolgte plötzlich spontane heftige Gasentwicklung unter deutlicher Erwärmung. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 30 Min. gekocht (Sdp. 38°). Aufarbeitung wie bei 1. und 2. gab 6,5 g klares, farbloses Öl. Ausbeute an Neutralprodukt 44%, bezogen auf Silberpalmitat.

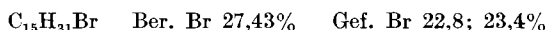


4. Silberstearat in Äthylbromid; nachträglicher Zusatz von Trifluoressigsäure. 38 g (97,2 Millimol) Silberstearat, suspendiert in 250 ml Äthylbromid, wurden im Eisbad gekühlt. Bei 0° wurden in kleinen Portionen insgesamt 5,2 ml Brom (97,2 Millimol) eingetropft; das Gemisch wurde 1 Std. stark geschüttelt. Nach dieser Zeit war die Bromfarbe ohne Gasentwicklung fast verschwunden. Jetzt wurden bei 0° 15 ml Trifluoressigsäure (die ca. 10% Trifluoacetanhydrid enthielt, Sdp. 52—72°) zugegeben und langsam erwärmt. Bei 28—31° trat starke Gasentwicklung ein. Es wurde noch 1 Std. gekocht, dann filtriert und aufgearbeitet wie vorher. Vakuumtrocknung über Paraffin gab 20,0 g schwach gelbes, kristallines Wachs. Ausbeute an Neutralprodukt, als Heptadecylbromid berechnet und bezogen auf Silberstearat: 64,8%.



5. Silbertrifluoacetat + Palmitinsäure in Tetrachlorkohlenstoff. Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 16 ml Trifluoressigsäure in 100 ml Wasser mit frisch bereitetem, überschüssigem Silberoxyd bei 80° verrührt, bis die Lösung pH = 5,7 hatte, dann wurde durch Glasfritte filtriert, eingedampft, aus Wasser umkristallisiert und über P₂O₅ bei 0,1 Torr 5 Tage getrocknet. Erhalten 26 g F₃CCOOAg.

13 g (50 Millimol) Palmitinsäure + 22 g (100 Millimol) Silbertrifluoacetat in 250 ml trockenem CCl₄ wurden bei Zimmertemperatur innerhalb einiger Minuten mit 5,3 ml (100 Millimol) Brom versetzt und 20 Min. geschüttelt. Die stark braune Mischung wurde langsam erwärmt, wobei stürmische Gasentwicklung eintrat. Es wurde dann 30 Min. gekocht, filtriert, wie früher gewaschen und über Paraffin und KOH bei 0,1 Torr getrocknet. Erhalten 13,7 g klares, schwach gelbes Öl. Ausbeute an Neutralstoff, bezogen auf Palmitinsäure: 94%, berechnet als Pentadecylbromid.



Diese Arbeit bildet einen Teil von Untersuchungen, die von *statens medicinska forskningsråd* und der Stiftung „*Therese och Johan Anderssons minne*“ unterstützt werden. Herrn Professor *Sune Bergström* danke ich für sein dauerndes, förderndes Interesse an dieser Arbeit und der *Magn. Bergvalls stiftelse* für ein grosszügiges Stipendium.

SUMMARY.

The silver salt-bromine decarboxylation has been studied in the presence of free carboxylic acid.

It has been discovered that it involves a displacement reaction which can be expressed by equation (2).

The exchange reaction may be partial or complete depending on the relative strengths of the two carboxylic acids. A theoretical interpretation is given.

Physiologisch-Chemisches Institut
der Universität Lund, Lund, Schweden.

139. Zur Tetranitromethan-Probe

von E. Heilbronner

(13. VI. 53)

1. Die Tetranitromethan-Probe (TNM-Probe) wurde gleichzeitig von *Werner*¹⁾ und *Ostromisslensky*²⁾ entdeckt, die unabhängig voneinander die Beobachtung machten, dass Verbindungen, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, mit TNM je nach dem Grad der Ungesättigtheit hellgelbe bis dunkelrote Färbungen geben.

Die TNM-Probe, die fast immer als mikroanalytischer Test auf der Tüpfelplatte ausgeführt wird³⁾, ist an Hand zahlreicher Modellsubstanzen von *Ostromisslensky*⁴⁾, *Harper*⁵⁾, *Ruzicka*⁶⁾ und vor allem von *Kaufmann*⁷⁾ ausgearbeitet worden⁸⁾. Da sich nur in der Arbeit von *Kaufmann & Kirsch*⁷⁾ Ansätze zu einer kolorimetrischen Auswertung der TNM-Probe, spezialisiert auf die Bestimmung ungesättigter Fettsäuren in Fettsäuregemischen finden, schien es lohnend, in einigen orientierenden Vorversuchen das Ansprechen der Methode auf konstitutive Einflüsse spektrophotometrisch zu untersuchen.

¹⁾ *A. Werner*, B. **42**, 4325 (1909).

²⁾ *J. Ostromisslensky*, B. **43**, 197 (1910); J. pr. [2] **84**, 489 (1911).

³⁾ Die TNM-Probe wird so ausgeführt, dass ein Tropfen TNM oder einer 10–50-proz. Lösung in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff zu Spuren der reinen Substanz, die man auf Doppelbindungen prüfen will, gegeben wird. Sind solche vorhanden, so tritt die charakteristische Färbung sofort auf.

⁴⁾ *J. Ostromisslensky & L. Knorr*, B. **44**, 1138 (1911).

⁵⁾ *E. M. Harper & A. K. Macbeth*, Soc. **107**, 87, 1824 (1915).

⁶⁾ *L. Ruzicka, H. W. Huyser, M. Pfeiffer & C. F. Seidel*, A. **471**, 21 (1929).

⁷⁾ *H. P. Kaufmann, B. W. King & L. S. Huang*, B. **75**, 1201 (1942); *H. P. Kaufmann & P. Kirsch*, Fette und Seifen, **50**, 314 (1943). In dieser Arbeit findet man eine genaue und vollständige Zusammenstellung der bis 1942 erhaltenen Resultate und der aus ihnen abgeleiteten Regelmässigkeiten.

⁸⁾ Neben den Arbeiten, die sich mit aliphatischen und alicyclischen ungesättigten Verbindungen beschäftigen, existieren zahlreiche Abhandlungen, die die Komplexbildung zwischen TNM und Aromaten zum Gegenstand haben. Vgl. vor allem: *D. L. Hammick & R. P. Young*, Soc. **1936**, 1463; *T. T. Davis & D. L. Hammick*, Soc. **1938**, 763; *D. L. Hammick & R. B. Yule*, Soc. **1940**, 1539.