

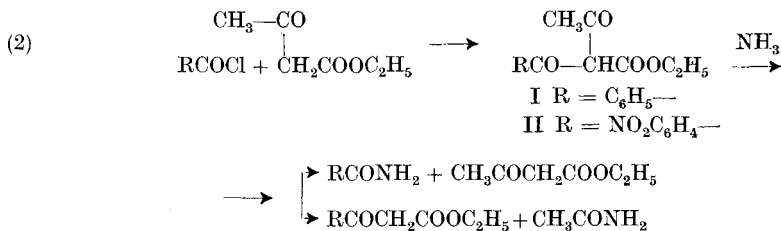
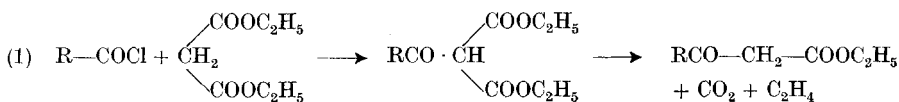
168. Synthesen von β -Ketosäureestern

von M. Viscontini und K. Adank.

(28. IV. 52.)

Die grosse Bedeutung, die den β -Ketosäureestern in der präparativen Chemie zukommt, rechtfertigt die zahlreichen Arbeiten und Synthesen auf diesem Gebiete¹⁾. Unter diesen Synthesen haben hauptsächlich die *Claisen*-Kondensation, auf die wir in dieser Publikation nicht näher eingehen werden, und die Kondensation von Säurechloriden mit Malonsäureester und Acetessigester eine grosse Bedeutung erlangt.

Unser Interesse galt hauptsächlich den beiden letzteren Methoden, die nach folgendem Reaktionsschema zu β -Ketosäureestern führen:



Die Kondensation (1) gelingt sowohl mit Hilfe von Natrium²⁾, wie auch mit Magnesium³⁾, während die Decarboxylierung durch Erhitzen bei Gegenwart von Toluolsulfosäure als Katalysator⁴⁾ erfolgt.

Für die Reaktion (2) wird Natrium⁵⁾ als Kondensationsmittel verwendet, worauf der Acetylrest mit Ammoniak abgespalten wird⁶⁾. Es muss erwähnt werden, dass neben Acetamid immer eine gewisse Menge des Amides des angewendeten Säurechlorides entsteht, da mit Hilfe von Ammoniak die Abspaltung der einen wie auch der andern Carbonylgruppe möglich ist.

¹⁾ Für die Literatur siehe K. Adank, Diss. Univ. Zürich, 1952.

²⁾ C. E. Dalgliesh, Soc. **1949**, 90; J.-M. Conia, Bl. **1950**, 537.

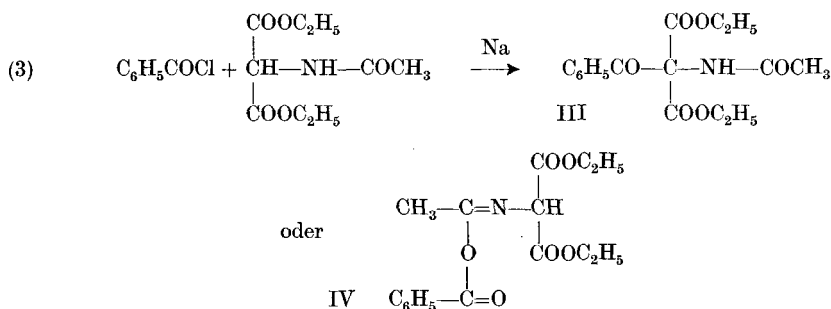
³⁾ D. S. Breslow, E. Baumgarten & C. R. Hauser, Am. Soc. **66**, 1286 (1944); H. Lund, B. **67**, 935 (1934); B. Riegel & W. M. Lilienfeld, Am. Soc. **67**, 1273 (1945).

⁴⁾ S. Breslow, siehe oben.

⁵⁾ L. Bouveault & A. Bongert, Bl. [3] **27**, 1046, 1089 (1902).

⁶⁾ P. Ruggli & A. Maeder, Helv. **25**, 936 (1942).

Gestützt auf die erwähnten Ergebnisse versuchten wir, gewisse α -Amino- β -ketosäureester nach Schema (3) zu erhalten:

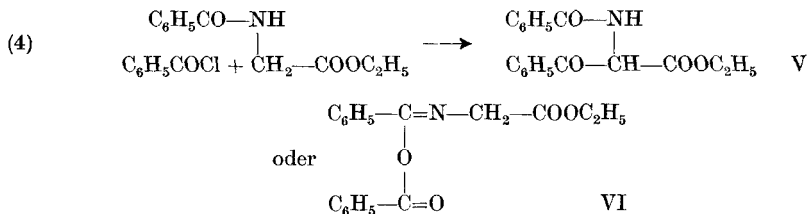


Diese Reaktionsfolge hat sich für die Synthese von Aminosäuren interessant erwiesen, wenn man an Stelle eines Säurechlorides ein Halogenalkyl als Ausgangsprodukt verwendet¹⁾. Die Kondensation (3) von Benzoylchlorid mit Acetamidomalonester gelingt mit tert. Natriumamylat. Das so synthetisierte Produkt III ist mit einer von *Dalgliesh*²⁾ auf analogem Wege erhaltenen Verbindung identisch.

Um die Synthese zu verbessern, verwendeten wir Magnesium an Stelle des Natriums. Wie zu erwarten war, liess sich auf diese Art die Reaktion viel einfacher und angenehmer durchführen.

Alle unsere Versuche der Hydrolyse, der Decarboxylierung und der Reduktion der so erhaltenen Verbindung führten nicht zu den zu erwartenden Substanzen. Aus diesem Grunde bezweifeln wir die Richtigkeit der Formel III, da für das Kondensationsprodukt auch Formel IV in Frage kommt.

Um diesen Zweifel abzuklären, kondensierten wir Benzoylchlorid mit Hippursäureester, weil der N-Benzoyl- α -amino-benzoyl-essigester V, Smp. 126°, schon längere Zeit bekannt ist und seine Konstitution von *Gränacher*³⁾ bewiesen wurde. Die Kondensation (4), die mit Natrium, aber nicht mit Magnesium gelang, führte nicht zu Verbindung V, sondern zu einem Isomeren mit dem Smp. 105°, welchem wir wegen seiner Unbeständigkeit die Formel VI zuschreiben.



¹⁾ Siehe z. B. *N. F. Albertson & S. Archer*, Am. Soc. **67**, 308 (1945).

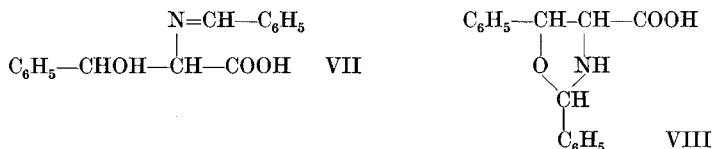
²⁾ *C. E. Dalgliesh*, Soc. **1949**, 90.

³⁾ *Ch. Gränacher*, Helv. **8**, 865 (1925).

Wahrscheinlich führte die Kondensation (3) nicht zur Verbindung III, sondern zu ihrem Isomeren IV.

Gleichzeitig versuchten wir, die Kondensation (2) zu verbessern. Magnesium, welches in der Reaktion (3) als ausgezeichnetes Kondensationsmittel diente, haben wir mit Erfolg auch in der Reaktion (2) angewendet.

Durch Verbesserung der Desacetylierungsbedingungen der Produkte I und II konnten wir auf einfachem Wege und mit guter Ausbeute Benzoyl-, p-Nitrobenzoyl-essigester und deren Isonitrosoderivate darstellen. Die Reduktion des Isonitrosobenzoylessigesters mit Lithiumaluminiumhydrid ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Als kristallisiertes Reduktionsprodukt konnten wir nur eine Substanz isolieren, welche die Konstitution der *Schiff*'schen Base VII oder des Oxazolidin-Derivates VIII besitzt:



Hier beobachtete man auch die Bildung von Benzaldehyd, die bei allen angewandten Reduktionsmethoden in Erscheinung tritt. Die Reduktion mit Zink und Eisessig führte zur Bildung einer bemerkenswerten Menge von Ammoniak neben wenig Benzaldehyd.

Hingegen ergab die Reduktion des Isonitrosobenzoylessigesters mit Zink, Eisessig und Benzoesäure-anhydrid das Produkt V (Smp. 125°), das in jeder Beziehung mit den Angaben von *Gränacher*¹⁾ übereinstimmt.

Experimenteller Teil.

Benzoylacetamido-malonsäureester (III oder IV): a) 10 g Acetamido-malonsäureester wurden in 100 cm³ Benzol gelöst und nach guter Kühlung mit 16 cm³ frisch bereiteter Natriumamylatlösung (1 cm³ enthielt 0,066 g Natrium) gut geschüttelt und stehengelassen. Über Nacht fiel die rote Natriumverbindung aus.

Nachdem man die Natriumverbindung abzentrifugiert und in Benzol aufgeschwemmt hatte, versetzte man sie mit 5,6 g Benzoylchlorid, wobei sie in Lösung ging. Das nach und nach ausfallende Natriumchlorid wurde abzentrifugiert, die Benzollösung eingeeengt, der erhaltene Kristallbrei in wenig Benzol gelöst und mit Petroläther versetzt. Die ausgefallene Verbindung schmolz nach Umkristallisation aus heissem Wasser bei 122—123° (*Dalgliesh*²⁾: 125°). Ausbeute 7,8 g (53% bezogen auf Acetamido-malonsäureester).

C ₁₆ H ₁₉ O ₆ N	Ber. C 59,95	H 5,82	N 4,35	OC ₂ H ₅ 28,20%
(321,32)	Gef. „ 60,06	„ 5,88	„ 4,62	„ 28,76%

b) In einem Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Kühler mit Chlorcalciumrohr versehen war, brachte man 2,7 g (0,1 Mol) Magnesium und 15 cm³ absolutes Äthanol mittels 0,5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zur Reaktion. Nach einigen Min. setzte man, damit die Reaktion nicht träge wurde, 40 cm³ Äther zu. Nach einigen weiteren Min.

¹⁾ *Ch. Gränacher*, *Helv.* **8**, 865 (1925).

²⁾ *Loc. cit.*

tropfte man langsam eine Lösung von 5 g Acetamido-malonsäureester in 5 cm³ Äthanol und 10 cm³ Äther ein und erwärmte so lange, bis alles Magnesium gelöst war. Darauf wurde die berechnete Menge Benzoylchlorid zugefügt. Bei raschem Zutropfen fiel ein weisser Niederschlag aus, der nach und nach wieder in Lösung ging. Die klare, gelbliche Lösung versetzte man nach 1 Std. mit 4,5 g Eisessig und fügte hierauf 100 cm³ Äther und 100 cm³ Wasser hinzu, trennte die Ätherschicht ab, trocknete diese und verdampfte den Äther. Es blieb ein Öl zurück, das aus Petroläther kristallisierte. Die Kristalle schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 121–122°. Ausbeute 3,85 g (52% d. Th.).

Verseifung des Benzoylacetamido-malonsäureesters mit Natriumhydrogencarbonat:

a) 10 Minuten Kochen mit 1 Mol Hydrogencarbonat pro Mol und b) 10 Minuten Kochen mit 4–5 Mol Hydrogencarbonat pro Mol ergaben Benzoessäure.

Benzoylhippursäureester (VI): Eine Lösung von 2 g Hippursäureester in Tetrahydro-furan und Benzol (1:1) kühlte man auf –5° und versetzte sie mit 3,6 cm³ frisch bereitetem Natriumamylat (1 cm³ enthielt 0,052 g Natrium), das man mit Tetrahydro-furan verdünnt und gut gekühlt hatte. Nach 12 Std. wurde das ausgefallene Natriumchlorid abzentrifugiert, die Benzol-Tetrahydro-furan-Lösung eingeengt und der Rückstand mit Petroläther zerrieben. Nach einigen Min. fielen Kristalle aus, die nach Entfernung der Lösung durch Dekantieren getrocknet wurden. Mit kaltem Äthanol behandelt, blieb ein Teil (530 mg) der trockenen Kristalle ungelöst. Nachdem man die Äthanol-lösung mit Tierkohle behandelt hatte, versetzte man sie mit Wasser, worauf über Nacht Kristalle von Benzoylhippursäureester ausfielen. Smp. 105–106°. Ausbeute 1,35 g (45% bezogen auf Hippursäureester).

Versuch der Darstellung mit Magnesium: 240 mg Magnesium brachte man durch einige Tropfen Tetrachlorkohlenstoff mit 5 cm³ Äthanol zur Reaktion. Sobald diese begonnen hatte, tropfte man 2 g Hippursäureester, gelöst in 30 cm³ Äther, hinzu und kochte das Reaktionsgemisch zwei Std. Darauf fügte man unter guter Kühlung 1,4 g Benzoylchlorid in 20 cm³ Äther hinzu, wobei die Lösung unverändert milchig weiss blieb. Nach vier Std. wurde Wasser hinzugefügt, die Ätherschicht abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Es blieb ein Öl zurück, das nach Anreiben mit Petroläther kristallisierte. Die Kristalle erwiesen sich als reiner Hippursäureester. Der grösste Teil des Hippursäureesters konnte zurückgewonnen werden.

Behandlung von Benzoylhippursäureester mit Alkali: a) 5 Min. Kochen des Esters mit 1 Mol Natriumhydrogencarbonat pro Mol ergab nach Abkühlen das Ausgangsmaterial.

b) 5 Min. Kochen des Esters mit 1 Mol Soda pro Mol ergab auch das Ausgangsmaterial.

c) Zu einer Lösung von 500 mg Benzoylhippursäureester in 10 cm³ Äthanol gab man 1,5 cm³ n. Natronlauge und kochte 5 Min. Nach Einengen des Äthanols versetzte man den Rückstand mit Wasser und schüttelte darauf mit Äther aus. Nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung fiel Hippursäure aus. Smp. 175–180°.

Acetylbenzoylessigester (I): Sobald die Reaktion von 7,2 g Magnesium mit 45 cm³ Äthanol, die durch 2 cm³ Tetrachlorkohlenstoff eingeleitet worden war, träge wurde, fügte man 40 cm³ Äther hinzu. Nach einiger Zeit liess die Reaktion wieder nach, worauf mit Eis gekühlt und langsam 39 g Acetessigester in 40 cm³ Äther zugetropft wurden. Darauf rührte man weiter, bis alles Magnesium gelöst war. Zum milchigweissen Reaktionsgemisch tropfte man unter guter Kühlung und kräftigem mechanischem Rühren innert 4 Std. 42 g Benzoylchlorid in 40 cm³ Tetrahydro-furan und liess über Nacht stehen. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Scheidetrichter vorsichtig mit Eiswasser und eisgekühlter Schwefelsäurelösung versetzt, bis die wässrige Schicht sauer reagierte. Nach kräftigem Umschütteln trennte man die Ätherschicht ab und trocknete sie über wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Verjagen des Äthers destillierte man den Rückstand am Hochvakuum. Nach einem Vorlauf von 4–5 cm³ bei 50° destillierte der Acetylbenzoylessigester als klares, fast farbloses Öl. Sdp. 149–150° (1,5 mm). Ausbeute 63,8 g (91% bezogen auf Acetessigester).

C ₁₃ H ₁₄ O ₄	Ber. C 66,70	H 5,98	OC ₂ H ₅ 19,25%
(234,24)	Gef. „ 66,77	„ 6,36	„ 19,54%

Benzoylessigester: Zu 62 g Acetylbenzoylessigester wurden bei 0° 180 cm³ 5-proz. ammoniakalisches Äthanol langsam zugefügt. Darauf gab man 2 cm³ Wasser zu und liess über Nacht stehen. Nach Einengen des Äthanols behandelte man den halbfesten Rückstand mit Eis und Schwefelsäure und ätherte das abgeschiedene Öl aus. Die Ätherlösung wusch man neutral, trocknete sie über Natriumsulfat, verdampfte den Äther und destillierte den Rückstand sofort unter vermindertem Druck. Sdp. 147—150° (12 mm). Ausbeute 39 g Benzoylessigester (68% bezogen auf Acetessigester).

Oxim des Benzoylessigesters: Eine auf 5° gekühlte Lösung von 15 g Benzoylessigester in 19 g Eisessig versetzte man mit 5,5 g Natriumnitrit und 1,5 cm³ Wasser und rührte um, bis alles Natriumnitrit gelöst war. Beim Kühlen der Lösung in Eiswasser fiel nach kurzer Zeit das Oxim aus, das abfiltriert wurde. Das Filtrat versetzte man nach 2 Std. mit Wasser, wobei der Rest der Isonitrosoverbindung ausfiel. Nach längerem Stehen wurde die Mutterlauge noch einmal mit Wasser versetzt, doch konnten nur noch einige mg Substanz gewonnen werden. Das Rohprodukt wurde aus heissem verdünntem Äthanol umkristallisiert und lieferte weisse Nadeln, die bei 120—121° schmolzen. Ausbeute 15,8 g (91% d. Th.). *Wolff*¹⁾ gibt denselben Smp. an.

Reduktion des Oxims mit Zink und Eisessig: 5 g Oxim löste man unter leichtem Erwärmen in 30 cm³ Eisessig, erhitzte die Lösung auf 70—80° und fügte unter gutem mechanischem Rühren 7,5 g Zink zu. Nach 3 Std. wurde filtriert, die Lösung eingengt, der Rückstand mit wenig abs. Äthanol aufgenommen und mit 5 cm³ Äthanol, gesättigt mit Salzsäuregas, versetzt. Nach Zusatz von Äther fielen Kristalle aus, die abfiltriert wurden. Nach dem Einengen der Äther-Äthanollösung blieb ein roter Kristallbrei zurück, den man in heissem Äthanol löste, wobei weisse Kristalle zurückblieben. Diese erwiesen sich als Ammoniumchlorid.

Eine Wiederholung ohne Überschuss an Zink und bei Zimmertemperatur verlief gleich. Es wurde auch hier Ammoniumchlorid gefunden. Nach dem Einengen des Äther-Äthanolgemisches hatte der Rückstand den Geruch von Acetophenon.

Reduktion des Oxims mit Lithiumaluminiumhydrid: Zu der Suspension von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Äther und 40 cm³ Tetrahydrofuran tropfte man unter mechanischem Rühren eine Lösung von 5 g Oxim in 40 cm³ Tetrahydrofuran, rührte das Reaktionsgemisch 30 Min. weiter und gab darauf 100 cm³ Äther und tropfenweise Essigester und Wasser zu, bis keine Reaktion mehr erfolgte. Beim Zutropfen von Wasser fiel ein roter Brei aus. Die Ätherschicht wurde von diesem dekantiert, der Brei zweimal mit Äther gewaschen und hierauf mit Wasser extrahiert. Die vereinigten Äther-Tetrahydrofuran-Lösungen hinterliessen nach dem Verdampfen der Lösungsmittel 0,4 g feine, weisse Plättchen vom Smp. 179—180°. Die Analyse stimmt für die im theoretischen Teil erwähnte *Schiff'sche* Base VII oder das Oxazolidin-Derivat VIII.

$C_{16}H_{15}O_3N$	Ber. C 71,10	H 5,60	N 5,22%
(269,29)	Gef. „ 71,01	„ 6,32	„ 5,42%

Aus dem roten Wasserextrakt, der sich über Nacht entfärbte, konnte keine definierte Verbindung isoliert werden.

Reduktion und Acylierung des Oxims mit Benzoesäureanhydrid: Zu einer Lösung von 5 g Oxim und 5 g Benzoesäureanhydrid in 80 cm³ Eisessig fügte man unter mechanischem Rühren langsam 3,5 g Zink. Nachdem man das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen hatte, wurden Zink und Zinkacetat abfiltriert und der Eisessig verdampft. Den Rückstand nahm man mit Äther auf, wusch die Ätherlösung so lange mit verdünnter Sodaaflösung, bis das Waschwasser alkalisch reagierte, trennte sie ab und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein Kristallbrei zurück, der, in wenig Benzol gelöst, nach Entfärben mit wenig Aluminiumoxyd Kristalle vom Smp. 123—124° lieferte. Diese sind in Wasser und Petroläther unlöslich, in Äthanol und Benzol wenig löslich. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus heissem verdünntem

¹⁾ B. 36, 3612 (1903).

Äthanol wurden schöne Nadeln erhalten, Smp. 127–128°. *Grünacher*¹⁾ gibt den Smp. 128–129° für die Verbindung der Formel V an.

$C_{18}H_{17}O_4N$ (311,14) Ber. N 4,50% Gef. N 4,40%

p-Nitrobenzoylessigester: 32,5 g Acetessigester wurden analog der Darstellung von Acetylbenzoylessigester mit 46,5 g p-Nitrobenzoylchlorid kondensiert. Es entstand eine klare, goldgelbe Lösung, die man nach 24 Std. im Scheidetrichter mit Eis und Schwefelsäure ausschüttelte. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Aus der zurückbleibenden Lösung fielen einige hundert mg p-Nitrobenzoesäure aus. Smp. 240°. Nachdem letztere abgetrennt worden waren, destillierte man die zähe Flüssigkeit im Hochvakuum. Bis 135° ging ein gelbliches Öl über, das sofort kristallisierte. Die Kristalle konnten nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser als p-Nitrobenzoesäureester charakterisiert werden, Smp. 57–58°. Von 135–145° ging ein Gemisch von Öl und Kristallen, bei ca. 150° ein zähes, gelbes Öl über. Als Rückstand blieb ungefähr 1 cm³ braunes Harz. Die Fraktionen über 135° wurden mit ammoniakalischem Äthanol behandelt, wobei sich Kristalle bildeten, von denen eine kleine Probe umkristallisiert wurde. Smp. 75–76°. *Bülow & Hailer*²⁾ fanden für p-Nitrobenzoylessigester den Smp. von 74–75°.

$C_{11}H_{10}O_5N$ Ber. C 55,60 H 4,64 N 5,90%
(236,20) Gef. „ 55,35 „ 4,59 „ 6,02%

Die Analyse zeigt, dass es sich hier schon um den freien p-Nitrobenzoylessigester handelt, dass also eine Behandlung mit Eis und Schwefelsäure wie beim Benzoylessigester nicht nötig ist.

Oxim des p-Nitrobenzoylessigesters: Zu der auf 10° gekühlten Lösung von 2 g p-Nitrobenzoylessigester in 5 cm³ Eisessig gab man vorsichtig unter gutem Rühren 1 g Natriumnitrit und rührte 5 Min. weiter. Darauf wurden 4–5 Tropfen Wasser zugefügt und gerührt, bis alles Natriumnitrit gelöst war. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gekühlt und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Nach 3 Tagen hatten sich weisse Nadeln gebildet, die nach Umkristallisation aus heissem verdünntem Äthanol den Smp. 128° aufwiesen. Ausbeute 1,4 g (62,2% der Theorie).

$C_{11}H_{10}O_6N_2$ Ber. C 49,40 H 3,76 N 10,58%
(266,20) Gef. „ 49,30 „ 3,93 „ 10,67%

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Benzoylchlorid und Hippursäureester mit Hilfe von Natrium ist uns die Synthese einer Verbindung gelungen, von der wir annehmen, dass es sich um O-Benzoylhippursäureester handelt.

Durch Verwendung von Magnesium an Stelle des Natriums als Kondensationsmittel konnten wir β -Ketosäureester auf sehr einfache Weise und mit guter Ausbeute herstellen. Auf diesem Weg sind uns die Synthesen folgender Verbindungen gelungen: Benzoylacetamidomalonsäureester, Acetylbenzoylessigester, Acetyl-p-nitrobenzoylessigester und deren entsprechende β -Ketosäureester.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ B. 35, 931 (1902).