

Mittheilungen.

262. Richard Willstätter: Ueber Benzaltropinsäure.

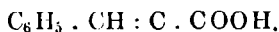
(N. 5) Mittheilung über »Ketone der Tropingruppe.«)

[Aus dem chemischen Laboratorium der Königl. Academie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 16. Juni.)

Seitdem für die Tropinsäure die Auffassung als Carbonessigsäure des *N*-Methylpyrrolidins in Betracht gezogen wurde, habe ich zahlreiche Oxydationsversuche mit einer Reihe von Derivaten des Tropinons ausgeführt und zwar vornehmlich mit solchen Verbindungen, in welchen die beiden, dem Carbonyl benachbarten Methylengruppen substituirt sind. Da mir das Ziel dieser Versuche, die Darstellung des niederen Homologen von Tropinsäure, also der entsprechenden Dicarbonsäure des *N*-Methylpyrrolidins noch unerreichbar blieb, möchte ich aus den in der Hauptsache negativen Ergebnissen nur ein kleines Capitel herausgreifen, das, für sich allein betrachtet, nicht ganz ohne Interesse ist. Es handelt sich nämlich um Beobachtungen über die Oxydation von Dibenzaltropinon, welche die früher geäußerte Annahme von der Constitution dieser Verbindung stützen und unsere Kenntniss in der Bildungsweise der Tropinsäure ergänzen.

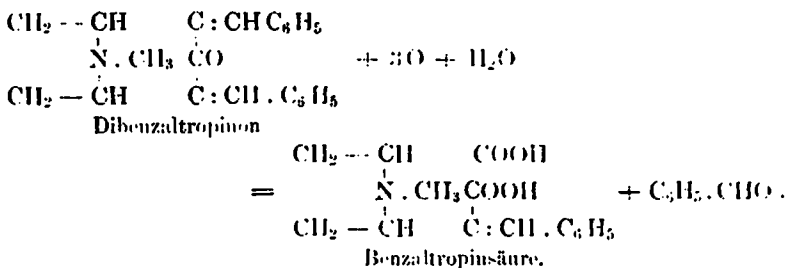
Dibenzaltropinon liefert bei der Einwirkung von Chromsäure in schwefelsaurer Lösung ziemlich glatt, neben Benzaldehyd und Benzoesäure, eine wohlkrystallisirte, ungesättigte, zweicarboxylige Säure von der Zusammensetzung $C_{15}H_{17}NO_4$, d. i. $(C_6H_5 \cdot CH)(C_6H_5N)(COOH)_2$. Das neue Oxydationsproduct verhält sich durchaus analog der Tropinsäure; während aber die letztere sich in ihren Eigenschaften von manchen anderen Amidosäuren nur wenig unterscheidet, ist jenes eine sehr charakteristische Verbindung mit vielen eigenthümlichen Merkmalen. Offenbar ist dieselbe als ein Abkömmling der Tropinsäure zu betrachten, indem zwei Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch das Benzylidenradical ersetzt sind, der Rest der Essigsäure $CH_2 \cdot COOH$ also vertreten wird durch den der Zimmtsäure



Ich bezeichne daher dieses Oxydationsproduct als »Benzaltropinsäure« und möchte seine Entstehung durch folgende Gleichung ausdrücken, indem ich die in meiner Mittheilung »Ueber die Constitution der Spal-

⁵⁾ Die früheren neun Mittheilungen: diese Berichte 29, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; 30, 731, 2679; 31, 1202.

tungsproducte von Atropin und Cocaïn entwickelten Constitutionenformeln zu Grunde lege:



Bei dieser Reaction findet also, ebenso wie bei der Oxydation von Tropinon und anderen Ringketonen (z. B. Triacetonamin), Sprengung des Ringes bei dem Carbonyl statt, indem diese Gruppe sowie ein benachbartes Kohlenstoffatom — welches, das ist bei der Symmetrie des Moleküls gleichgültig — Carboxyle liefern. Die Bildung der Benzaltropinsäure lässt sich als eine Bestätigung für die Annahme des Essigsäurerestes¹⁾ in der Tropinsäure betrachten; sie beweist ferner, dass im Ausgangsmaterial Dibenzaltropinon zweimal die Gruppierung $\text{C} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ vorkommt, was für die Beurtheilung der Constitution von Tropinon in die Wagschale fiel²⁾. Enthielte nämlich Dibenzaltropinon an Stelle eines doppelt gebundenen Benzylidenrestes die Atomgruppe $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} < \overset{\text{C}}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$, so wäre es unerklärlich, dass die Benzaltropinsäure sich zum Unterschied von Tropinsäure als eine ungesättigte Säure erweist.

Darstellung von Dibenzaltropinon.

Viel besser, als nach dem früher mitgetheilten Verfahren unter Anwendung von Chlorwasserstoff als Condensationsmittel, stellt man grössere Mengen von Dibenzaltropinon auf ähnliche Weise dar, wie L. Claisen und A. C. Ponder³⁾ Dibenzalaceton gewonnen haben.

100 g Tropinon und 160 g Benzaldehyd löst man in einer Stüpselflasche in 4 L Wasser und 2 L Sprit auf, fügt 160 g zehuprocentige Natronlauge hinzu und schüttelt dann die sich bald milchig trübende, gelbe Flüssigkeit öfters kräftig durch. Das Dibenzaltropinon fällt in schweren, gelben, krystallinischen Flocken aus, und die Abscheidung ist nach einigen Tagen vollständig geworden. Durch Absaugen und

¹⁾ Leider gelingt es nicht, Tropinsäure nach der Perkin'schen Reaction durch Behandeln des Natriumsalzes mit Benzaldehyd und Essigsäureanhydrid in Benzaltropinsäure überzuführen.

²⁾ Diese Berichte 30, 2681.

³⁾ Ann. d. Chem. 223, 136.

gründliches Waschen an der Pumpe mit viel Wasser und mit Wein-geist erhält man das Condensationsproduct sofort in reinem Zustand (Schmp. 151–152°); die Ausbeute beträgt 215 g, d. i. ca. 95 pCt. der Theorie.

Oxydation von Dibenzaltropinon.

Die Oxydation von Dibenzaltropinon mit Chromsäure nimmt den gleichen Verlauf in schwefelsaurer wie in essigsaurer Lösung; sehr störend wirkt bei der Ausführung des Versuchs die schwer zu vermeidende Abscheidung eines chromsauren Salzes¹⁾ von Dibenzaltropinon, welches sich in siedendem Wasser und in verdünnten Säuren nur wenig löst und so träge angegriffen wird, dass sich auch bei langandauernder Einwirkung überschüssiger Chromsäure leicht ein beträchtlicher Theil des Ketons der Oxydation entzieht. Bei zahlreichen Versuchen hat sich folgendes Verfahren bewährt:

20 g Dibenzaltropinon wurden in 800 g Wasser und 50 g Schwefelsäure in der Wärme gelöst und in die Flüssigkeit unter beständigem Durchleiten eines kräftigen Wasserdampfstromes während etwa dreier Stunden die Lösung von 30 g Chromsäure und 50 g Schwefelsäure in 200 g Wasser langsam eingetroppt. Unter diesen Bedingungen findet nur eine geringe Anscheidung des Chromates und in Folge dessen lebhaft und ziemlich glatte Oxydation statt; die Hauptmenge des abgespaltenen Benzaldehyds geht mit den Wasserdämpfen über, ein geringerer Theil wird zur Säure oxydirt.

Zehn auf solche Weise bearbeitete Portionen habe ich vereinigt, überschüssige Chromsäure durch Einleiten von schwefeliger Säure reducirt und nach Vertreibung der letzteren die Schwefelsäure sowie das Chrom mit überschüssiger siedender Baryumhydroxylösung ausgefällt. Zum Absaugen der grossen Niederschlagsmenge und zum Auswaschen derselben habe ich mich mit Vortheil eines Pukall'schen Saugkolbens bedient; aus dem eingegengten Filtrat wurde das Baryum quantitativ mit Schwefelsäure abgeschieden, durch Extraction mit Aether die entstandene Benzoesäure beseitigt, sodann die wiederholt mit Thierkohle behandelte und endlich zum Syrup eingedunstete Lösung mit concentrirter Salzsäure versetzt.

Die Masse erstarrte langsam zu einem dichten Krystallbrei von salzsaurer Benzaltropinsäure, welche durch Abpressen, Waschen mit Alkohol und mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser in einer Ausbeute von über 30 g in völlig reinem und einheitlichem Zu-

¹⁾ Eine Probe dieses chromsauren Dibenzaltropinons krystallisirte aus viel siedendem Wasser in gelben Flocken, welche aus mikroskopischen kurzen Prismen bestanden, und enthielt 12.34 pCt. Chrom (berechnet für das Bichromat. $[C_{22}H_{21}NO_2]_2Cr_2O_7 \cdot H_2O : Cr$, 12.31 pCt.)

stand gewonnen wurde. In den Laugen liess sich ausser der nämlichen Verbindung keine krystallisirte Säure auffinden.

Benzaltropinsäure, $C_{15}H_{17}NO_4$.

Die freie Säure habe ich aus ihrem Chlorhydrat in üblicher Weise mit Hülfe von Silberoxyd bereitet; die vom Silber befreite wässrige Lösung der Benzaltropinsäure lieferte beim Eindunsten einen farblosen Syrup, der ziemlich schwierig zu radialfaserigen, prismatischen Aggregaten der wasserfreien Säure erstarrte, sich aber auf Zusatz von kaltem Wasser sehr rasch in einen dichten Brei der krystallwasserhaltigen Substanz verwandelte.

Für die Analyse wurde die Benzaltropinsäure wiederholt aus Wasser umkrystallisirt: sie ist darin in der Hitze sehr leicht (in etwa 3 Theilen), schwerer in der Kälte löslich (in 12 Theilen) und krystallisirt daraus in farblosen, glänzenden, zugespitzten Prismen, welche scharf bei $190--191^\circ$ unter beginnender Zersetzung schmelzen. In lufttrocknem Zustand enthält die Verbindung ein Molekül Krystallwasser, welches über Schwefelsäure abgegeben wird; die entwässerte Substanz ist äussert hygroskopisch.

$C_{15}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$. Ber. H_2O 6.14. Gef. H_2O 6.39, 6.28.

$C_{15}H_{17}NO_4$. Ber. C 65.45. H 6.18, N 5.09.

Gef. » 65.16, 65.24, » 6.29, 6.28, » 5.40.

Bei der Titration erwies sich die stark sauer reagirende Benzaltropinsäure, welche zwei Carboxyle enthält (cfr Dimethylester im Folgenden), als einbasisch, analog der zweicarboxyigen Tropinsäure¹⁾.

0.1956 g Säure erforderten zur Neutralisation (Indicator, Phenolphthalein) 7.1 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalalkali (berechnet für $C_{15}H_{15}NO_2 \cdot CO_2H$: 7.1 cm).

Die Säure ist in Alkohol bei Siedetemperatur ziemlich schwer, noch viel schwerer in der Kälte löslich, in heissem Aceton recht schwer, in kaltem, ebenso in Chloroform fast gar nicht löslich, in Aether unlöslich: aus Aceton krystallisirt sie in länglichen, sechsseitigen Täfelchen. — Die Dämpfe der überhitzten Substanz röthen den mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspann intensiv. — Die wässrige Lösung nimmt Silberoxyd leicht auf und reducirt dasselbe beim Erwärmen wie Tropinsäure unter Spiegelbildung.

Dass die Benzaltropinsäure eine Doppelbindung enthält, zeigt das Verhalten gegen Kaliumpermanganat: zum Unterschied von Tropinsäure, welche in alkalischer Lösung von Permanganat sofort angegriffen wird, aber in schwefelsaurer Lösung beständig²⁾ ist, entfärbt das neue Oxydationsproduct momentan in schwefelsaurer ebenso wie in alkalischer Lösung übermangansaures Kalium, wobei Benzaldehyd-

¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 28, 3278.

²⁾ R. Willstätter, diese Berichte 28, 2279.

geruch auftritt. Auch Bleisuperoxyd wirkt auf die wässrige Lösung von Benzaltropinsäure lebhaft ein unter stürmischer Entbindung von Kohlensäure. Bei zahlreichen Bemühungen gelang es indessen nicht, mit Hülfe der angeführten Oxydationsmittel ein krystallisirendes Oxydationsproduct von Benzaltropinsäure zu gewinnen, ebenso wenig mittels Chromsäure, gegen welche die Substanz in verdünnter Lösung ziemlich beständig ist. Vielmehr wurde bei solchen Versuchen ein grosser Theil des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen, während der Rest tiefgreifende Veränderungen erlitt.

Salze der Benzaltropinsäure.

Chlorhydrat. Dasselbe ist in Wasser wie in Alkohol bei Siedehitze sehr leicht, in kaltem Wasser leicht, in kaltem Alkohol sehr schwer löslich und krystallisirt vorzüglich in krystallwasserfreien, luftbeständigen, derben, harten Prismen, welche oft keil- und wetzsteinförmig gerundet und zu Büscheln vereinigt auftreten; es schmilzt unter Zersetzung bei 244° .

$C_{15}H_{17}NO_4 \cdot HCl$. Ber. C 57.78, H 5.78, N 4.49, Cl 11.40.

Gef. » 58.06, » 6.00, » 4.68, » 11.22.

Titration: 0.2193 g salzsaure Benzaltropinsäure neutralisirte 14.1 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalalkali (berechnet 14.1).

Bromhydrat. Beim Erhitzen von Benzaltropinsäure mit concentrirter Bromwasserstoffsäure oder mit einer Lösung von Brom in letzterer auf 100° wurde nur das bromwasserstoffsäure Salz erhalten, welches in heissem Wasser leicht löslich ist und daraus in glänzenden Prismen und vierseitigen Täfelchen vom Zersetzungspunkte $252-253^{\circ}$ krystallisirt.

$C_{15}H_{17}NO_4 \cdot HBr$. Ber. Br 22.47.

Gef. » 22.65.

Das Golddoppelsalz der Benzaltropinsäure möchte ich wegen einer seltsamen Anomalie erwähnen, nachdem kürzlich G. Fenner und J. Tafel¹⁾ die Bildung eines abnormen Golddoppelsalzes von Piperidin, $(C_5H_{12}NCl)_2 \cdot AuCl_3$, besprochen haben. Ich habe nämlich zwei verschiedene goldchlorwasserstoffsäure Salze erhalten, ein normales und ein abnormes von der Formel $(C_{15}H_{17}NO_4)_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$, konnte aber, da mein Material schon erschöpft war, die Entstehungsbedingungen der beiden Salze nicht ganz zuverlässig feststellen.

Benzaltropinsäure giebt mit Goldchlorid einen flockigen, gelben Niederschlag, der in kaltem Wasser sehr schwer, in siedendem ziemlich leicht löslich ist. Beim Umkrystallisiren aus Wasser erhielt ich krystallwasserfreie, unscharf begrenzte, lange, rauten- und trapezförmige Blätter vom Zersetzungspunkte $192-193^{\circ}$. Hier lag das abnorme Salz vor.

¹⁾ Diese Berichte 31, 906; cfr. H. Ziegenbein, Arch. d. Pharm. 234, 502.

$(C_{15}H_{17}NO_4)_2 \cdot AuCl_4H$. Ber. Au 22.13, C 40.45, H 3.93.
Gef. ¹⁾ » I. 22.23, II. 22.04, » 40.08, » 4.11.

Hingegen zeigten Krystallisationen, welche wiederholt bereitet wurden durch Umkrystallisiren des gefällten Salzes aus verdünnter Goldchlorwasserstoffsäure, die normale Zusammensetzung von goldchlorwasserstoffsaurer Benzaltropinsäure. Das Salz schied sich zunächst ölig aus und erstarrte allmählich zu Prismen und Spiessen.

$C_{15}H_{17}NO_4 \cdot AuCl_4H$. Ber. Au 32.03.
Gef. » I. 31.72, II. 31.94.

Benzaltropinsäuredimethylester. $C_{13}H_{15}N(COOCH_3)_2$.

Um das Vorhandensein zweier Carboxyle in der Benzaltropinsäure sicher zu stellen, habe ich den Dimethylester der Säure durch Einleiten von Chlorwasserstoff in ihre methylalkoholische Lösung bereitet²⁾. Der Ester ist in Aether leicht löslich, in Wasser unlöslich; in Alkohol, Holzgeist und Aceton löst er sich sehr leicht und wird durch Zusatz von Wasser aus diesen Solventien krystallwassersfrei abgeschieden in glänzenden, dünnen Blättchen und flachen Nadeln vom Schmp. 67–69°. Ebenso wie Tropinsäuredimethylester reagirt der Benzaltropinsäureester in alkoholisch-wässriger Lösung neutral; Jodmethyl vermag derselbe bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu addiren.

$C_{17}H_{21}NO_4$. Ber. C 67.33, H 6.93.
Gef. » 67.58, » 7.06.

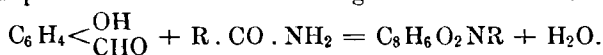
263. Franz Cebrian:

Condensation von Salicylaldehyd mit Säureamiden.

(Eingegangen am 18. Juni.)

In der Absicht, neue Ringschliessungen zu bewerkstelligen, versuchte ich Aldehyde mit Säureamiden in der Weise zu condensiren, dass sich je ein Molekül von beiden unter Wasseraustritt zu Producten verbinden sollte, welche den Schiff'schen Basen analog gebaut waren.

Unter Anwendung von entwässertem Natriumacetat gelingt diese Condensation sehr leicht, jedoch nur mit einem einzigen der angewandten Aldehyde, nämlich mit dem Salicylaldehyd. Diese Condensationsproducte waren nach dem folgenden Schema entstanden:



¹⁾ Für die Analysen dienten Präparate verschiedener Darstellung.

²⁾ Neben dem ätherlöslichen Dimethylester entstand eine in Aether sehr schwer lösliche, in Wasser leicht lösliche Substanz vom Schmp. 222°, welche ich in Folge Mangels an Material nicht näher untersucht habe.