

183. Walter Kropp und H. Decker:
Über Benzyl-phenacetursäure-Derivate.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

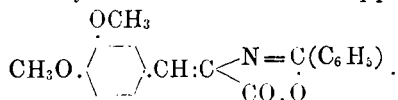
(Eingegangen am 22. März 1909.)

Vor 16 Jahren haben Bischler und Napieralsky Dihydroisochinolinsynthesen ausgeführt, vom Phenyläthylamin einerseits und Acetyl- und Benzoylchlorid andererseits ausgehend. Die im Folgenden beschriebenen, nach von Plöchl und Erlenmeyer jun. vorgezeichneten Methoden gewonnenen Verbindungen sind von Interesse, da jene Synthese, deren eingehendes Studium wir aufgenommen haben, den Weg zu Isochinolinderivaten eröffnet, die mit verschiedenen natürlichen Alkaloiden in nächster Beziehung stehen.

Experimentelles.

(Unter Mitwirkung von Clemens Zoellner.)

Inneres Anhydrid der Veratral-hippursäure,



32 g Methylvanillin (1 Mol.), 34.5 g Hippursäure (1 Mol.) und 16 g Natriumacetat (wasserfrei) werden mit 56 ccm Essigsäureanhydrid eine gute Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei tritt alsbald unter rötlicher Färbung klare Lösung ein, und allmählich scheiden sich aus der Flüssigkeit wohl ausgebildete, gelbe Krystalle des Kondensationsproduktes aus. Nach dem Erkalten rührt man mit etwas Alkohol durch, kühlt und nutsch ab. Den Krystallkuchen kocht man wiederholt mit viel heißem Wasser aus und wäscht mit etwas kaltem Alkohol und Äther nach. Die Ausbeute betrug 67—70 % der Theorie.

Die Substanz ist sehr schwer löslich in Äther, fast unlöslich in Petroläther und Wasser. Schwer löslich ist sie in Alkohol. Aceton nimmt die Substanz schon leicht in der Kälte auf, in Chloroform ist die Löslichkeit noch größer. In Essigester und Benzol ist die Löslichkeit in der Wärme bedeutend größer als in der Kälte.

Von konzentrierter Schwefelsäure wird die Substanz mit schöner, rotgelber Farbe aufgenommen. Sie krystallisiert aus Benzol in gelben Tafeln.

Für die Analyse wurde gründlich mit Wasser ausgekocht und aus Benzol umkrystallisiert:

0.2031 g Sbst.: 0.5206 g CO₂, 0.0882 g H₂O. — 0.2046 g Sbst.: 3.4 ccm N (17°, 771 mm).

$C_{18}H_{15}O_4N$ (309.16. Ber. C 69.87, H 4.90, N 4.53.

Gef. » 69.91, » 4.86, » 4.85.

Die Substanz schmilzt bei 152° (korr.).

Veratral-hippursäure,
 $(OCH_3)_2C_6H_3.CH:C(COOH).NH.CO.C_6H_5.$

6 g des vorher beschriebenen Körpers werden mit 150 ccm 2-prozentiger Sodalösung ca. 2½ Stunden auf freier Flamme am Rückflußkühler erhitzt. Dabei tritt Entfärbung und Lösung ein. Man läßt erkalten, filtriert von geringen Mengen ab und säuert an. Die weiße Säure fällt in gut filtrierbarem Zustande aus. Die Ausbeute betrug 6 g, d. i. 95 % der Theorie.

Die Substanz löst sich leicht in heißem Alkohol. In Essigester viel schwerer (besonders wenn sie ganz rein ist). In Chloroform, Benzol und Wasser ist sie schwer löslich, in Äther fast unlöslich. Krystalle säulenförmig.

Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das gelbe Anhydrid zurückgebildet.

Für die Analyse wurde aus der 50-fachen Menge Essigester umkrySTALLISIERT:

0.2021 g Sbst.: 0.4912 g CO_2 , 0.0960 g H_2O . — 0.2055 g Sbst.: 8.2 ccm N (18°, 763 mm).

$C_{18}H_{17}O_5N$ (327.17). Ber. C 66.02, H 5.23, N 4.29.

Gef. » 66.29, » 5.31, » 4.64.

Die Substanz schmilzt nach vorherigem Gelbwerden unter Gasentwicklung gegen 213° (korr.).

Methylester der Veratral-hippursäure,
 $(OCH_3)_2C_6H_3.CH:C.NH.CO.C_6H_5.$
 $CO.OCH_3$

6 g Anhydrid werden in 60 ccm Methylalkohol (nicht über gebranntem Kalk getrocknet) suspendiert, auf dem Wasserbade erhitzt und mit trockener, kalzinierter Soda versetzt. Der gelbe Körper löst sich vollständig unter Entfärbung und nur Soda bleibt zurück, von der man durch Filtration trennt. Beim Erkalten erstarrte das Filtrat zu einem weißen Krystallbrei.

Die Ausbeute betrug 6 g (90 % der Theorie). In kaltem Wasser ist die Substanz fast unlöslich, in heißem Wasser ein wenig löslich. In Chloroform, Essigester und Benzol leicht löslich, besonders in der Wärme. Ligroin fällt aus diesen Lösungen den Körper aus. In Äther schwer löslich.

Die Substanz krystallisiert aus Methylalkohol in durchsichtigen, schönen Täfelchen.

Für die Analyse wurde aus der 10-fachen Menge Methylalkohol umkrystallisiert:

0.1733 g Sbst.: 0.4235 g CO₂, 0.0873 g H₂O. — 0.1675 g Sbst.: 5.9 ccm N (17°, 760 mm).

C₁₉H₁₉O₅N (341.18). Ber. C 66.83, H 5.61, N 4.12.

Gef. » 66.65, » 5.63, » 4.09.

Die Substanz schmilzt bei 147° (korr.). Unter schwacher Gasentwicklung tritt dabei, oder einige Grade höher Gelbfärbung ein, indem anscheinend das Anhydrid zurückgebildet wird.

m, p-Dimethoxyl-phenyl-brenztraubensäure,
(OCH₃)₂C₆H₃.CH₂.CO.CO₂H.

10 g Anhydrid werden mit 50 ccm 10-prozentiger Natronlauge 4 Stunden auf freier Flamme am Rückflußkühler gekocht. Es tritt alsbald unter lebhafter Ammoniakentwicklung Lösung ein. Man säuert an und bläst die Benzoesäure im Dampfstrom ab, konzentriert, läßt erkalten und filtriert. Ausbeute 5 g (d. i. ca. 69% der Theorie).

Die Substanz krystallisiert aus Eisessig in lang gestreckten, farblosen Blättchen.

Sie ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, schon schwerer in Essigester. In Chloroform, Benzol und Äther ist sie schwer löslich. Aus Eisessig läßt sie sich umkrystallisieren und in viel heißem Wasser ist sie gleichfalls löslich.

Sie zeigt analoge Reaktionen wie die weiter unten beschriebene Ketosäure der Piperonalreihe.

Für die Analyse haben wir sie im Soxhlet mit Chloroform extrahiert und im Vakuumexsiccator bis zur Konstanz getrocknet:

0.1728 g Sbst.: 0.3734 g CO₂, 0.0813 g H₂O.

C₁₁H₁₂O₅ (224.09). Ber. C 58.90, H 5.39.

Gef. » 58.93, » 5.26.

Die Substanz schmilzt unter Zersetzung bei etwa 187° (korr.), nachdem vorher schon Sinterung eingetreten.

Oxim der Dimethoxyl-phenyl-brenztraubensäure,
(OCH₃)₂C₆H₃.CH₂.C(COOH):NOH.

1 g Ketosäure werden in 10 ccm Natronlauge von 10% gelöst und versetzt mit einer Lösung von 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Soda in wenig Wasser. Man läßt 3 Tage stehen, säuert vorsichtig an und trocknet das ausgefallene Oxim über Phosphorpentoxyd. Die Ausbeute betrug 0.9 g.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und in Alkohol und Essigester, besonders beim Erwärmen. Schwer löslich in Chloroform, Benzol und Äther. Aus etwa der 50-fachen Menge heißem Wasser läßt sie sich umkrystallisieren und wird daraus in zweigartig verwachsenen, feinen Nadeln erhalten.

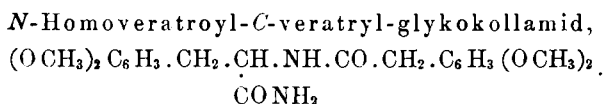
Für die Analyse wurde wiederholt in Essigester gelöst und mit Petroläther gefällt.

0.1626 g Sbst.: 0.3282 g CO₂, 0.0819 g H₂O. — 0.1659 g Sbst.: 8.1 ccm N (14°, 758 mm).

Ber. C 55.20, H 5.48, N 5.86.

Gef. » 55.05, » 5.63, » 5.74.

Die Substanz zersetzt sich unter Schmelzerscheinungen bei ca. 165° (korr.).



2 g Ketosäure werden mit 10 ccm wäßrigem Ammoniak von 25 % 3 Stunden auf 100° erhitzt. Aus der Lösung haben sich Krystalle ausgeschieden. Die Ausbeute betrug 0.8 g.

Erhitzt man das Filtrat nochmals einige Stunden im Einschlußrohr auf 100°, so tritt keine weitere Ausscheidung ein.

Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Eisessig. In heißem Essigester löst sie sich gleichfalls, wenn auch nicht besonders leicht. Schwer löslich ist sie in Benzol und Äther. In heißem Wasser ist sie löslich und wird daraus beim Erkalten in Nadeln erhalten. Geschmack: bitter.

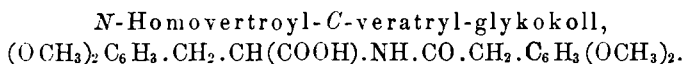
Für die Analyse wurde aus der 30-fachen Menge siedendem Alkohol umkrystallisiert.

0.1572 g Sbst.: 0.3614 g CO₂, 0.0918 g H₂O. — 0.2103 g Sbst.: 12.4 ccm N (16°, 752 mm).

C₂₁H₂₆O₆N₂ (402.28). Ber. C 62.64, H 6.51, N 6.97.

Gef. » 62.70, » 6.51, » 6.82.

Die Substanz schmilzt bei 176—177° (korr.).



2 g des beschriebenen Amids werden in der gleichen Weise behandelt, wie das weiter unten beschriebene Amid in der Piperonalreihe. Allein hier tritt schon nach etwa einer halben Stunde Lösung ein, ohne daß die Verseifung beendet ist, da dieses Amid in heißem Wasser löslicher ist als das andere. Die Ammoniakentwicklung hört

gleichfalls nach etwa 3—4 Stunden auf. Beim Fällern mit Salzsäure kocht man die Flüssigkeit nochmals auf, um eine ölige Abscheidung zu verhindern.

Die Ausbeute betrug 1.9 g (95% der Theorie).

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Schwerer schon in Essigester, besonders in der Kälte. Schwer löslich ist sie in Benzol und Äther. In heißem Wasser löst sie sich und kommt beim Erkalten in farblosen Nadeln heraus.

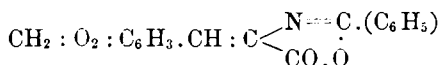
0.2097 g Sbst.: 0.4827 g CO₂, 0.1150 g H₂O. — 0.1660 g Sbst.: 4.7 ccm N (14°, 758 mm).

C₂₁H₂₅O₇N (403.26). Ber. C 62.49, H 6.25, N 3.47.

Gef. » 62.78, » 6.14, » 3.33.

Die Substanz schmilzt bei 156—157° (korr.)

Inneres Anhydrid der Piperonal-hippursäure,



15 g Piperonal (1 Mol.), 18 g Hippursäure (1 Mol.) und 7.5 g Natriumacetat werden fein zerrieben und mit 30 ccm Essigsäureanhydrid unter häufigerem Durchrühren auf dem Wasserbade erhitzt; unter Wärmeentwicklung tritt Gelbfärbung ein und noch ehe vollständige Lösung vorhanden, fängt schon das neue Produkt an sich abzuscheiden. Nach 75 Minuten setzt man etwas Alkohol zu, kühlt, saugt die gelbe Reaktionsmasse ab, kocht sie gründlich mit Wasser aus und deckt sie mit Alkohol und Äther. Die Ausbeute betrug 19.8 g, d. i. ca. 67% der Theorie.

In Chloroform und Benzol löst sich die Substanz in der Wärme leicht, in der Kälte viel schwerer; noch geringer in Aceton und Essigester, in Alkohol löst sie sich selbst in der Wärme sehr schwer und noch weniger in Äther, Petroläther und Wasser.

Die Substanz krystallisiert aus Benzol in flachen, gelben Nadeln, die zentrisch verwachsen sind. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt sie eine rote Färbung.

Für die Analyse wurde aus Benzol umkrystallisiert und vorher nochmals gründlich mit Wasser ausgekocht.

0.1636 g Sbst.: 0.4182 g CO₂, 0.0549 g H₂O. — 0.1810 g Sbst.: 7.6 ccm N (18°, 764 mm).

C₁₇H₁₁O₄N (293.12). Ber. C 69.60, H 3.79, N 4.78.

Gef. » 69.71, » 3.76, » 4.89.

Die Substanz schmilzt bei 197.4° (korr.).

Piperonal-hippursäure, $\text{CH}_2\text{:O}_2\text{:C}_6\text{H}_5\text{.CH:C.NH.CO.C}_6\text{H}_5$
 COOH

2 g des Anhydrids werden mit 100 ccm einer 1-prozentigen Soda-lösung ca. 2½ Stunden auf freier Flamme am Rückflußkühler gekocht. Es tritt fast vollständige und farblose Lösung ein. Nach dem Erkalten filtriert man und säuert an. Die Säure fällt in schon recht reinem Zustande aus. Die alkoholische Lösung des Rohprodukts gibt mit Eisenchlorid keine Färbung. Die Ausbeute betrug 1.9 g (90 % der Theorie).

Die Substanz löst sich ziemlich leicht in heißem Alkohol, schwerer in Essigester. Sehr schwer löst sie sich in Benzol, Äther, Petroläther und Wasser. Sie krystallisiert aus Essigester in weißen Nadeln, die meist zentrisch verwachsen sind.

Mit Essigsäureanhydrid erhitzt, wird das gelbe Anhydrid zurückgebildet.

Für die Analyse wurde aus etwa der 40—50-fachen Menge heißem Essigester umkrystallisiert.

0.1569 g Sbst.: 0.3763 g CO_2 , 0.0607 g H_2O . — 0.1629 g Sbst.: 6.3 ccm N (17°, 760 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (311.14). Ber. C 65.56, H 4.22, N 4.50.

Gef. » 65.41, » 4.33, » 4.50.

Die Substanz wird gegen 200° gelblich und schmilzt unter Gasentwicklung bei etwa 235° (korr.).

Methylester der Piperonal-hippursäure,

$\text{CH}_2\text{:O}_2\text{:C}_6\text{H}_5\text{.CH:C.NH.CO.C}_6\text{H}_5$
 COOCH_3

Man suspendiert 2 g des Anhydrids in 20 ccm Methylalkohol und erwärmt auf dem Wasserbade. Nach Zugabe von einigen Tropfen einer 20-prozentigen Natriumcarbonatlösung tritt bald vollständige Lösung und Entfärbung ein. Man fällt die Lösung in der Kälte mit Wasser und filtriert. Das getrocknete Produkt löst sich vollständig in 30 ccm heißem Benzol und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben kuglige Aggregate zurück, die sich aus etwa 20 ccm Methylalkohol umkrystallisieren lassen. Die Ausbeute ist sehr gut.

Der Ester ist in Benzol und Chloroform leicht löslich; Ligroin fällt ihn jedoch aus diesen Mitteln aus. Ebenso löst er sich in Essigester. Am besten krystallisiert man ihn aus Alkohol um. In kaltem Wasser ist er fast unlöslich. Auch in Alkali löst er sich zum Unterschied von der Säure nicht. Er krystallisiert aus Methylalkohol in an den Enden abgeschnittenen, vielfach sternförmig verwachsenen Nadeln.

Für die Analyse wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert.

0.1607 g Sbst.: 0.3913 g CO₂, 0.0656 g H₂O. — 0.2010 g Sbst.: 7.4 ccm N (17°, 756 mm).

C₁₈H₁₅O₅N (325.16). Ber. C 66.43, H 4.66, N 4.31.

Gef. » 66.41, » 4.57, » 4.26.

Die Substanz schmilzt bei 151° (korr.). Dabei oder einige Grade höher tritt unter geringer Gasentwicklung Gelbfärbung ein, wahrscheinlich unter Entstehung des Anhydrids.

Piperonal-hippursäure-äthylester,

CH₂:O₂:C₆H₅.CH:C.NH.CO.C₆H₅

COO C₂H₅

Etwas schwerer als die Bildung des Methylesters verläuft die des Äthylesters. 2 g Anhydrid werden in 40 ccm heißem, absolutem Alkohol suspendiert und nach Zugabe einiger Tropfen 20-prozentiger Sodalösung etwa 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei tritt Entfärbung und Lösung ein. Alsdann kühlt man ab, setzt etwa das gleiche Volumen Wasser zu, läßt einige Zeit stehen und filtriert. Ausbeute 2.2 g (95 % der Theorie).

Die Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich denen des Methylesters. Die Substanz krystallisiert aus Alkohol in derben, vielfach kreuzweise verwachsenen Säulen.

Für die Analyse wurde aus der 10-fachen Menge absolutem Alkohol umkrystallisiert.

0.1794 g Sbst.: 0.4430 g CO₂, 0.0820 g H₂O. — 0.2050 g Sbst.: 7.6 ccm N (19°, 775 mm).

C₁₉H₁₇O₅N (339.18). Ber. C 67.22, H 5.06, N 4.13.

Gef. » 67.35, » 5.11, » 4.36.

Die Substanz schmilzt bei 136° (korr.). Etwas höher tritt bald Gelbfärbung ein.

Methylenedioxy-phenyl-brenztraubensäure,

CH₂:O₂:C₆H₃.CH₂.CO.CO₂H.

10 g Anhydrid werden mit 50 ccm 10-prozentiger Natronlauge etwa 4 Stunden am Rückflußkühler in einem nicht zu kleinen Kolben auf dem Babobloch erhitzt. Es tritt nach einiger Zeit vollständige Lösung unter Ammoniakentwicklung ein. Man säuert die Flüssigkeit heiß an und bläst die Benzoesäure mit Wasserdämpfen ab. Man filtriert und engt das Filtrat nochmals ein. Das Rohprodukt darf, mit Essigsäureanhydrid erhitzt, nichts mehr von dem gelben Anhydrid geben. Geringe Mengen von Benzoesäure lassen sich noch bequem durch Verreiben der trocknen Masse mit nicht zu viel Äther entfernen. Die Ausbeute betrug 6 g, d. i. 85 % der Theorie.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, ein wenig schwerer in Essigester. Auch von Alkohol wird sie leicht gelöst, besonders in

der Wärme; schwer löslich ist sie in Chloroform, Benzol, Äther und Wasser.

Aus Eisessig läßt sie sich umkrystallisieren und wird daraus in länglichen, sternförmig verwachsenen Blättchen erhalten.

Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid eine Grünfärbung. Löst man die Substanz in wenig Ammoniak, so erhält man mit Silbernitrat einen Niederschlag.

Für die Analyse wurde die Substanz im Soxhlet mit Chloroform extrahiert.

0.1514 g Sbst.: 0.3184 g CO₂, 0.0509 g H₂O.

C₁₀H₉O₅ (208.1). Ber. C 57.66, H 3.88.

Gef. » 57.36, » 3.77.

Die Substanz schmilzt unter Zersetzung gegen 215° (korr.).

Oxim, CH₂:O₂:C₆H₃.CH₂.C(COOH):NOH.

1 g der Ketosäure wird in 10 ccm einer 10-prozentigen Natronlauge gelöst und dazugegeben 1 g Hydroxylaminchlorhydrat, das man mit 1 g Soda in wenig Wasser gelöst hat. Man läßt 3 Tage stehen (bei gewöhnlicher Temperatur) und fällt das Oxim vorsichtig mit verdünnter Salzsäure. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Phosphorpentoxyd im Vakuum. Die Ausbeute betrug 1 g (93% der Theorie).

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Essigester. Ziemlich schwer löslich in Äther, Chloroform und Benzol. In Ligroin fast unlöslich. Aus etwa der 50-fachen Menge Wasser läßt sich das Oxim gut umkrystallisieren; doch vermeide man längeres Kochen.

Man erhält es aus Wasser in verwachsenen Lamellen.

Im Vakuum bis zur Konstanz getrocknet gaben:

0.1508 g Sbst.: 0.2976 g CO₂, 0.0570 g H₂O. — 0.1409 g Sbst.: 7.6 ccm N (18°, 749 mm).

C₁₀H₉O₅N (223.12). Ber. C 53.78, H 4.07, N 6.28.

Gef. » 53.82, » 4.23, » 6.16.

Die Substanz schmilzt unter starker Zersetzung bei etwa 170—171° (korr.).

N-Homopiperonoyl-*C*-piperonyl-glykokollamid,

CH₂:O₂:C₆H₃.CH₂.CO.NH.CH.CO.NH₂

CH₂.C₆H₃:CH₂:O₂.

2 g Ketosäure werden mit 8 ccm 25-prozentiger wäßriger Ammoniaklösung 3 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten ist die Flüssigkeit von Krystallen erfüllt, die abfiltriert und mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen werden. Die Ausbeute beträgt 1.1 g.

Die Substanz ist in Wasser schwer löslich, besonders im kaltem. In Essigester, Chloroform, Benzol, Äther ist sie gleichfalls ziemlich schwer löslich.

Die Substanz krystallisiert aus Alkohol in weichen, farblosen Nadeln, die zentrisch verwachsen sind.

Für die Analyse ist wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert worden.

0.1408 g Sbst.: 0.3177 g CO₂, 0.0600 g H₂O. — 0.1686 g Sbst.: 10.8 ccm N (16°, 756 mm).

C₁₉H₁₈O₆N₂(370.2). Ber. C 61.59, H 4.91, N 7.57.

Gef. » 61.54, » 4.77, » 7.44.

Die Substanz schmilzt bei 189.5° (korr.).

N-Homopiperonyl-C-piperonyl-glykokoll,

CH₂:O₂:C₆H₃.CH₂.CH(COOH).NH.CO.CH₂.C₆H₃:O₂:CH₂.

2 g des soeben beschriebenen Amids werden mit 12 ccm 15-proz. Natronlauge und 30 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 3—3½ Stunden ist Lösung eingetreten und die langsam verlaufende Ammoniakentwicklung beendet. Man säuert heiß mit verdünnter Salzsäure an und kocht eventl. nochmals auf. Die Säure fällt dann schön flockig aus. Das Natriumsalz ist in der Kälte in Wasser schwer löslich. Die Ausbeute an Säure betrug 1.9 g (d. i. ca. 95% der Theorie).

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkohol und Eisessig, weniger in Essigäther und Aceton und noch schwerer löslich in Benzol, Chloroform und Äther. Selbst in heißem Wasser löst sie sich wenig. Sie läßt sich aus einem Gemisch von Alkohol und Benzol umkrystallisieren und wird daraus in meist sternförmig verwachsenen Nadeln erhalten.

Für die Analyse wurde aus der 25-fachen Menge 75-prozent. Alkohol umkrystallisiert.

0.1562 g Sbst.: 0.3502 g CO₂, 0.0663 g H₂O. — 0.2011 g Sbst.: 6.8 ccm N (18°, 770 mm).

C₁₉H₁₇O₇N(371.18). Ber. C 61.42, H 4.63, N 3.78.

Gef. » 61.15, » 4.75, » 3.98.

Die Substanz schmilzt bei 179° (korr.).

Diese Säure spaltet beim Erwärmen Kohlensäure und Wasser ab und liefert, allerdings in geringen Ausbeuten, eine alkaloidartige Substanz. Darüber sowie über verschiedene Versuche, die in der Abhandlung beschriebenen Körper unter Ringschließung zu kondensieren, soll demnächst berichtet werden.