

69. Julius v. Braun und Ludwig Neumann: Bis-Tropasäuren.

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 11. Februar 1920.)

Im Anschluß an die im Institut des Einen von uns von E. Müller ausgeführte Synthese der Tropasäure aus Phenyl-essigester¹⁾ wurde bemerkt, daß auch Tropasäuren mit einem substituierten Benzolkern, ferner die zwei Tropasäuren der Naphthalinreihe auf dem damals angewandten, auf der Reduktion eines Formylesters beruhenden und daher prinzipiell eigentlich nichts Neues bietenden Wege sich voraussichtlich würden gewinnen lassen.

W. Wislicenus, der Entdecker und erfolgreiche Bearbeiter des Formyl-phenyl-essigesters, teilte bald darauf²⁾ gemeinsam mit E. A. Bilhuber mit, daß in der Dissertation des letzteren aus dem Jahre 1915 die Reduktion des Formyl-phenyl-essigesters bereits beschrieben und die Reduktion der Naphthyl-formyl-essigester im Tübinger Laboratorium in Aussicht genommen sei. Selbstverständlich schied für uns dadurch der Gedanke an die Darstellung der α - oder β -Naphthyl-tropasäure aus; auf der anderen Seite glauben wir aber, daß die formylierten Säureester bereits so weit zum Gemeingut aller Chemiker geworden sind, daß wenigstens die Bearbeitung etwas komplizierterer Fälle nicht als ein Eingriff in fremdes Arbeitsgebiet gedeutet werden kann. In dieser Überzeugung gingen wir an die Untersuchung der uns von pharmakologischen Gesichtspunkten interessierenden Frage, wie weit es wohl möglich sei, die für die Tropasäure charakteristische Gruppierung $\text{CH}(\text{CH}_2.\text{OH}).\text{CO}_2\text{H}$ zweimal in den aromatischen Kern einzuführen.

Wir nahmen die Versuche in den drei in Betracht kommenden Fällen, beim *o*-, *m*- und *p*-Phenylen-diessigester, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2.\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, in Angriff und überzeugten uns, daß in allen drei Fällen die Bis-Formylierung ganz glatt verläuft; beim *m*-Phenylen-diessigester, dem einzigen aus der Reihe, mit welchem zurzeit dank der Zugänglichkeit des *m*-Xylols Versuche in etwas größerem Maßstab ausgeführt werden können, erwies sich leider, daß sowohl die Formylverbindung $\text{C}_6\text{H}_4[\text{CH}(\text{CHO}).\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_2$ bzw. $\text{C}_6\text{H}_4[\text{C}(\text{:CH.OH}).\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_2$ als auch ihr Reduktionsprodukt $\text{C}_6\text{H}_4[\text{CH}(\text{CH}_2.\text{OH}).\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_2$ und endlich das Verseifungsprodukt dieses letzteren $\text{C}_6\text{H}_4[\text{CH}(\text{CH}_2.\text{OH}).\text{CO}_2\text{H}]_2$ die so vielen *m*-Derivaten der Benzolreihe eigene schlechte Kristalli-

¹⁾ B. 51, 252 [1918].

²⁾ B. 51, 1237 [1918].

sationsfähigkeit besitzen; wir konnten die ganze Reihe nur in Form zäher, nicht destillierbarer Öle gewinnen¹⁾.

Günstig für die Bearbeitung liegen dagegen die Fälle in der *ortho*- und *para*-Reihe; hier stellte sich jedoch zu unserem Bedauern heraus, daß zurzeit keine genügenden Mengen reinen *o*- und *p*-Xylols beschaffen werden können, um die Untersuchung in dem von uns gewünschten Umfang durchzuführen; durch die Publikation der bisherigen Versuche, die uns wenigstens in der *para*-Reihe bis zur reinen Bis-Tropasäure geführt haben, möchten wir uns das Recht sichern, die Arbeit im günstigeren Augenblick wieder aufzunehmen.

Versuche.

(*dienol*-) Diformyl-*p*-phenylen-diessigsäure-diäthylester,
 $C_6H_4[C(:CH.OH).CO_2C_2H_5]_2$.

Reiner *p*-Phenylen-diessigsäure-diäthylester vom Schmp. 57° (dargestellt aus *p*-Xylol über das *p*-Xylylenbromid und *p*-Xylylencyanid) reagiert, wenn man ihn in der etwa 7-fachen Menge ganz trockenen Äthers löst, 2 Atome Natrium in Drahtform hineinpreßt und 2 Moleküle Ameisensäureester hinzufügt, unter schwacher Erwärmung und lange nicht so stürmisch wie der weiter unten beschriebene *o*-Phenylen-diessigsäureester. Beim Stehen über Nacht ist das metallische Natrium ganz verschwunden und in einen feinflockigen gelbbraunen Niederschlag verwandelt. Setzt man Wasser zu, so löst sich darin alles auf, während in der ätherischen Lösung, die man im Scheidetrichter abtrennt, nur Spuren des Ausgangsesters zurückbleiben.

Zur Isolierung des Diformyl-*p*-phenylen-diessigsäureesters säuert man die bräunlich gefärbte, wäßrige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure an, wobei das neue Produkt sich in fast quantitativer Ausbeute als gelblich gefärbtes, bald erstarrendes Öl abscheidet. Man reinigt es am besten so, daß man es in Äther aufnimmt, die ätherische Lösung mit Soda ausschüttelt (im Äther bleibt dann eine ganz geringe Menge Öl), die Sodalösung mit Säure fällen, die feste Fällung mit ganz wenig eiskaltem Äther verreibt und scharf absaugt. Man bekommt so den Diformyl-*p*-phenylen-diessigsäure-diäthylester in einer 70 % der Theorie betragenden Ausbeute als schneeweißen, feinkristallinen Stoff, der bei 112—114° schmilzt.

0.1556 g Subst.: 0.3595 g CO₂, 0.0866 g H₂O.

C₁₆H₁₈O₆. Ber. C 62.72, H 5.93.

Gef. » 63.01, » 6.23.

¹⁾ Die ersten Versuche darüber stellte Hr. Dr. Arnold an, mußte sie aber bald wegen Übertritts in die Industrie abbrechen.

Die neue Formylverbindung, die sich in allen organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser nur ganz wenig löst, unterscheidet sich vom Formyl-phenyl-essigsäure-äthyl- und -methylester¹⁾, in charakteristischer Weise dadurch, daß sie keine Isomerie-Erscheinungen zeigt, augenscheinlich also nur in einer einzigen Form zu existieren vermag; und zwar ist es allem Anschein nach die Enolform, so daß man den Körper zweckmäßig als Bis-[oxy-methylen]-*p*-phenylen-diessigsäurediäthylester, $C_6H_4[C(:CH.OH).CO_2C_2H_5]_2$, zu bezeichnen hat

In verdünntem Alkali und in Soda löst sich der Diester sehr schnell und leicht auf; säuert man an, so fällt — im Gegensatz zu den erwähnten Monoestern — stets die bei 112–114° schmelzende Form aus, ohne Rücksicht darauf, ob man die Säure schnell oder langsam zufügt. Die alkoholische Lösung des Diesters wird durch Eisenchlorid sehr tief blaviolett gefärbt; durch Natriumacetat wird der Farbton ins rötlichviolette verschoben. Läßt man die alkoholische Lösung des Esters stehen, so findet gegenüber der frischen Lösung keine Abschwächung der Eisenchlorid-Reaktion, d. h. keine Isomerisierung, statt. Eine solche erfolgt auch nicht beim längeren Verweilen des Stoffes bei Zimmertemperatur und nicht beim Schmelzen: die wenig über den Schmelzpunkt erhitze Verbindung erstarrt nach dem Erkalten zum unveränderten Ausgangsprodukt und verhält sich quantitativ in derselben Weise gegen Eisenchlorid.

Wie die α -Formen (Enolformen) der zwei vorerwähnten Monoester, reagiert der Diester in methylalkoholischer Lösung sofort mit wäßrigem Kupferacetat und scheidet ein hellgrün gefärbtes Kupfersalz ab, das der Analyse zufolge ein basisches Salz darstellt.

Übergießt man die Bis-Oxymethylen-Verbindung mit 2 Mol. Anilin, so erhält man zunächst ein klares Öl, das sich aber bald zu trüben beginnt. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmt man kurze Zeit auf dem Wasserbade, zerreibt das ziemlich feste Reaktionsprodukt mit etwas Alkohol, saugt ab und krystallisiert das so gewonnene Dianilid, $C_6H_4[C(:CH.NH.C_6H_5).CO_2C_2H_5]_2$, aus heißem Alkohol um: es stellt ein feinkrystallinisches Pulver vom Schmp. 143° dar.

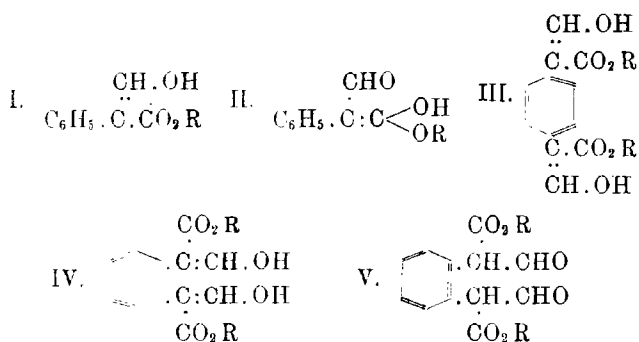
0.0992 g Subst.: 5.5 ccm N (22°, 770 mm),

$C_{28}H_{28}O_4N_2$. Ber. N 6.14, Gef. N 6.35.

Mit Natronlauge und Benzoylchlorid wird endlich aus dem Oxymethylen-Produkt in der üblichen Weise ein Benzoylderivat gewonnen, das sich durch Schwerlöslichkeit in Alkohol auszeichnet und bei 186–187° schmilzt.

¹⁾ W. Wislicenus, A. 413, 206 [1917].

Alles in allem kann man wohl sagen, daß in dem Diformyl-*o*-phenylen-diessigester eine reine einheitliche Enolform (III.) vorliegt. Bekanntlich haben die bisherigen umfangreichen Untersuchungen über die Ester der Formyl-phenyl-essigsäure¹⁾ noch keine Entscheidung darüber gebracht hat, ob die neben den dem Enoltypus (I) entsprechenden α -Formen existenzfähigen β -Formen, stereoisomere Enolformen oder strukturisomere Aldo-Enol-Formen (II.) darstellen.



Auch die Tatsache, daß das Di-Enol III. einer Isomerisierung ebensowenig zugänglich zu sein scheint, wie das weiter unten beschriebene analoge Derivat der *ortho*-Reihe (IV.), trägt leider nicht zur sicheren Entscheidung dieser recht schwierigen Isomerief Frage bei; immerhin will es uns scheinen, daß bei einem Komplex wie III. und IV. eine Stereoisomerisierung kaum größere Schwierigkeiten als bei einem Komplex I. bieten müßte, während eine zweimalige strukturelle Umformung des Moleküls nach dem Schema von II. wohl weniger leicht erfolgen würde; unser Befund scheint uns also ein wenig zu Gunsten der Aldo-Enol-Formulierung (II.) der β -Formen der Formyl-phenyl-essigester zu sprechen, einer Formulierung, der Wislicenus bekanntlich eine Zeit lang den Vorzug gegeben hat, gegen die er aber letzthin²⁾ Bedenken erhob.

In einem Punkt unterscheidet sich unser Di-Ester von dem Monoäthyl- und Monomethylester: das ist sein Verhalten gegen Phenylisocyanat. Beim Zusammenbringen der Komponenten (im zugeschmolzenen Rohr) tritt bald Trübung der zunächst klaren Flüssigkeit und Festwerden ein; erwärmt man noch kurz auf dem Wasserbade und untersucht das Reaktionsprodukt, so erweist es sich nicht als Bis-Phenylurethan, sondern als reiner *symm.* Diphenylharnstoff, der offenbar seine Entstehung einer besonders leicht aus

¹⁾ B. 20, 2933 [1887]; 28, 767 [1895]; 29, 742 [1896]; 32, 2837 [1899]; A. 291, 147 [1896]; 312, 34 [1900]; 389, 265 [1912]; 413, 206 [1917].

²⁾ A. 413, 206 [1917].

dem Molekül des Di-Enols stattfindenden Abspaltung von Wasser verdankt. Eine genauere Untersuchung des Wasseraustritts aus dem Bis-oxymethylen-*p*-phenylen-diessigester mußten wir bis zum Zeitpunkt verschieben, wo wir über mehr Substanz verfügen werden.

p-Phenylen-bis-tropasäure-diäthylester,
 $C_6H_4[CH(CH_2.OH).CO_2C_2H_5]_2$.

Die Reduktion der Bis-oxymethylen-Verbindung kann in ätherischer Lösung mit aktiviertem Aluminium genau so durchgeführt werden, wie es beim Tropasäureester beschrieben wurde. Nachdem die Eisenchlorid-Reaktion der Flüssigkeit verschwunden ist, saugt man ab, wäscht gut mit Äther aus, zersetzt den Aluminiumschlamm, in dem ein großer Teil des Ausgangsmaterials an Tonerde gebunden ist, mit verd. Säure, äthert aus, reduziert die ätherische Lösung wieder und wiederholt zweckmäßig die ganze Operation noch einmal. Die ätherischen Reduktionsflüssigkeiten werden vereinigt und hinterlassen nach dem Abdestillieren des Äthers in einer rund 50% der Theorie betragenden Ausbeute den Äthylester der Bis-[oxy-methyl]-*p*-phenylen-diessigsäure, die wir kurz als *p*-Phenylen-bis-tropasäure bezeichnen wollen. Zum Unterschied vom Äthylester der Tropasäure ist die neue Verbindung fest. Sie hinterbleibt in nur schwach klebriger Form und kann leicht rein erhalten werden, wenn man sie in wenig Äther löst, reichlich Petroläther zusetzt und langsam krystallisieren läßt.

0.1266 g Sbst.: 0.2875 g CO_2 , 0.0808 g H_2O .

$C_{16}H_{22}O_6$. Ber. C 61.90, H 7.15.

Gef. » 61.94, » 7.14.

Der Ester schmilzt bei 65–66° und löst sich leicht in allen organischen Lösungsmitteln; nur von Petroläther wird er schwer aufgenommen.

p-Phenylen-bis-tropasäure, $C_6H_4[CH(CH_2.OH).CO_2H]_2$.

Zur Verseifung des Esters wandten wir, wie seinerzeit bei der Synthese der Tropasäure, Barytwasser an, das wir erst kurze Zeit bei 60°, dann 15 Stdn. bei Zimmertemperatur einwirken ließen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde die wäßrige Flüssigkeit im von der Heydeschen Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen und der Äther verdampft. Die *p*-Bis-tropasäure hinterbleibt in fester Form und läßt sich aus wenig Wasser gut umkrystallisieren; man erhält sie in Form glänzender Blättchen, die bei 93–94° schmelzen.

0.0810 g Sbst.: 0.1693 g CO₂, 0.0438 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₆. Ber. C 56.67, H 5.59.

Gef. » 57.00, » 6.01.

Die Darstellung der Salze und sonstigen Derivate der Säure, ferner die Spaltung der Säure in die wegen der zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome vorauszusehenden Modifikationen haben wir aus Mangel an Material einstweilen noch nicht in Angriff nehmen können.

Formylierung und Reduktion des *m*-Phenylen-diessigsäure-diäthylesters.

Der in der Literatur noch nicht beschriebene Diäthylester der *m*-Phenylen-diessigsäure kann aus der Säure leicht in der üblichen Weise gewonnen werden und stellt eine unter 14 mm bei 196—198° siedende wasserhelle Flüssigkeit dar, die auch bei langem Abkühlen nicht erstarrt.

0.1304 g Sbst.: 0.3208 g CO₂, 0.0912 g H₂O.

C₁₄H₁₈O₄. Ber. C 67.20, H 7.20.

Gef. » 67.09, » 7.40.

Die Umsetzung des Esters mit Natrium und ameisensaurem Äthyl verläuft annähernd so energisch wie in der *para*-Reihe. Verarbeitet man die Reaktionsmasse in der dort angegebenen Weise, so erhält man das Kondensationsprodukt, das eine ebenso intensive Blauviolett-färbung mit Eisenchlorid gibt, als ziemlich dickes, nicht krySTALLISIERENDES ÖL, das sich auch im Kathoden-Vakuum nicht ohne Zersetzung überdestillieren ließ, und dessen Derivate ebensowenig KrySTALLISATIONSFREUDIGKEIT zeigten.

Ebenfalls flüssig und nicht ohne Zersetzung destillierbar ist der Bis-tropasäureester der *meta*-Reihe, den wir durch Reduktion der Formylverbindung mit Aluminium-amalgam in ätherischer Lösung bis zum Verschwinden der Eisenreaktion gewannen. Alle Versuche endlich, diesen reduzierten Ester zu verseifen (mit Barytwasser, wäßrigem und alkoholischem Alkali) lieferten uns die zugehörige Säure in klebriger Form, und nicht ein einziges Mal bei etwa einem Dutzend von Versuchen gelang es uns, sie krySTALLISIERT und rein zu fassen.

(diénol-)Diformyl-*o*-phenylen-diessigsäure-diäthylester, C₆H₄[C(:CH.OH).CO₂C₂H₅]₂.

Die Reaktion des *o*-Phenylen-diessigsäureesters mit Natrium und ameisensaurem Äthyl tritt bedeutend lebhafter als beim *p*-Ester ein. Wie dort wurde nach beendeter Umsetzung Wasser zugesetzt, die

dunkelrote Lösung von der ätherischen Schicht (in der nur ganz wenig zurückblieb) getrennt, angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und die neue Formylverbindung dem Äther mit Sodalösung entzogen. Sie scheidet sich beim Ansäuern der Sodalösung in Form einer tiefgelb gefärbten, festen Masse mit ca. 75% Ausbeute ab.

Das Kondensationsprodukt ist leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln und kann bequem aus heißem Alkohol durch vorsichtigen Zusatz von Wasser umkrystallisiert werden. Es schmilzt dann bei 77—78°.

0.1014 g Subst.: 0.2344 g CO₂, 0.0554 g H₂O.

C₁₆H₁₈O₆. Ber. C 62.72, H 5.93.

Gef. » 63.04, » 6.11.

Daß in ihm die Oxymethylen-Form vorliegt, darauf weist schon die lebhaftere Eigenfarbe hin: eine solche erscheint plausibel bei einem Stoff von der Formel IV, sie wäre unverständlich bei der Formylform V. Die chemischen Tatsachen stimmen ganz damit überein.

Die Eisenchlorid-Reaktion ist außerordentlich lebhaft, nur ist die Farbnuance gegenüber analogen Verbindungen vertieft, nämlich grünblau; durch Natriumacetat geht sie in blaurot über.

In verdünntem Alkali und in Soda löst sich der Diester schnell und leicht auf. Mit Kupferacetat liefert er in alkoholischer Lösung momentan eine Fällung eines moosgrünen Kupfersalzes, das in Alkohol sehr schwer löslich ist und sich nicht umkrystallisieren ließ.

Ganz wie in der *para*-Reihe, war es uns nicht möglich, Andeutungen für die Existenz einer isomeren Form zu finden: längeres Verweilen bei Zimmertemperatur und in alkoholischer Lösung, Schmelzen und Wiedererstarren, langsames und schnelles Fällern aus der alkalischen Lösung liefern stets den ursprünglichen, bei 77—78° schmelzenden Körper unverändert zurück.

Genau so gelb wie die Bis-oxymethylen-verbindung ist auch ihr Anilid, das sich durch kurzes Erwärmen mit 2 Mol. Anilin auf dem Wasserbade als schnell festwerdende Masse bildet, sich leicht in Chloroform, schwer in Alkohol löst und nach dem Umlösen aus Chloroform-Alkohol bei 200° schmilzt.

0.1014 g Subst.: 0.2750 g CO₂, 0.0569 g H₂O.

C₂₈H₂₈O₄N₂. Ber. C 73.66, H 6.19.

Gef. » 73.96, » 6.28.

Während der Bis-oxymethylen-*o*-phenylen-diessigester sich dem *p*-Ester ganz in seinem Verhalten gegen Phenylisocyanat anschließt — wie dort wird auch hier in einer noch schneller verlaufenden Reaktion nur *symm.* Diphenyl-harnstoff gebildet — unterscheidet er sich von ihm und auch von allen anderen, bisher be-

kannten Formylestern in seinem Verhalten gegen Benzoylchlorid: beim Schütteln in alkalischer Lösung nimmt die Flüssigkeit momentan die Farbe einer recht konzentrierten Permanganatlösung an, und es scheiden sich alsbald violette, amorphe Flocken ab, deren Reinigung wir einstweilen noch nicht haben durchführen können: es ist wahrscheinlich, daß die räumliche Nähe der beiden Oxymethylen-gruppen, die besonders leicht zu einem intramolekularen Wasseraustritt Veranlassung geben kann, für den Gang der Reaktion von Einfluß ist.

Bezüglich der Reduktion der Bis-oxymethylen-Verbindung konnten wir an einem kleinen Versuch nur feststellen, daß sie längere Zeit als in der *para*- und *meta*-Reihe beansprucht. Wir zweifeln nicht, daß die Isolierung der *o*-Bis-tropasäure uns gelingen dürfte, sobald reines *o*-Xylol wieder zur Verfügung stehen wird.

70. Julius v. Braun und Kurt Râth: Untersuchungen in der Tropin- und Cocain-Reihe. II. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 14. Februar 1920.)

In Gemeinschaft mit E. Müller hat der Eine von uns vor einiger Zeit¹⁾ die Untersuchung der Frage begonnen, wie die physiologische Wirkung der Tropeine, insbesondere des Atropins und des Benzoyltropins oder *ps*-Tropins (Tropa-cocains), die beide nach Morgenroths Feststellung²⁾ gleich stark anästhetisch wirken, beeinflußt wird, wenn man in der Grundsubstanz, dem Tropan (1.) das Hydroxyl aus seiner Tropin-Stellung (2.) entfernt und an einer anderen Stelle verankert. Zu diesem Zweck wurde das sog. Homotropin (3.) synthetisiert, und es stellte sich heraus, daß seine Acylderivate sich den Tropeinen ganz analog verhalten: das Benzoyl-homotropin ist dem Tropa-cocain, das Tropol-homotropin (von uns Mydriasin genannt) dem Atropin äquivalent.

Das Homotropin stellt nicht die einzige theoretisch denkbare Umformung des Tropin-Moleküls dar, die dessen für die physiologische Wirkung der Acylderivate augenscheinlich in Betracht kommenden funktionellen Elemente (tertiäres basisches Stickstoffatom und acylierbares Hydroxyl) enthält, es steht aber dem Tropin in seinem ganzen Aufbau besonders nahe. Ein etwas entfernterer Typus ergibt sich,

¹⁾ B. 51, 235 [1918].

²⁾ Ber. Pharm. Ges. 29, 233 [1919].